

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 882**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2012** **E 12728453 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015** **EP 2721030**

54 Título: **Nuevos derivados de ftalacinonapirrollopirimidincarboxamida**

30 Prioridad:

17.06.2011 EP 11170440

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2016

73 Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es:

STENGEL, THOMAS;
MAIER, THOMAS;
MANN, ALEXANDER;
STADLWIESER, JOSEF;
FLOCKERZI, DIETER;
PAHL, ANDREAS;
BENEDIKTUS, EWALD;
HESSMANN, MANUELA;
KANACHER, TOBIAS;
HUSSONG, RAGNA;
ZITT, CHRISTOF;
HOLST, HANS CHRISTOF;
HUMMEL, ROLF-PETER;
VIERTELHAUS, MARTIN;
TENOR, HERMANN;
DUNKERN, TORSTEN;
HATZELMANN, ARMIN y
HESSLINGER, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 564 882 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

Nuevos derivados de ftalacinonapirrollopirimidincarboxamida.

Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a nuevos derivados de ftalacinonapirrollopirimidincarboxamida, que se usan en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

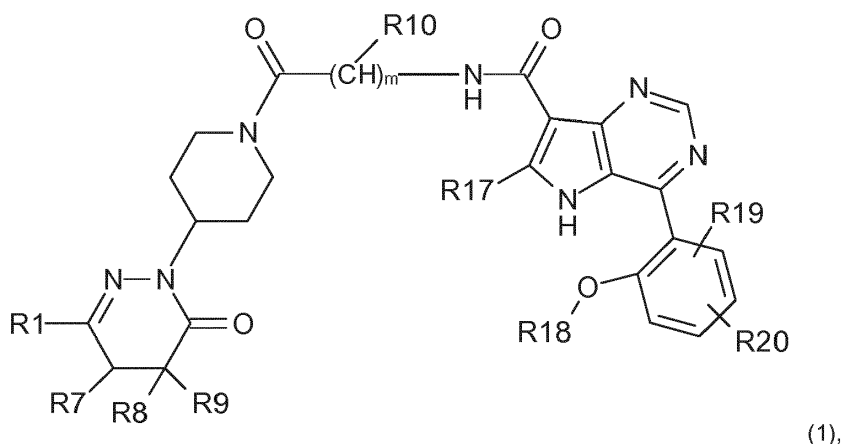
Antecedentes técnicos conocidos

En las solicitudes de patente internacionales WO02/064584, WO02/085906, WO04/017974, WO04/018449, WO04/018451, WO04/018457, WO 05/075456 y WO05/075457 se describen derivados de ftalacinona o piridacinona con un sustituyente piperidinilo como inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4. Las solicitudes de patente internacionales WO2009106531 y WO2011023693 describen compuestos de pirrollopirimidincarboxamida que representan inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

Descripción de la invención

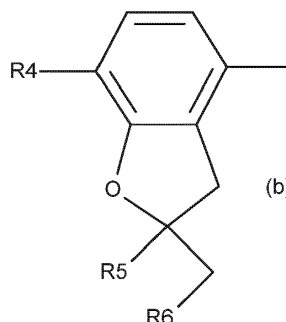
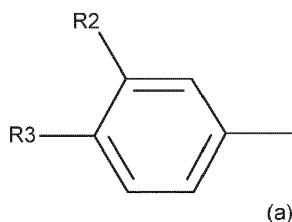
Se ha encontrado ahora que los compuestos de derivados de piperidinilpiridacinonapirrollopirimidincarboxamida, que se describen con mayor detalle posteriormente, tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (1)



en donde

R1 representa un derivado fenílico de las fórmulas (a) o (b)



en donde

R2 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

R3 es alcoxi 1-4C, cicloalcoxi 3-5C, cicloalcoxi(3-5C)-metoxi o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

R4 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

	R5	es alquilo 1-4C,
	R6	es hidrógeno o alquilo 1-4C o en las que R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre,
5	R7	es hidrógeno,
	R8	es alquilo 1-4C,
	o R7 y R8	forman juntos un grupo alquileo 3C a 5C,
	R9	es hidrógeno o alquilo 1-4C, o en las que R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro,
10	m	es 1 o 2,
	R10	es independientemente uno de otro hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-6C, -CH(CH ₃)-R11 o -CH ₂ -R12,
		en donde
15		R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,
		R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C) ₂ , -CH ₂ -S-(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13, fenilo sustituido con R13 y R14,
		en donde
20		R13 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-6C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH ₂ , -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,
		R14 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-6C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH ₂ o -CN,
		o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o
25		R12 es -CH ₂ -C(O)-R15,
		en donde
		R15 es hidroxilo, -N(R16) ₂ , piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde
		R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-4C,
	R17	es hidrógeno o metilo,
30	R18	es -CH ₂ -cicloalquilo(3-6C),
	R19	es halógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C, alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor o fluoroalquilo 1-4C,
	R20	es halógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,
35	o R19 y R20	forman juntos un grupo alquilendioxi 1-2C
		o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.
40		El alquilo 1-6C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos son n-hexilo, 2-metilhexilo, 3-metilpentilo, 2,2,-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.
		El alquilo 1-4C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.
		El alquilo 1-3C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos son propilo, isopropilo, etilo y metilo.

El alquilo 1-2C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos son etilo y metilo.

El alcoxi 1-4C es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono que se pueden mencionar en este contexto son, por ejemplo, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.

El alcoxi 1-2C es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos son etoxi y metoxi.

El alquilendioxi 1-2C representa, por ejemplo, el grupo metilendioxi [O-CH₂-O-] y el etilendioxi [-O-CH₂-CH₂-O-].

El alcoxi 1-4C, que está completamente o predominantemente sustituido con flúor, es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por flúor. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un grupo trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, perfluorometoxi, 1,1,1-trifluoro-2-fluorometoxi, 1,1,1-trifluoro-2,2-difluorometoxi, 1,1-difluoro-2,2-difluorometoxi, 1,1-difluoro-2-fluorometoxi, 1,1-difluorometoxi, 1-fluoro-2,2-difluorometoxi, 1-fluoro-2-fluorometoxi, 1-fluorometoxi, 2,2-difluorometoxi, 2-fluorometoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, n-perfluoropropoxi y n-perfluorobutoxi, de los que se prefieren el grupo 1,1-difluoro-2,2-difluorometoxi, el 1,1,1-trifluorometoxi, el trifluorometoxi y el fluorometoxi. El más preferido es el grupo difluorometoxi. "Predominantemente", en relación con esto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi 1-4C se reemplaza por átomos de flúor.

El alcoxi 1-2C, que está completamente o predominantemente sustituido con flúor, es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por flúor. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, perfluorometoxi, 1,1-difluoro-2,2-difluorometoxi, el grupo 1,2,2-tetrafluorometoxi, el 1,1,1-trifluorometoxi, el trifluorometoxi y el difluorometoxi, de los que se prefiere el grupo difluorometoxi. "Predominantemente", en relación con esto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi 1-2C se reemplaza por átomos de flúor.

El fluoroalquilo 1-4C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo 1-4C se reemplazan por flúor. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un grupo trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, perfluorometilo, 1,1,1-trifluoro-2-fluorometilo, 1,1,1-trifluoro-2,2-difluorometilo, 1,1-difluoro-2,2-difluorometilo, 1,1-difluoro-2-fluorometilo, 1,1-difluorometilo, 1-fluoro-2,2-difluorometilo, 1-fluoro-2-fluorometilo, 1-fluorometilo, 2,2-difluorometilo, 2-fluorometilo, n-perfluoropropilo y n-perfluorobutilo. Preferiblemente, el fluoroalquilo 1-4C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en donde de uno a tres de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo 1-4C se reemplazan por flúor. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un grupo trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, perfluorometilo, 1,1,1-trifluorometilo, 1,1,1-trifluoro-2-fluorometilo, 1,1-difluoro-2,2-difluorometilo, 1,1-difluoro-2-fluorometilo, 1,1-difluorometilo, 1-fluoro-2,2-difluorometilo, 1-fluoro-2-fluorometilo, 1-fluorometilo, 2,2-difluorometilo y 2-fluorometilo.

El fluoroalquilo 1-2C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo 1-2C se reemplazan por flúor. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un grupo trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, perfluorometilo, 1,1,1-trifluoro-2-fluorometilo, 1,1,1-trifluoro-2,2-difluorometilo, 1,1-difluoro-2,2-difluorometilo, 1,1-difluoro-2-fluorometilo, 1,1-difluorometilo, 1-fluoro-2,2-difluorometilo, 1-fluoro-2-fluorometilo, 1-fluorometilo, 2,2-difluorometilo y 2-fluorometilo. Preferiblemente, el fluoroalquilo 1-2C es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, en donde de uno a tres de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo 1-2C se reemplazan por flúor. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un grupo trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, perfluorometilo, 1,1,1-trifluorometilo, 1,1,1-trifluoro-2-fluorometilo, 1,1-difluoro-2,2-difluorometilo, 1,1-difluoro-2-fluorometilo, 1,1-difluorometilo, 1-fluoro-2,2-difluorometilo, 1-fluoro-2-fluorometilo, 1-fluorometilo, 2,2-difluorometilo y 2-fluorometilo.

El cicloalcoxi 3-5C indica ciclopropiloxi, ciclobutiloxi o ciclopentiloxi. El cicloalquilmetoxi 3-5C indica ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi.

El cicloalquilo 5-7C es un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono e indica cicloheptilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente ciclohexilo.

El cicloalquilo 3-6C es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono e indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El cicloalquilo 3-5C indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, en donde el cicloalquilo 3-4C indica más preferiblemente ciclopropilo y ciclobutilo. El cicloalquilo más preferido es el ciclopropilo.

El halógeno indica flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose el flúor, el cloro o el bromo y prefiriéndose más el flúor y el cloro.

Según la definición del grupo -(CH)_m-R₁₀, es posible que este grupo se derive bien de α-aminoácidos tales como fenilalanina, tirosina, glicina, alanina, treonina o serina o bien de β-aminoácidos tales como β-alanina o β-fenilalanina.

Se ha de entender que, si R12 representa un anillo fenílico sustituido, el sustituyente R13 puede estar ligado en la posición 2, la posición 3 o la posición 4 del anillo fenílico. Se ha de entender además que los sustituyentes R13 y R14 del anillo fenílico pueden estar ligados en la posición 2 y 3, en la posición 2 y 4, en la posición 2 y 5, en la posición 2 y 6, la posición 3 y 4, en la posición 3 y 5 y en la posición 3 y 6 al anillo fenílico. Preferiblemente, los sustituyentes R13 y R14 pueden estar ligados en la posición 3 y 4, la posición 3 y 5 y en la posición 2 y 4 al anillo fenílico.

Si R12 representa un anillo fenílico, que está sustituido con R13 o que está sustituido con R13 y 14, anillos fenílicos sustituidos ejemplares que se pueden mencionar son 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-terc-butil-fenilo, 4-bifenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-carboxamido-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenil o 3,4-dimetoxi-fenilo.

Se ha de entender además que los sustituyentes R19 y R20 pueden estar ligados en la posición 4 y 5 y en la posición 5 y 6 al anillo fenílico, preferiblemente R19 y R20 pueden estar ligados en la posición 4 y 5 al anillo fenílico. En caso de que R19 y R20 formen un grupo alquilendioxi 1-2C, este grupo puede estar ligado en la posición 4,5 o en la posición 5,6, preferiblemente en la posición 5,6, al anillo fenílico. Este anillo fenílico tiene siempre un grupo -O-CH₂-cicloalquilo(3-6C) del que el grupo -O-CH₂-ciclopropilo es el más preferido.

Anillos fenílicos ejemplares sustituidos con R19 y R20 que se pueden listar son 2-(ciclopropil-metoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo, 2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-5-metoxifenil o 5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-ilo].

Sales de los compuestos de fórmula (1) y los estereoisómeros de los mismos incluyen todas las sales por adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases, especialmente todas las sales por adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia.

Ejemplos de sales por adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidroclozuros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, trifluoroacetatos, citratos, gluconatos incluyendo D-gluconatos y L-gluconatos, glucuronatos incluyendo D-glucuronatos y L-glucuronatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, maleatos, laureatos, malatos incluyendo L-malatos y D-malatos, lactatos incluyendo L-lactatos y D-lactatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartratos incluyendo L-tartratos, D-tartratos y meso-tartratos, estearatos, bencenosulfonatos (besilatos), toluenosulfonatos (tosilatos), metanosulfonatos (mesilatos), laurilsulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, lactobionatos (sales de ácido 4-O-β-D-galactopiranosil-D-glucónico), galactaratos, embonatos y ascorbates.

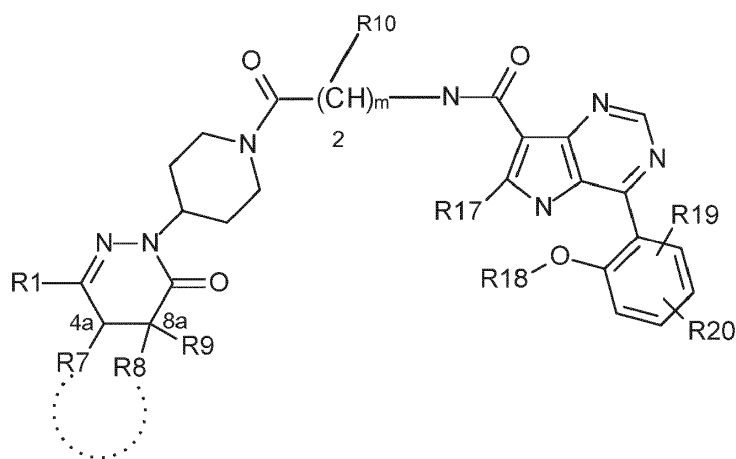
Ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina y guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, particularmente, sales solubles en agua.

Los compuestos de fórmula (1), los estereoisómeros de los mismos, las sales de compuestos de fórmula (1) o los estereoisómeros de las mismas pueden contener, p. ej. cuando están aislados en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, están incluidos dentro del alcance de la invención todos los solvatos de los compuestos de fórmula (1), los estereoisómeros de los mismos, las sales de compuestos de fórmula (1) y los estereoisómeros de las mismas. Los hidratos son un ejemplo preferido de dichos solvatos.

Se entiende que "estereoisómero" como parte de la expresión "o un estereoisómero del compuesto" o de la expresión "o un estereoisómero de una sal del compuesto" significa que los compuestos de fórmula (1) tienen centros quirales en las posiciones 4a y 8a, en el caso de que R7 y R8 formen juntos un grupo alquileo 3C-5C. En caso de que R1 represente un derivado fenílico de fórmula (b), hay un centro quiral adicional en el anillo de dihidrofurano, si los sustituyentes R5 y -CH₂-R6 no son idénticos. Se prefieren compuestos de fórmula (1) en los que los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 8a tengan configuración cis, se prefieren más compuestos de fórmula (1) en los que la configuración absoluta sea S en la posición 4a y R en la posición 8a (según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog).

La numeración del sistema anular, si R7 y R8 forman juntos un grupo alquileo 3C-5C, se muestra en la fórmula (1*) posterior. El anillo punteado representa el posible cierre de anillo de R7 y R8.



Sin embargo, se prefieren los compuestos en los que los sustituyentes R5 y -CH₂-R6 son idénticos o juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro.

- 5 Por otra parte, los compuestos de fórmula (1*) tienen un centro quiral adicional en la posición 2 y si R10 representa un grupo -CH(CH₃)-R11, está presente otro centro quiral.

Todos los posibles estereoisómeros, es decir diastereoisómeros puros y enantiómeros puros, así como todas las mezclas de los mismos, independientemente de la relación, incluyendo los racematos, están dentro del alcance de la invención (respectivamente, dentro del alcance de la reivindicación particular).

- 10 En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1), en donde

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

R3 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

- 15 R4 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

R5 es alquilo 1-2C,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro,

- 20 R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-4C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C a 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

- 25 o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro,

R10 es independientemente uno de otro hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, -CH(CH₃)-R11 o -CH₂-R12,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,

- 30 R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C)₂, -CH₂-S-(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13, fenilo sustituido con R13 y R14,

en donde

- R13 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂, -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,
- R14 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂ o -CN,
- 5 o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o
- R12 es -CH₂-C(O)-R15,
- en donde
- R15 es hidroxilo, -N(R16)₂, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde
- 10 R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-4C,
- R17 es hidrógeno o metilo,
- R18 es -CH₂-cicloalquilo(3-6C),
- R19 es halógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C, alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor o fluoroalquilo 1-4C,
- 15 R20 es halógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,
- o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C
- o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.
- En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1), en donde
- R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b),
- 20 en donde
- R2 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C predominantemente o completamente sustituido con flúor,
- R3 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C predominantemente o completamente sustituido con flúor,
- R4 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C predominantemente o completamente sustituido con flúor,
- R5 es alquilo 1-2C,
- 25 R6 es hidrógeno o alquilo 1-2C,
- o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros conectado en forma espiro,
- R7 es hidrógeno,
- R8 es alquilo 1-2C,
- 30 o R7 y R8 juntos forman un grupo alquilenio 3C a 5C,
- R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,
- o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros conectado en forma espiro,
- m es 1 o 2,
- 35 R10 es independientemente uno de otro hidrógeno cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, -CH(CH₃)-R11 o -CH₂-R12,
- en donde
- R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,
- R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N(alquilo 1-2C)₂, -CH₂-S(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13, fenilo sustituido con R13 y R14,
- 40 en donde

- R13 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂, -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,
- R14 es halógeno o alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o
- R12 es -CH₂-C(O)-R15,
- en donde
- R15 es hidroxilo, -N(R16)₂, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde
- R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-3C,
- R17 es hidrógeno o metilo,
- R18 es -CH₂-cicloalquilo(3-5C),
- R19 es halógeno o alcoxi 1-4C,
- R20 es halógeno o alcoxi 1-4C,
- o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C
- o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.
- En otra realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1), en donde
- R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b),
- en donde
- R2 es metoxi,
- R3 es metoxi,
- R4 es metoxi,
- R5 es metilo,
- R6 es hidrógeno,
- R7 es hidrógeno,
- R8 es alquilo 1-2C, o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C a 5C,
- R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C, o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 miembros conectado en forma espiro,
- m es 1 o 2,
- R10 es independientemente uno de otro hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, -CH(CH₃)-R11 o -CH₂-R12,
- en donde
- R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,
- R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C)₂, -CH₂-S-(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13, fenilo sustituido con R13 y R14,
- en donde
- R13 es flúor, cloro, bromo, alcoxi 1-2C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-2C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂, -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,
- R14 es flúor, cloro, bromo o alcoxi 1-2C,
- o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

- R12 es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R15}$,
 en donde
 R15 es hidroxilo, $-\text{N}(\text{R16})_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde
 R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-3C,
 5 R17 es hidrógeno o metilo,
 R18 es $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo(3-4C),
 R19 es alcoxi 1-2C,
 R20 es flúor, cloro o bromo,
 o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi
 10 o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.
 En otra realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1), en donde
 R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b),
 en donde
 R2 es metoxi,
 15 R3 es metoxi,
 R4 es metoxi,
 R5 es metilo,
 R6 es hidrógeno,
 R7 es hidrógeno,
 20 R8 es alquilo 1-2C,
 o R7 y R8 juntos forman un grupo alquilenos 3C o 4C,
 R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,
 o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo
 hidrocarbonado de 5 miembros conectado en forma espiro,
 25 m es 1 o 2,
 R10 es independientemente uno de otro hidrógeno, ciclohexilo, alquilo 1-4C, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{R11}$ o $-\text{CH}_2-\text{R12}$,
 en donde
 R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,
 30 R12 es hidroxilo, ciclohexilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13,
 fenilo sustituido con R13 y R14,
 en donde
 R13 es flúor, cloro, alcoxi 1-2C, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, hidroxilo, fenilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, 2-
 oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,
 R14 es flúor, cloro o metoxi,
 35 o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-
 4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-
 indol-3-ilo, o
 R12 es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R15}$,
 en donde

R15 es hidroxilo, -N(R16)₂, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o isopropilo,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es -CH₂-cicloalquilo(3C),

5 R19 es metoxi,

R20 es flúor,

o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

10 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno y R1, R10, R17, R18, R19 y R20 son como se definen anteriormente.

15 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-4C y R3 es alcoxi 1-4C, y R10, R17, R18, R19 y R20 son como se definen anteriormente.

20 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-4C y R3 es alcoxi 1-4C, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 es alcoxi 1-4C o halógeno, R20 es alcoxi 1-4C o halógeno o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C y R10 y R17 son como se definen anteriormente. Preferiblemente, R2 representa alcoxi 1-2C, más preferiblemente metoxi, R2 representa alcoxi 1-2C, más preferiblemente metoxi, R16 representa -CH₂-ciclopropilo, R19 representa alcoxi 1-2C, preferiblemente metoxi, o halógeno, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor, R20 representa alcoxi 1-2C, preferiblemente metoxi, o halógeno, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor, o R19 y R20 preferiblemente juntos forman un grupo metilendioxi y R10 y R17 son como se definen anteriormente.

30 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 y R3 son metoxi, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, preferiblemente ligado en la posición 5, 6 al anillo fenílico, R10 representa hidrógeno, alquilo 1-6C, cicloalquilo 5-7C o -CH(CH₃)-R11, R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo y R17 es como se define anteriormente. Si R10 es alquilo 1-6C, es preferiblemente metilo, etilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo o terc-butilo y si R10 representa cicloalquilo 5-7C, preferiblemente es ciclohexilo.

40 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 y R3 son metoxi, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, preferiblemente ligado en la posición 5, 6 al anillo fenílico, R10 es -CH₂-R12, en donde R12 representa hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, preferiblemente ciclohexilo, -N-(alquilo 1-2C)₂, preferiblemente -N(CH₃)₂ o -CH₂-S-(alquilo 1-2C), preferiblemente -CH₂-S-CH₃ o bencilo y R17 es como se define anteriormente.

45 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 y R3 son metoxi, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, preferiblemente ligado en la posición 5, 6 al anillo fenílico, R10 es -CH₂-R12, en donde R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o R12 es -CH₂-C(O)-R15, en donde R15 es hidroxilo, -N(R16)₂, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-4C, preferiblemente alquilo 1-3C, más preferiblemente isopropilo y R17 es como se define anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 es metoxi y R3 es metoxi, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 representa metoxi o flúor, preferiblemente flúor, R20 representa metoxi o flúor, preferiblemente metoxi, o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, preferiblemente ligado en la posición 5, 6 al anillo fenílico, R10 es -CH₂-R12, en donde R12 representa fenilo no sustituido y R17 es como se define anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 y R3 son metoxi, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 representa metoxi o flúor, preferiblemente flúor, R20 representa metoxi o flúor, preferiblemente metoxi, o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, preferiblemente ligado en la posición 5, 6 al anillo fenílico, R10 es -CH₂-R12, en donde R12 representa fenilo bien sustituido con R13 o bien sustituido con R13 y R14, en donde R13 y R14 así como R17 son como se definen anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 es metoxi y R3 es metoxi, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 representa metoxi o flúor, preferiblemente flúor, R20 representa metoxi o flúor, preferiblemente metoxi, o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, preferiblemente ligado en la posición 5, 6 al anillo fenílico, R10 es -CH₂-R12, en donde R12 representa fenilo bien sustituido con R13 o bien sustituido con R13 y R14, y R17 es como se define anteriormente. Si R12 representa fenilo sustituido con R13, R13 representa alcoxi 1-2C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-2C, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂ o -CN, preferiblemente R13 representa alcoxi 1-2C, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, flúor, cloro, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂, -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidinilo. Si R12 representa fenilo sustituido con R13 y R14, R13 y R14 independientemente uno de otro representan alcoxi 1-2C, flúor, cloro o bromo, preferiblemente metoxi, flúor o cloro, más preferiblemente R13 y R14 son ambos metoxi, flúor o cloro.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C-4C, preferiblemente un grupo alquileo 4C, R9 es hidrógeno y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), en donde R4 es alcoxi 1-4C, preferiblemente alcoxi 1-2C, más preferiblemente, metoxi, R5 es alquilo 1-4C, preferiblemente alquilo 1-2C, más preferiblemente metilo, R6 es hidrógeno o R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros conectado en forma espiro, preferiblemente un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros conectado en forma espiro, y R10, R17, R18, R19 y R20 son como se definen anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 es hidrógeno, R8 y R9 son alquilo 1-2C, R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-4C y R3 es alcoxi 1-4C, y R10, R17, R18, R19 y R20 son como se definen anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 es hidrógeno, R8 y R9 son alquilo 1-2C, preferiblemente metilo, R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-2C, preferiblemente metoxi, y R3 es alcoxi 1-2C, preferiblemente metoxi, R10 es -CH₂-R12, en donde R12 representa bien fenilo no sustituido o bien fenilo sustituido con R13, en donde R13 es halógeno, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 representa alcoxi 1-2C, preferiblemente metoxi, o halógeno, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor, R20 representa alcoxi 1-2C, preferiblemente metoxi, o halógeno, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor, o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, que está preferiblemente ligado en la posición 5, 6 al anillo fenílico, y R17 es como se define anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 es hidrógeno, R8 y R9 son alquilo 1-2C, preferiblemente metilo, R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-2C, preferiblemente metoxi, y R3 es alcoxi 1-2C, preferiblemente metoxi, R10 es -CH₂-R12, en donde R12 representa cicloalquilo 5-7C, preferiblemente ciclohexilo, alquilo 1-4C, preferiblemente metilo o R12 es -CH₂-C(O)-R15, en donde R15 es -N(R16)₂, siendo R16 independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-4C, preferiblemente hidrógeno o metilo, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, que está preferiblemente ligado en la posición 5, 6 al anillo fenílico y R17 es como se define anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 es hidrógeno, R8 es alquilo 1-2C, preferiblemente metilo, R9 es alquilo 1-2C, preferiblemente metilo y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), en donde R4 es alcoxi 1-4C, preferiblemente alcoxi 1-2C, más preferiblemente metoxi, R5 es alquilo 1-4C, preferiblemente alquilo 1-2C, más preferiblemente metilo, R6 es hidrógeno o R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros conectado en forma espiro, preferiblemente un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros conectado en forma espiro, y R10, R17, R18, R19 y R20 son como se definen anteriormente.

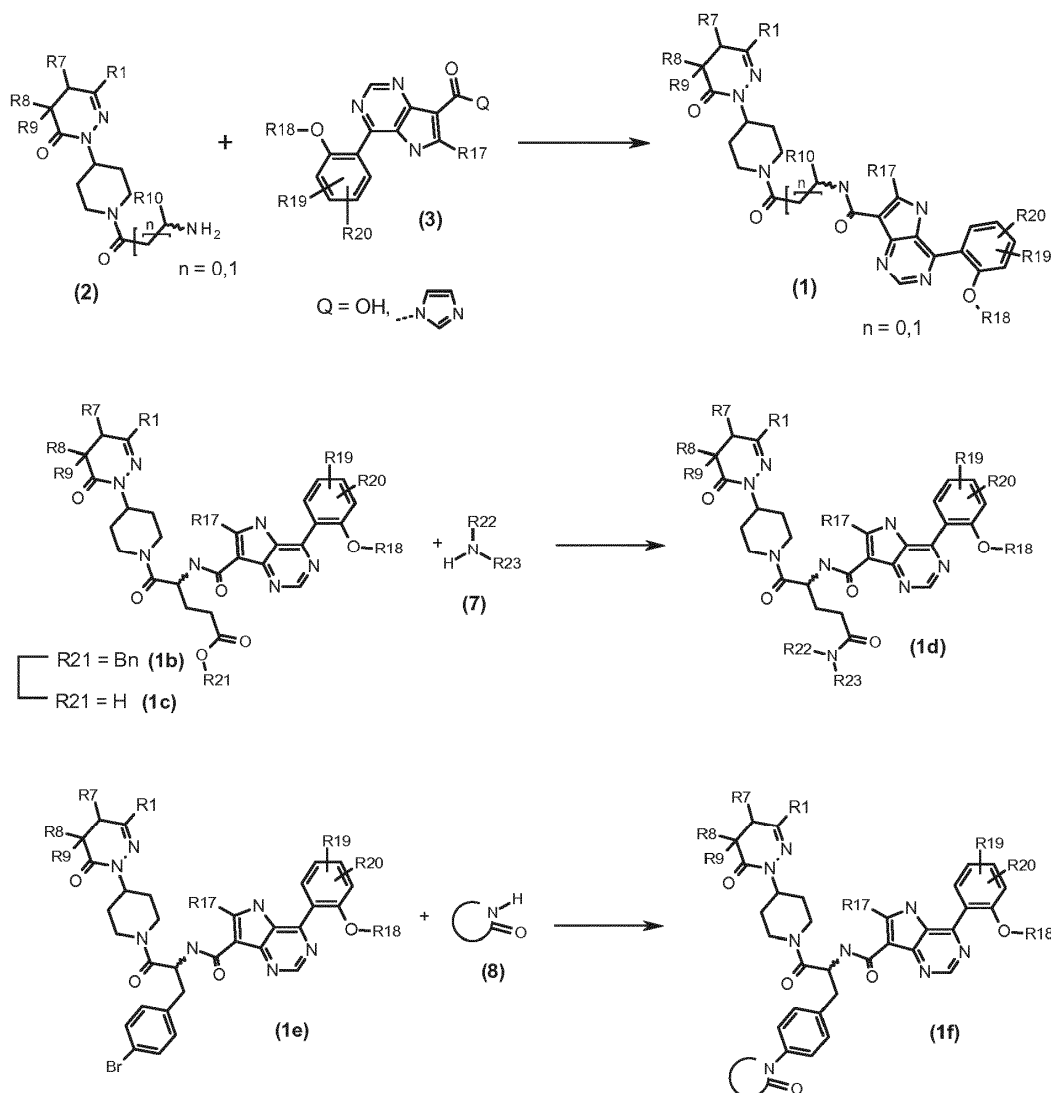
En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 es hidrógeno, R8 es alquilo 1-2C, preferiblemente metilo, R9 es alquilo 1-2C, preferiblemente metilo y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), en donde R4 es alcoxi 1-4C, preferiblemente alcoxi 1-2C, más preferiblemente metoxi, R5 es alquilo 1-4C, preferiblemente alquilo 1-2C, más preferiblemente metilo, R6 es hidrógeno y R10 representa hidrógeno, alquilo 1-4C, preferiblemente hidrógeno o alquilo 1-2C, más preferiblemente hidrógeno, o R10 es -CH₂-R12, en donde R12 es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, que está preferiblemente ligado en la posición 5, 6 al anillo fenílico y R17 es como se define anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, preferiblemente m es 1, R7 es hidrógeno, R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro, preferiblemente un anillo hidrocarbonado de 5 miembros conectado en forma espiro, y R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-4C y R3 es alcoxi 1-4C, R18 es -CH₂-ciclopropilo, R19 es alcoxi 1-4C o halógeno, R20 es alcoxi 1-4C o halógeno o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C y R10 y R17 son como se definen anteriormente. Preferiblemente, R2 representa alcoxi 1-2C, más preferiblemente metoxi, R2 representa alcoxi 1-2C, más preferiblemente metoxi, R18 representa -CH₂-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, R10 es hidrógeno o -CH₂-R12, en donde R12 representa fenilo no sustituido, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, preferiblemente fenilo no sustituido o piridin-3-ilo, y R17 es como se define anteriormente.

Los compuestos según la invención se pueden preparar según los esquemas de reacción 1 a 3.

Según se muestra en el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula 1, en donde R1, R7, R8, R9, R10, R17, R18, R19 y R20 tienen los susodichos significados, se pueden preparar mediante el acoplamiento de un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (3) con un compuesto de amina primaria de fórmula (2) usando cualquier método de acoplamiento de enlaces amida estándar, tal como, por ejemplo, el uso de agentes de acoplamiento tales como HBTU, HATU, TOTU, COMU, T3P® o el uso de compuestos ácidos activados tales como imidazolidas. Una revisión de métodos de acoplamiento de enlaces amida adecuados se puede encontrar, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61 (2005), 10827-10852 y en A. El-Faham, R. S. Funosas, R. Prohens, F. Albericio, Chemistry - A European Journal, 15 (2009), 9404-9416 y en J. Glauder, Speciality Chemicals Magazine, 24(2004), 30-31.

Esquema de reacción 1:



Los compuestos de la fórmula (1b), (1c) y (1e) también sirven como materias primas para reacciones adicionales. El éster bencílico de los compuestos (1b) se puede escindir mediante hidrogenólisis que se puede llevar a cabo según métodos estándar conocidos para el experto en la técnica, preferiblemente usando H_2 / Pd-C en un alcohol, tal como metanol o etanol, como un disolvente, a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno atmosférica para dar los correspondientes derivados de ácido carboxílico de fórmula (1c). Los compuestos de la fórmula (1d) se pueden preparar mediante el acoplamiento de un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (1c) con un compuesto de amina primaria o secundaria de fórmula (7) usando cualquier método de acoplamiento de enlaces amida estándar, tal como, por ejemplo, el uso de agentes de acoplamiento tales como HBTU, HATU, TOTU o COMU. Una ruta de síntesis alternativa para los compuestos de la fórmula (1d) se describe en el esquema 2 y comprende la introducción de sustituyentes R22 y R23 en el producto intermedio (2) que se puede hacer reaccionar con (3) hasta los compuestos de fórmula (1d) finales según el esquema 1.

Los compuestos de la fórmula (1f) se pueden preparar a partir de acoplamiento catalizado con paladio de compuestos (1e) y amidas de la fórmula (8) usando $Pd(dba)_2$ como fuente de paladio, Xantphos como el ligando, Cs_2CO_3 como la base y 1,4-dioxano como el disolvente, a temperaturas elevadas (preferiblemente a aproximadamente $140^\circ C$) y, adicionalmente, bajo irradiación de microondas.

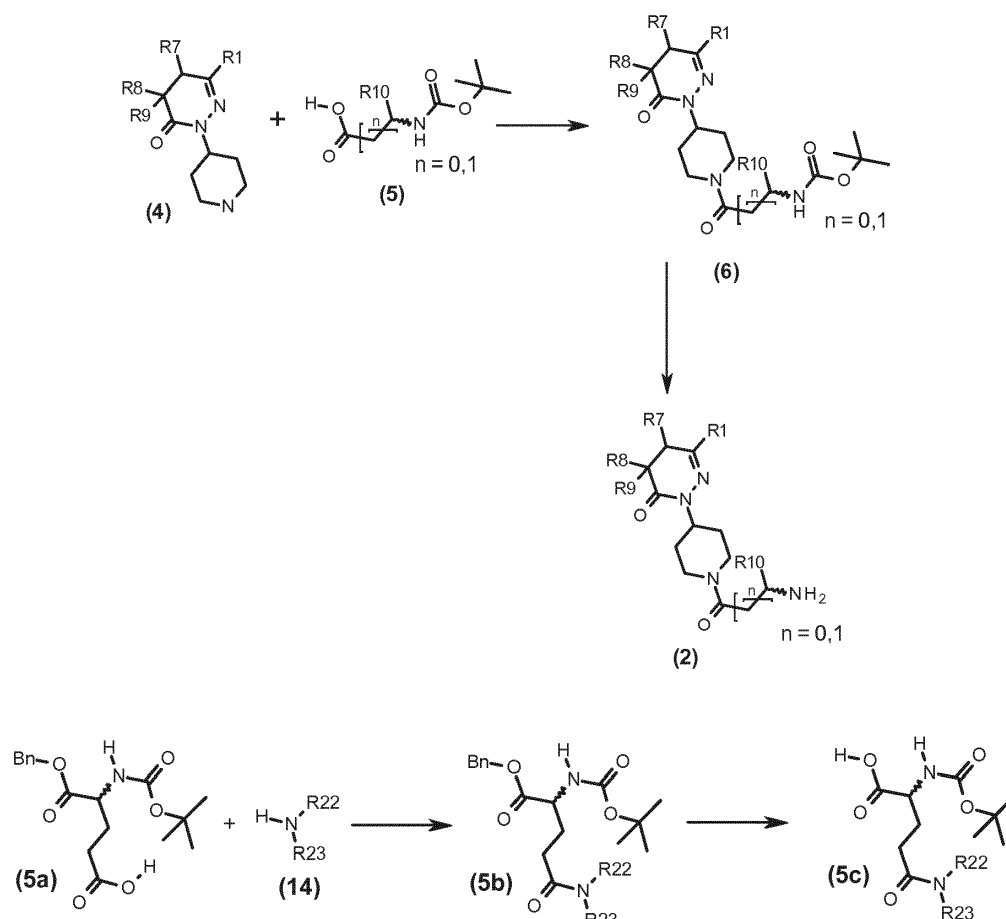
La preparación de compuestos de ácido carboxílico de la fórmula (3) se describe en los documentos WO2011/023693 y WO2009/106531 o se pueden preparar análogamente a los métodos descritos en los mismos. En caso de que Q represente un imidazolilo, las preparación de estos compuestos es conocida para un experto en la técnica.

El esquema de reacción 2 ilustra la síntesis de compuestos de la fórmula (2). En una primera etapa, los compuestos de la fórmula (4) se hacen reaccionar con los de fórmula (5) usando cualquier método de acoplamiento de enlaces

amida estándar, tal como, por ejemplo, el uso de agentes de acoplamiento tales como HBTU, HATU, TOTU, COMU, T3P® o el uso de compuestos ácidos activados tales como imidazolidas. Una revisión de métodos de acoplamiento de enlaces amida adecuados se pueden encontrar, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61 (2005), 10827-10852 y en A. El-Faham, R. S. Funosas, R. Prohens, F. Albericio, Chemistry - A European Journal, 15 (2009), 9404-9416 y en J. Glauder, Speciality Chemicals Magazine, 24(2004), 30-31. La amina primaria de fórmula (2) se puede preparar a partir de los correspondientes compuestos protegidos con terc-butiloxycarbonilo en N de fórmula (6) al usar condiciones estándar para la retirada del grupo terc-butiloxycarbonilo, tales como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado, tal como dioxano, tetrahydrofurano o diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (5) están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de precursores disponibles comercialmente según métodos estándar conocidos por el experto en la técnica. Aminoácidos protegidos con Boc en N de fórmula (5c) se pueden sintetizar en una secuencia de dos etapas partiendo de una reacción de formación de enlace amida de (5a) con una amina primaria (14) usando cualquier método de acoplamiento de enlaces amida estándar, tal como, por ejemplo, el uso de agentes de acoplamiento tales como HBTU, HATU, TOTU o COMU seguido por escisión del éster bencílico mediante hidrogenolisis que se puede llevar a cabo según métodos estándar conocidos por el experto en la técnica, preferiblemente usando H₂ / Pd-C en un alcohol, tal como metanol o etanol, como un disolvente, a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno atmosférica.

Esquema de reacción 2

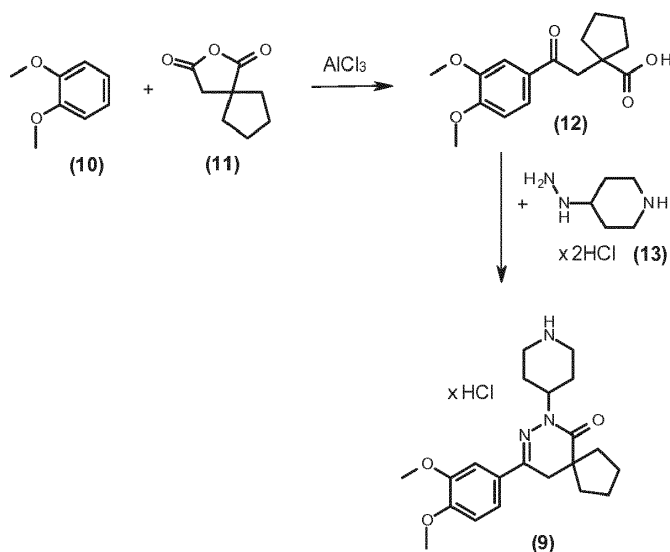


La síntesis del producto intermedio (9) se representa en el esquema 3. La reacción de Friedels-Crafts del 1,2-dimetoxibenceno (10) con el compuesto (11) en presencia de cloruro de aluminio da el γ -cetoácido (12) que se puede hacer reaccionar con 4-hidracinilpiperidina (13) para dar el compuesto (9).

La preparación de los compuestos de la fórmula (4) se describe en los documentos WO2005075457 y WO2005075456 o estos compuestos se pueden preparar análogamente a los métodos descritos en los mismos.

Las reacciones de acoplamiento de amida a compuestos de la fórmula (6) y de la fórmula (1) pueden conducir a mezclas de diastereoisómeros o enantiómeros bajo las condiciones de reacción usadas debido a la epimerización en el centro estereogénico C-R10.

Esquema de reacción 3



Según la definición de n y R10, es posible que R10 se derive bien de α -aminoácidos tales como fenilalanina, tirosina, glicina, serina, alanina y treonina o bien de β -aminoácidos tales como β -alanina o β -fenilalanina.

- 5 Materias primas adecuadas para la síntesis de R10 son N-(terc-butoxicarbonil)-3,5-difluoro-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-4-terc-butil-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-4-carbamoyl-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-4-carbamoyl-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-O-etil-D-tirosina, ácido (2R)-3-(bifenil-4-il)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoico, N-(terc-butoxicarbonil)-4-ciano-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-4-metil-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-3,4-difluoro-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-3-metoxi-O-metil-L-tirosina, N-(terc-butoxicarbonil)-4-cloro-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-D-tirosina, N-(terc-butoxicarbonil)-3-cloro-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-2-cloro-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina, (β R)-N-(terc-butoxicarbonil)- β -metil-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-3-piridin-2-il-L-alanina, N-(terc-butoxicarbonil)-3-piridin-4-il-L-alanina, N-(terc-butoxicarbonil)-3-piridin-3-il-L-alanina, N-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-2,4-dicloro-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-D-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-D-tirosina, N-(terc-butoxicarbonil)-L-tirosina, N-(terc-butoxicarbonil)-2-cloro-L-fenilalanina, N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-D-tirosina, N-(terc-butoxicarbonil)glicina, N-(terc-butoxicarbonil)-L-serina, N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina, N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina, N-(terc-butoxicarbonil)-D-treonina, ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoico y ácido (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-fenilbutanoico.

Se sabe por el experto en la técnica que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros activos temporalmente mediante grupos protectores a fin de permitir que una reacción avance específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada del uso de un gran número de grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000.

Los compuestos según la invención se aíslan y se purifican de un modo conocido de por sí, p. ej. mediante destilación del disolvente a vacío y recristalización del residuo obtenido en un disolvente adecuado o sometándolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como cromatografía en columna sobre un material de soporte adecuado.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en la presente memoria, sino que cubre todas las modificaciones que estén dentro del espíritu y el alcance de la invención según se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle, sin restringirla. Otros compuestos según la invención, de los que no se describe explícitamente la preparación, se pueden preparar de un modo análogo.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos representan realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas:

CDI: 1,1'-Carbonilbis-1H-imidazol; TOTU: Tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenoamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio; COMU: Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)-dimetilamino-morfolino-carbenio; HBTU: Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; TBTU: Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HOAT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; Boc: t-butoxicarbonilo; HOBt: N-Hidroxibenzotriazol; DIPEA: diisopropiletilamina; DCM: diclorometano; EtOAc: acetato de etilo; MeOH: metanol; THF: tetrahidrofurano; DMF: N,N-dimetilformamida; DIPCDI: N,N'-Diisopropilcarbodiimida; TEA: Trietilamina; XANTPHOS: (9,9-Dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina); Pd(dba)₂: Bis(dibencilidenacetona)paladio(0); TA: temperatura ambiente; h: hora(s); min: minuto(s); d: día(s); calc.: calculado; (v/v): (volumen/volumen); (v/v/v): (volumen/volumen/volumen); (v/v/v/v): (volumen/volumen/volumen/volumen); ESI: ionización con electropulverización; MS: espectrometría de masas; HRMS: espectrometría de masas de alta resolución; TLC: cromatografía en capa fina; HPLC: cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

A menos que se indique otra cosa, la purificación del compuesto indicado se alcanza mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido, TLC preparativa y HPLC preparativa. Las purificaciones por HPLC se llevan a cabo usando una columna Phenomenex Gemini 5 µm C18 (75 x 30 mm) o Phenomenex Gemini 5 µm C6-Phenyl (75 x 30 mm) o Phenomenex Gemini 5 µm C18 Axia (75 x 30 mm), un gradiente binario (disolvente A: agua, disolvente B: acetonitrilo), un caudal de 40 ml/min, ácido fórmico como un tampón o un sistema tamponador que consiste en ácido fórmico y formiato amónico y detección UV a 240 nm.

Según se usa en la presente memoria, el término "e.e." o "exceso enantiómero" se refiere al porcentaje en el que un enantiómero, E1, está en exceso en una mezcla de ambos enantiómeros (E1+E2), según se calcula mediante la ecuación, [(E1-E2)/(E1+E2)] x100% = e.e.

El exceso enantiómero (e.e.) se determinó mediante HPLC usando una columna Chiralcel OD-RH (150 x 4,6 mm) [fase móvil: KPF6 100 mM pH=2 / acetonitrilo (70/30)], un caudal de 0,6 ml / min. y detección UV a 220 y 316 nm.

Todos los espectros de masas se obtienen usando la técnica de ESI. Los datos de HRMS de los ejemplos 1 a 125 se presentan como MH⁺.

Productos finales

Los nombres químicos se han generado usando el programa ACD/NAME Library DLL: NAMLIB.dll; Versión: 11.1.0.22379.

1. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (172 mg; compuesto B14) y COMU (146 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (110 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,20 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₄₉N₇O₈F₂]: calc.: 890,3683 encontrado: 890,3681

2. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3-metilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B13) y COMU (177 mg) a una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (139 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₆N₇O₇F]: calc.: 886,4298 encontrado: 886,4297

3. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3-metilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (106 mg; compuesto B13) y COMU (94 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (71 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,13 ml) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

10 HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: calc.: 868,4028 encontrado: 868,4025

4. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3-metilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B13) y COMU (177 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (138 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₈]: calc.: 882,4185 encontrado: 882,4176

5. N-[(2R)-3-(4-terc-butilfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-terc-butilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (224 mg; compuesto B11) y COMU (180 mg) a una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (142 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₃H₆₂N₇O₇F]: calc.: 928,4768 encontrado: 928,4763

6. N-[(2R)-3-(4-terc-butilfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-terc-butilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (115 mg; compuesto B11) y COMU (95 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (71 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,13 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₂H₅₉N₇O₈]: calc.: 910,4498 encontrado: 910,4492

7. N-[(2R)-3-(4-carbamoilfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzamida (220 mg; compuesto B9) y COMU (184 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (138 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,26 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa y posteriormente mediante cromatografía en columna de desarrollo

rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₂N₈O₉]: calc.: 897,3930 encontrado: 897,3924

- 5 8. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

10 Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (219 mg; compuesto B10) y COMU (183 mg) a una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (144 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₁H₅₈N₇O₈F]: calc.: 916,4404 encontrado: 916,4396

- 15 9. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

20 Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (113 mg; compuesto B10) y COMU (95 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (71 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,13 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₉]: calc.: 898,4134 encontrado: 898,4123

- 25 10. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

30 Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (219 mg; compuesto B10) y COMU (183 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (143 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

35 HRMS [C₅₁H₅₇N₇O₉]: calc.: 912,4291 encontrado: 912,4283

11. N-[(2R)-3-(4-carbamoilfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

40 Se añadieron 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzamida (220 mg; compuesto B9) y COMU (184 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (144 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,26 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. Se añadió COMU adicional (40 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a fin de completar la reacción. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

45 HRMS [C₅₀H₅₄N₈O₉]: calc.: 911,4087 encontrado: 911,4082

12. N-[(2R)-3-(bifenil-4-il)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(bifenil-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B8) y COMU (179 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (140 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₅H₅₇N₇O₈]: calc.: 944,4341 encontrado: 944,4368

13. N-[(2R)-3-(bifenil-4-il)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(bifenil-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (226 mg; compuesto B8) y HBTU (158 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (134 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/ MeOH, 98/2 (v/v)] y dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido usando gel de sílice [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₄H₅₅N₇O₈]: calc.: 930,4185 encontrado: 930,4171

14. N-[(2R)-3-(4-cianofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzonitrilo (200 mg; compuesto B3) y COMU (173 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (135 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,24 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₂N₈O₈]: calc.: 893,3981 encontrado: 893,3963

15. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B5) y COMU (166 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (129 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,23 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se añadió COMU adicional (80 mg) a fin de completar la reacción. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₈]: calc.: 882,4185 encontrado: 882,4175

16. N-[(2R)-3-(4-cianofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzonitrilo (200 mg; compuesto B3) y COMU (173 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (130 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,24 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1) gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₀N₈O₈]: calc.: 879,3824 encontrado: 879,3811

17. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-metilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B4) y COMU (166 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (129 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,23 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₈]: calc.: 882,4185 encontrado: 882,4176

18. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,4-difluorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B7) y COMU (159 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (124 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,22 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₁N₇O₈F₂]: calc.: 904,3840 encontrado: 904,3819

19. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,4-difluorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B7) y COMU (159 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (119 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,22 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₄₉N₇O₈F₂]: calc.: 890,3683 encontrado: 890,3680

20. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-metilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B4) y COMU (166 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (124 mg; compuesto

B71) y DIPEA (0,23 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: calc.: 868,4028 encontrado: 868,4014

21. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

10 Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B5) y COMU (166 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (124 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,23 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: calc.: 868,4028 encontrado: 868,4021

20 22. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

25 Se añadió DIPEA (0,49 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (556 mg; compuesto B59), ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (371 mg; compuesto B12) y HATU (434 mg) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min. a TA. Posteriormente, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (15 ml), las fases se separan usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

30 HRMS [C₄₉H₅₅FN₇O₇]: calc.: 872,4142 encontrado: 872,4147

23. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

35 Se añadió DIPEA (0,36 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (390 mg; compuesto B59), ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (250 mg; compuesto B17) y HATU (319 mg) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min. a TA. Posteriormente, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (15 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH, 1/1 a 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₃FN₇O₇]: calc.: 858,3985 encontrado: 858,3996

24. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-5-metoxifenil]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

45 Se añadió DIPEA (0,31 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (278 mg; compuesto B59), ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-5-metoxifenil]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (179 mg; compuesto B18) y HATU (228 mg) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min. a TA. Posteriormente, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (15 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH, 1/1 a 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₃N₇O₇]: calc.: 858,3985 encontrado: 858,3979

25. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 5 Se añadió HBTU (291 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (246 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,46 ml) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a TA y posteriormente se añadió hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (403 mg; compuesto B6) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 98/2 a 95/5 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

15 HRMS [C₅₀H₅₆N₇O₁₀]: calc.: 914,4083 encontrado: 914,4095

26. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 20 Se añadió DIPEA (162 mg) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (519 mg; compuesto B52), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (368 mg; compuesto B72) y COMU (493 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadió COMU adicional (214 mg) y, después de agitar durante 1,5 h, se añadió otra partida de COMU (428 mg) y la mezcla se agitó durante 12 h a TA a fin de completar la reacción. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 5 ml) y se filtró usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/94/6 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (4/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: calc.: 868,4028 encontrado: 868,4017

- 30 27. N-[(2R)-3-(4-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 35 Se añadió DIPEA (1,86 ml) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,51 g; compuesto B20), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (967 mg; compuesto B71) y COMU (1,29 g) en DCM (25 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó en primer lugar mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9 / 1 (v/v)], en segundo lugar mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: DCM / MeOH, 1 / 0 a 9 / 1 (v/v)], en tercer lugar mediante TLC preparativa [placas de TLC de 20 x 20 cm con un espesor de 2 mm, eluyente: DCM/MeOH/NEt₃, 87/10/3 (v/v/v) y posteriormente con eluyente: DCM/EtOAc/MeOH, 80/12/8 (v/v/v)] y finalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₁ClN₇O₈]: calc.: 888,3482 encontrado: 888,3494

- 45 28. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 50 Se añadió COMU (1,39 g) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (1,05 g; compuesto B71) y DIPEA (1,94 g) en DCM (40 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,7 g; compuesto B26) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, eluyente: DCM/MeOH, 100/0 a 98/2 a 97,3 (v/v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 100/0 a 98/2 a 97/3 (v/v/v)]. El producto aislado se disolvió en metanol tratado

con carbón vegetal y se filtró a través de un taco de Celite. El disolvente se retiró bajo vacío y después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₁FN₇O₈]: calc.: 872,3778 encontrado: 872,3777

29. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió HBTU (579 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (490 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,91 ml) en DCM (20 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió hidrocloreuro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (812 mg; compuesto B25) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 100/0 a 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 100/0 a 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₄N₇O₉]: calc.: 884,3976 encontrado: 884,3995

30. N-[(2R)-3-(3-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (1,69 ml) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,38 g; compuesto B19), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (879 mg; compuesto B71) y COMU (1,17 g) en DCM (25 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min. a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó en primer lugar mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9/1 (v/v)], en segundo lugar mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: DCM / MeOH, 1/0 a 9/1 (v/v)] y finalmente mediante TLC preparativa [placas de TLC de 20 x 20 cm con un espesor de 2 mm, eluyente DCM / MeOH / NEt₃, 87/10/3 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₁ClN₇O₈]: calc.: 888,3482 encontrado: 888,3491

31. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (162 mg) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (519 mg; compuesto B52), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (353 mg; compuesto B71) y COMU (493 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadió COMU adicional (214 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 1,5 h a TA. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 5 ml) y se filtró usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/94/6 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (5/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈]: calc.: 854,3872 encontrado: 854,3872

32. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,31 ml) a una suspensión de hidrocloreuro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (280 mg; compuesto B1), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (165 mg; compuesto B72) y HATU (190 mg) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. Se añadieron hidrocloreuro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (140 mg) y HATU (95 mg) adicionales y la mezcla se agitó durante 20 min. a TA a fin de completar la reacción. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico

(3 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc / MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

5 HRMS [C₅₀H₅₃F₃N₇O₈]: calc.: 936,3902 encontrado: 936,3901

33. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

10 Se añadió DIPEA (0,31 ml) a una suspensión de hidrocloreuro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (280 mg; compuesto B1), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (165 mg; compuesto B71) y HATU (180 mg) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc / MeOH, 97/3 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

15 HRMS [C₄₉H₅₁F₃N₇O₈]: calc.: 922,3746 encontrado: 922,3766

20 34. N-[(2R)-3-(2-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

25 Se añadió DIPEA (0,46 ml) a una suspensión de hidrocloreuro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (265 mg; compuesto B23), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (195 mg; compuesto B72) y COMU (289 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadieron hidrocloreuro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (106 mg; compuesto B23) y COMU (289 mg) adicionales a fin de completar la reacción. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2,5 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primer ciclo: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9/1 (v/v); segundo ciclo: ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 94/6 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

30 HRMS [C₄₉H₅₃ClN₇O₈]: calc.: 902,3639 encontrado: 902,3654

35 35. N-[(2R)-3-(2-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

40 Se añadió DIPEA (0,46 ml) a una suspensión de hidrocloreuro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (265 mg; compuesto B23), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (159 mg; compuesto B71) y COMU (289 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2,5 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9/1 (v/v)].

45 HRMS [C₄₈H₅₁ClN₇O₈]: calc.: 888,3482 encontrado: 888,3483

36. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

50 Se añadió DIPEA (0,42 ml) a una suspensión de hidrocloreuro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (333 mg; compuesto B58), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (212 mg; compuesto B71) y HBTU (250 mg) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó en primer lugar mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada,

gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 95/5 a 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₂N₇O₈]: calc.: 854,3872 encontrado: 854,3870

37. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilbutan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-amino-3-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (164 mg; compuesto B40) y COMU (145 mg) a una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (114 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,20 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM / MeOH, 98/2 (v/v)] y mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₆N₇O₇F]: calc.: 886,4298 encontrado: 886,4290

38. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,35 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (260 mg; compuesto B21), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (184 mg; compuesto B72) y HATU (175 mg) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó durante 40 min. a TA. Se añadió HATU adicional (alrededor de 170 mg) y después de agitar durante 30 min. se añadieron más HATU (alrededor de 170 mg), hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (260 mg) y DIPEA (alrededor de 0,18 ml) a fin de completar la reacción. Después de agitar durante 30 min., se añadió a la mezcla de reacción a TA una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc / MeOH, 100 / 0 a 93 / 7 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₃N₈O₈]: calc.: 869,3981 encontrado: 869,3983

39. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,35 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (260 mg; compuesto B21), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y COMU (236 mg) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó en primer lugar mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc / MeOH, 100 / 0 a 92,5 / 7,5 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₁N₈O₈]: calc.: 855,3824 encontrado: 855,3822

40. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,71 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (545 mg; compuesto B64), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (386 mg; compuesto B72) y COMU (493 mg) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó a TA. Después de 1 h y después de 3 h, se añadió COMU adicional (493 mg, respectivamente) a fin de completar la reacción. Posteriormente, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml) y las fases se separaron y se secaron sobre

sulfato sódico. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₃N₈O₈]: calc.: 869,3981 encontrado: 869,4003

- 5 41. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,71 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (545 mg; compuesto B64), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (371 mg; compuesto B71) y COMU (493 mg) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml) y las fases se separaron usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 a, 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₁N₈O₈]: calc.: 855,3824 encontrado: 855,3822

42. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

20 Se añadió DIPEA (0,48 ml) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (368 mg; compuesto B22), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (260 mg; compuesto B72) y HBTU (295 mg) en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadieron DCM (25 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1) gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc / MeOH, 92 / 8 (v/v); 2) ciclohexano a EtOAc / MeOH, 95 / 5 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₃N₈O₈]: calc.: 869,3981 encontrado: 869,3984

- 30 43. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,34 ml) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (260 mg; compuesto B22), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y HBTU (209 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA. Posteriormente, se añadieron DCM (15 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH, 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₁N₈O₈]: calc.: 855,3824 encontrado: 855,3827

44. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,48 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aR,8aS)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (550 mg; compuesto B67), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (349 mg; compuesto B71) y HATU (429 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (8 ml) y DCM (20 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc / MeOH, 100/0 a 95 / 5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈]: calc.: 854,3872 encontrado: 854,3862

45. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,26 ml) a una suspensión de (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (330 mg; 78% de pureza, compuesto B70), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y HATU (202 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a TA. Posteriormente, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (25 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1) gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución EtOAc / MeOH, 100/0 a 95 / 5 (v/v); 2) EtOAc / MeOH, 100/0 a 97 / 3 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (30 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈]: calc.: 854,3872 encontrado: 854,3862

46. N-[(2R)-3-(4-terc-butilfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-terc-butilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (224 mg; compuesto B11) y COMU (183 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (143 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₃H₆₁N₇O₈]: calc.: 924,4654 encontrado: 924,4656

47. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (154 mg; compuesto B15) y COMU (135 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (101 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,19 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₀N₇O₈F]: calc.: 872,3778 encontrado: 872,3772

48. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(2,4-diclorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (170 mg; compuesto B16) y COMU (136 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (102 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,19 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1) gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₄₉N₇O₈Cl₂]: calc.: 922,3092 encontrado: 922,3086

49. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (193 mg; compuesto B24) y COMU (155 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (116 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,22 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución

acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₀N₇O₈F₃]: calc.: 922,3746 encontrado: 922,3749

50. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilbutan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

10 Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-amino-3-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (170 mg; compuesto B40) y COMU (151 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (113 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,21 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1) gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: calc.: 868,4028 encontrado: 868,4026

20 51. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilbutan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

25 Se añadieron (4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-amino-3-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B40) y COMU (177 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (138 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

30 HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₈]: calc.: 882,4185 encontrado: 882,4181

52. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

35 Una mezcla de hidrocloreuro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (300 mg; compuesto B54) y {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il}(1H-imidazol-1-il)metanona (212 mg; compuesto B53) y DIPEA (204 mg) en DCM (15 ml) se agitó durante 10 min. a TA, a continuación durante alrededor de 15 h bajo condiciones de reflujo y posteriormente durante alrededor de 2 d a TA. Posteriormente, se añadió DCM (35 ml) y la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 10 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se trató con DCM y se filtró a través de un taco de gel de sílice (eluyente: EtOAc). El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente primer ciclo: ciclohexano / EtOAc / MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/90/10 (v/v/v), eluyente segundo ciclo: ciclohexano / EtOAc / MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/95/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

45 HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₉]: calc.: 870,3821 encontrado: 870,3823

53. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

50 Una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (267 mg; compuesto B55) y {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il}(1H-imidazol-1-il)metanona (202 mg; compuesto B53) y DIPEA (162 mg) en DCM (10 ml) se agitó durante 7,5 h bajo condiciones de reflujo y a continuación durante alrededor de 18 h a TA. Posteriormente, se añadió DCM (10 ml) y la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 5 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó cuatro veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente primer ciclo:

EtOAc / MeOH, 9/1; gradiente de elución segundo ciclo: EtOAc / MeOH, 1/0 a 98/2 a 95/5 (v/v/v); eluyente tercer ciclo: EtOAc / MeOH, 9/1, eluyente cuarto ciclo: DCM / MeOH, 95 / 5]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (15 ml, 4/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₉]: calc.: 870,3821 encontrado: 870,3817

- 5 54. N-[(2S)-3-(2-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (277 mg; compuesto B74), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71), HBTU (380 mg) y DIPEA (259 mg) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 2,5 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y la fase orgánica se separó al usar un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución para el primer ciclo: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 a 0/9/1(v/v/v); gel de sílice, gradiente de elución para el segundo ciclo: ciclohexano/EtOAc/DCM/MeOH, 1/0/0/0 a 0/9/1/0 a 0/8/1/1 (v/v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua (10 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₀N₇O₈Cl]: calc.: 888,3482 encontrado: 888,3473

- 20 55. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-1,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-ciclopenta[d]piridacin-2-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-il}(1H-imidazol-1-il)metanona (212 mg; compuesto B53) a una mezcla de hidrócloruro de (4aS,7aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-ciclopenta[d]piridacin-1-ona (171 mg; compuesto B90) y DIPEA (123 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 45°C y durante 72 h a TA. Posteriormente, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc / MeOH, 1/0 a 9/1 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (6 ml, 4/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₄₉N₇O₈]: calc.: 840,3715 encontrado: 840,3712

- 30 56. N-[(2S)-3-(2-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (277 mg; compuesto B74), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (184 mg; compuesto B72), HBTU (380 mg) y DIPEA (259 mg) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 2,5 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y la fase orgánica se separó al usar un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución para el primer ciclo: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 a 0/1/0 a 0/9/1(v/v/v); gel de sílice, gradiente de elución para el segundo ciclo: ciclohexano/EtOAc/DCM/MeOH, 1/0/0/0 a 0/9/1/0 a 0/8/1/1 (v/v/v/v); gel de sílice, gradiente de elución para el tercer ciclo: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 a 2/8/0 a 0/1/0 a 0/9,5/0,5 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua (15 ml, 2/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₂N₇O₈Cl]: calc.: 902,3639 encontrado: 902,3640

- 45 57. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-metilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (173 mg; compuesto B4) y COMU (143 mg) a una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (116,5 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,2 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y el disolvente se retiró bajo vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1) gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, gradiente de

elución: DCM / MeOH, 97/3 a 98/2 (v/v)] y finalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₆N₇O₇F]: calc.: 886,4298 encontrado: 886,4296

58. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (171 mg; compuesto B25) y COMU (138 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (107 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,19 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y el disolvente se retiró bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₉]: calc.: 898,4134 encontrado: 898,4129

59. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (4,5 ml) a una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (2,30 g; compuesto B71), hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-[1-(aminoacetil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (2,80 g; compuesto B80) y HBTU (2,71 g) en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución del primer ciclo: EtOAc/MeOH, 98/2 a 90/10 (v/v), eluyente del segundo ciclo: EtOAc/MeOH, 90/10 (v/v)]. El disolvente orgánico de todas las fracciones que contenían compuesto del epígrafe se retiró bajo vacío y el residuo resultante se trató con éter dietílico (20 ml), se separó por filtración y se lavó con éter etílico y finalmente se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₁H₄₅N₇O₈]: calc.: 764,3402 encontrado: 764,3398

60. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (2,47 g; compuesto B71), TOTU (2,30 g), HOAT (952 mg) y DIPEA (3,6 ml) en DMF (50 ml) se agitó durante 30 min. a TA y posteriormente se añadió trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (3,21 g; compuesto B78). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a TA, a continuación todas las materias volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₉]: calc.: 794,3508 encontrado: 794,3517

61. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (2,41 g; compuesto B71), (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (3,02 g; compuesto B82), HBTU (2,85 g) y DIPEA (15,91 ml) en DCM (120 ml) se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), y a continuación la fase orgánica separada se extrajo con solución semisaturada de ácido cítrico (75 ml) y posteriormente con salmuera y una solución semisaturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se trató con carbón vegetal (8 g) y DCM (100 ml) y se filtró a través de un taco de Celite. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: DCM/ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0/0 a 1/1/0/0 a 0/1/0/0 a 1/0/0/0 a 0/0/9/1 (v/v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₈]: calc.: 778,3559 encontrado: 778,3556

62. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,42 ml) a una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (212 mg; compuesto B71), hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (266 mg; compuesto B62) y HBTU (250 mg) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml), la fase orgánica se separó usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 95/5 a 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (20 ml, 3/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₈]: calc.: 778,3559 encontrado: 778,3561

63. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (4,9 ml) a una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (2,47 g; compuesto B71), hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (3,31 g; compuesto B2) y HBTU (2,92 g) en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 95/5 a 90/10 (v/v)]. Las fracciones que contenían producto se recogieron, el disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se trató con éter etílico. La suspensión se separó por filtración y la torta filtrante se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₉N₇O₉]: calc.: 808,3665 encontrado: 808,3662

64. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,28 ml) a una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (147 mg; compuesto B72), hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-aminobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (147 mg; compuesto B51) y HBTU (167 mg) en DCM (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA. Se añadieron ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (75 mg; compuesto B72) y HBTU (85 mg) adicionales y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a TA. Posteriormente, se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y la fase orgánica se separó usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 97/3 a 95/5 (v/v)] y mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₄H₅₁N₇O₈]: calc.: 806,3872 encontrado: 806,3871

65. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-4-fenilbutan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió HBTU (943 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (799 mg; compuesto B71) y DIPEA (1,48 ml) en DCM (30 ml) y la suspensión se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, se añadió hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,29 g; compuesto B85) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1) gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 100/0 a 98/2 (v/v)]. El producto aislado se disolvió en acetonitrilo y se trató con carbón vegetal y se filtró a través de un taco de Celite. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 98/2 (v/v)] y posteriormente la liofilización en acetonitrilo/agua dieron el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₄N₇O₈]: calc.: 868,4028 encontrado: 868,4026

66. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (205 mg; compuesto B87) y COMU (196 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (153 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,27 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

10 HRMS [C₄₇H₅₁N₇O₈]: calc.: 842,3872 encontrado: 842,3874

67. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (380 mg; compuesto B87) y HBTU (322 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (273 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,51 ml) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

20

HRMS [C₄₆H₄₉N₇O₈]: calc.: 828,3715 encontrado: 828,3713

68. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (98,5 mg; compuesto B87) y COMU (94,2 mg) a una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (250 mg; compuesto B17) y DIPEA (0,13 ml) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

30 HRMS [C₄₆H₅₀FN₇O₇]: calc.: 832,3829 encontrado: 832,3817

69. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (205 mg; compuesto B87) y COMU (196 mg) a una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (155 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,27 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

35

HRMS [C₄₇H₅₂FN₇O₇]: calc.: 846,3985 encontrado: 846,3978

70. N-[(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,31 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (253 mg; compuesto B93), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (165 mg; compuesto B72) y HATU (190 mg) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. a TA. Se añadió HATU adicional (85 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. a fin de completar la reacción. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

45

HRMS [C₄₉H₆₀N₇O₈]: calc.: 874,4498 encontrado: 874,4507

50

71. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,28 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoyl]piperidin-4-il}-4-(3,4-di-metoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (194 mg; compuesto B95), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (141 mg; compuesto B71) y HBTU (167 mg) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. a TA. Se añadió HBTU adicional (75 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a fin de completar la reacción. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 97/3 a 95/5 (v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₅H₅₃N₇O₈]: calc.: 820,4028 encontrado: 820,4032

72. N-[(1R)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una mezcla de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-2-ciclohexilacetil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (175 mg; compuesto B97) y 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-il}(1H-imidazol-1-il)-metanona (129 mg; compuesto B53) y DIPEA (124 mg) en DCM (10 ml) se agitó durante 2 d a TA y durante 20 h a 45°C. La mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x5 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc/n-hexano, 70/30 a 100/0 (v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/90/10 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua (20 ml, 8/2 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₅N₇O₈]: calc.: 846,4185 encontrado: 846,4183

73. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una mezcla de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-2-ciclohexilacetil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (356 mg; compuesto B99) y 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-il}(1H-imidazol-1-il)-metanona (262 mg; compuesto B53) y DIPEA (252 mg) en DCM (15 ml) se agitó conjuntamente durante aproximadamente 2 d a TA y durante 2 d a 45°C. La mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 20 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/90/10 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua (8/2 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₅N₇O₈]: calc.: 846,4185 encontrado: 846,4179

74. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (289 mg) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoyl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (253 mg; compuesto B101), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (195 mg; compuesto B72) y COMU (289 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadió COMU adicional (482 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a fin de completar la reacción. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2,5 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/ EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/50/50 a 0/90/10 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua (20 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₂N₇O₈S]: calc.: 874,3593 encontrado: 874,3599

75. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (289 mg) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (253 mg; compuesto B101), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (159 mg; compuesto B71) y COMU (289 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2,5 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/50/50 a 0/90/10 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua (18 ml, 10/7,5 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₆H₅₀N₇O₈S]: calc.: 860,3436 encontrado: 860,3446

76. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,28 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-[1-(3-aminopropanoil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (158 mg; compuesto B102), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (117 mg; compuesto B71) y HBTU (225 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y DCM (5 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/95/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (15 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₈]: calc.: 778,35589 encontrado: 778,3559

77. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilbutan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,29 ml) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(3R)-3-amino-4-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (238 mg; compuesto B105), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (158 mg; compuesto B71) y COMU (211 mg) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); segunda columna: gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 98/2 a 97/3 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: calc.: 868,40284 encontrado: 868,4023

78. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-4-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilbutan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,28 ml) a una suspensión de 2-{1-[(3R)-3-amino-4-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (216 mg; compuesto B107), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (151 mg; compuesto B71) y COMU (201 mg) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); segunda columna: gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 97/3 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₁N₇O₈]: calc.: 842,38719 encontrado: 842,3873

79. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió HATU (215 mg) a una mezcla agitada de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (167 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,31 ml) en DCM (3 ml). Después de agitar

durante 30 min. a TA una solución de hidrocloreto de (2S)-2-amino-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacina-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-(piperidin-1-il)pentano-1,5-diona (285 mg; compuesto B128) en DCM (4 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₈N₈O₉]: calc.: 903,43995 encontrado: 903,4398

83. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacina-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron COMU (112 mg) e hidrocloreto de (2S)-2-amino-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacina-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-(piperidin-1-il)pentano-1,5-diona (144 mg; compuesto B128) a una mezcla agitada de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (87,5 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,16 ml) en DCM (3 ml). Después de agitar durante 5 h a TA, se añadió una partida adicional de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (33 mg; compuesto B72) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, se añadió a la mezcla de reacción COMU adicional (50 mg) y la agitación se continuó durante 12 h a fin de completar la reacción. A continuación, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v) y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₆₀N₈O₉]: calc.: 917,45560 encontrado: 917,4557

84. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacina-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron HBTU (83 mg) e hidrocloreto de (2S)-2-amino-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacina-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-(piperidin-1-il)pentano-1,5-diona (122 mg; compuesto B128) a una mezcla agitada de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (77 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,13 ml) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. A continuación se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₆₁N₈O₈F]: calc.: 921,46691 encontrado: 921,4670

85. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacina-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,35 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propano-il]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacina-1(2H)-ona (263 mg; compuesto B109), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y HBTU (209 mg) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 98/2 a 94/6 (v/v). Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₉N₈O₈S]: calc.: 861,3389 encontrado: 861,3388

86. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacina-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,35 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propano-il]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacina-1(2H)-ona (263 mg; compuesto B111), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y HATU (209 mg) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante otros 30 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa

orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 95/5 a 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₉N₈O₈S]: calc.: 861,3389 encontrado: 861,3408

- 5 87. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

10 Se añadió DIPEA (0,35 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (263 mg; compuesto B111), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (184 mg; compuesto B72) y HATU (209 mg) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. A continuación, se añadieron HATU (200 mg) y DIPEA (0,18 ml) adicionales y la mezcla se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 95/5 a 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₆H₅₁N₈O₈S]: calc.: 875,3545 encontrado: 875,3545

- 20 88. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

25 Se añadió DIPEA (5,2 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (3,81 g; compuesto B112), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (2,65 g; compuesto B71) y HBTU (3,13 g) en DCM (80 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. A continuación, se añadieron HBTU (1,5 g) y DIPEA (2,6 ml) adicionales y la mezcla se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó tres veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 95/5 a 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₅H₅₀N₉O₈]: calc.: 844,3777 encontrado: 844,3790

- 35 89. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

40 Se añadió DIPEA (0,28 ml) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (203 mg; compuesto B114), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (141 mg; compuesto B71) y HBTU (167 mg) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. A continuación, se añadió HBTU adicional (160 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron usando un separador de fases, se lavaron con agua (10 ml) y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: DCM/MeOH, 99/1 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante TLC preparativa [placas de TLC de 20 x 20 cm con un espesor de 0,5 mm, eluyente: DCM/MeOH/ NH₃ (solución acuosa al 28%), 89/10/1 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₅H₅₀N₉O₈]: calc.: 844,3777 encontrado: 844,3781

- 50 90. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,28 ml) a una suspensión de trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (249 mg; compuesto B116), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (141 mg; compuesto B71) y HBTU (167 mg) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. A continuación, se añadió HBTU adicional (160 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa

saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron usando un separador de fases, se lavaron con agua (10 ml) y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: DCM/MeOH, 99/1 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante TLC preparativa [placas de TLC de 20 x 20 cm con un espesor de 0,5 mm, eluyente: DCM/MeOH/NH₃ (solución acuosa al 28%), 89/10/1 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₅H₅₀N₉O₈]: calc.: 844,3777 encontrado: 844,3794

91. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una mezcla de (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (318 mg; compuesto B119), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (200 mg; compuesto B71), EDC (109 mg) y HOBt (88 mg) en DMF (5 ml) se agitó durante 76 h a TA bajo atmósfera de argón. Posteriormente, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, el disolvente orgánico se evaporó bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/EtOH, 98/2 a 95/5 (v/v)]. El producto obtenido se trató con acetona / éter diisopropílico (1 ml / 10 ml) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₂N₈O₈]: calc.: 893,3981 encontrado: 893,3979

92. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron EDC (210 mg) y HOBt (168 mg) a una solución de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (611 mg; compuesto B118) y ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (387 mg; compuesto B71) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, se añadió agua (120 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, el disolvente orgánico se evaporó bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/EtOH, 100/0 a 90/10 (v/v)]. El producto obtenido se trató con acetona / éter diisopropílico (1 ml / 10 ml) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₀H₅₂N₈O₈]: calc.: 893,3981 encontrado: 893,3971

93. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,23 ml) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (188 mg; compuesto B122), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (116 mg; compuesto B71) y HBTU (136 mg) en DCM (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. A continuación, se añadió HBTU adicional (60 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron usando un separador de fases, se lavaron con agua (10 ml) y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: AcOEt/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante TLC preparativa [placas de TLC de 20 x 20 cm con un espesor de 0,5 mm, eluyente: DCM/MeOH/ NH₃ (solución acuosa al 28%), 89/9/2 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₁H₅₅N₈O₈]: calc.: 907,4137 encontrado: 907,4141

94. N-[(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidro-piridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 2-{1-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-piridacin-3(2H)-ona (210 mg; compuesto B157) y COMU (198 mg) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (149 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,28 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₆H₅₅N₇O₈]: calc.: 834,41849 encontrado: 834,4181

95. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,42 ml) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-metilpentanoyl]piperidin-4-il}-4-(3,4-di-metoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (291 mg; compuesto B125), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (212 mg; compuesto B71) y HBTU (250 mg) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. A continuación, se añadieron HBTU (240 mg) y DIPEA (0,21 ml) adicionales y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: AcOEt/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₅H₅₃N₇O₈]: calc.: 820,4028 encontrado: 820,4026

96. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (1,14 g; compuesto B71), TOTU (2,11 g), HOAT (1,10 g) y DIPEA (2,08 ml) en DCM/DMF (30 ml, 1/2 (v/v)) se agitó durante 40 min. a TA y posteriormente se añadió trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(dimetilamino)propanoyl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,93 g; compuesto B144). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a TA. La mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (50 ml), la fase orgánica se separó usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución para la primera columna: EtOAc/MeOH, 100/0 a 92/8 (v/v); gradiente de elución para la segunda columna: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₄H₅₂N₈O₈]: calc.: 821,39808 encontrado: 821,3966

97. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (148 mg; compuesto B71), TOTU (179 mg), HOAT (86 mg) y DIPEA (0,21 ml) en DMF (8 ml) se agitó durante 75 min. a TA y posteriormente se añadió trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(dimetilamino)-propanoyl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (252 mg; compuesto B159). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h a TA. La mezcla se concentró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 95/5 (v/v) y posteriormente mediante TLC preparativa [placas de TLC de 20 x 20 cm con un espesor de 0,5 mm, eluyente: EtOAc/MeOH/NEt₃, 90/6/4 (v/v/v)]. Después de la liofilización en una mezcla de disolventes de acetonitrilo (20 ml) / MeOH (5 ml) / agua (25 ml), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₄H₅₂N₈O₈]: calc.: 821,39808 encontrado: 821,3982

98. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (117 mg; compuesto B71), hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-(metilsulfanil)butanoyl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (214 mg, compuesto B160), DIPEA (0,28 ml) y HBTU (225 mg) en DCM (10 ml) se agitó a TA durante 1 h. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM (5 ml). Las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/95/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1,5 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₄H₅₁N₇O₈S]: calc.: 838,35926 encontrado: 838,3585

99. N-[(2R)-3-(4-bromofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (1,12 g; compuesto B71) y COMU (1,49 g) a una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-bromofenil)propano]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,89 g; compuesto B126) y DIPEA (2,07 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98:2 (v/v); segunda columna: gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₀N₇O₈Br]: calc.: 934,29565 encontrado: 934,2959

100. (4R)-4-[(4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il]carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo

Se añadieron (4R)-4-amino-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo (1,56 g; compuesto B155) y COMU (1,24 g) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (0,93 g; compuesto B71) y DIPEA (1,73 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó durante 3,5 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 8/2 (v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₁H₅₅N₇O₁₀]: calc.: 926,40832 encontrado: 926,4087

101. Ácido (4R)-4-[(4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il]carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico

Se añadió Pd/C (10%) (100 mg) a una solución de (4R)-4-[(4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il]carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo (921 mg; compuesto 100) en etanol (40 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se separó por filtración, se lavó con DCM/MeOH (1:1, (v/v)) y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₉N₇O₁₀]: calc.: 836,36137 encontrado: 836,3613

102. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (103 mg) a una suspensión de ácido (4S)-4-[(4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il]carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico (167 mg; compuesto 103), pirrolidina (14 mg), COMU (171 mg) en DCM (6 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 0/90/10 (v/v/v) a EtOAc/MeOH/DCM, 88/7/5 (v/v/v) a EtOAc/MeOH/DCM, 70/15/15 (v/v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 75/10/15 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₆N₈O₉]: calc.: 889,42430 encontrado: 889,4238

103. Ácido (4S)-4-[(4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il]carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico

Se añadió Pd/C (10%) (100 mg) a una solución de (4S)-4-[(4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il]carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo (compuesto 104, 1,15 g) en metanol (40 ml) y la mezcla se agitó

durante 1,5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se separó por filtración, se lavó con DCM y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₉N₇O₁₀]: calc.: 836,36137 encontrado: 836,3609

104. (4S)-4-[(4-{[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo

Se añadió DIPEA (2,53 ml) a una suspensión de (4S)-4-amino-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo (2,20 g; compuesto B133), ácido 4-[5-(ciclo-propilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (1,31 g; compuesto B71) y COMU (3,19 g) en DCM (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 (v/v)]; segunda columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH 97/3 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₁H₅₅N₇O₁₀]: calc.: 926,40832 encontrado: 926,4082

105. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (65 mg) a una suspensión de ácido (4R)-4-[(4-{[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]-pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico (105 mg, compuesto 101), pirrolidina (9 mg), COMU (107 mg) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH/DCM, 100/0/0/0 a 0/90/0/10 a 0/70/20/10 (v/v/v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH/DCM, 100/0/0/0 a 20/80/0/0 a 0/87/8/5 (v/v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (10 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₆N₈O₉]: calc.: 889,42430 encontrado: 889,4236

106. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(propan-2-ilamino)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (103 mg) a una suspensión de ácido (4S)-4-[(4-{[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]-pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico (167 mg, compuesto 103), propan-2-amina (12 mg), COMU (171 mg) en DCM (6 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y DCM (5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/ DCM, 1/0/0 a 0/9/1 (v/v/v) a EtOAc/MeOH/DCM, 88/7/5 (v/v/v) a EtOAc/MeOH/DCM, 70/15/15 (v/v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 75/10/15 (v/v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₆N₈O₉]: calc.: 877,42430 encontrado: 877,4240

107. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(propan-2-ilamino)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (65 mg) a una suspensión de ácido (4R)-4-[(4-{[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]-pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico (105 mg, compuesto 101), propan-2-amina (7 mg), COMU (107 mg) en DCM (6 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se

secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc /MeOH/DCM, 100/0/0/0 a 90/0/0/10(v/v/v/v) a 0/70/20/10 (v/v/v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH/DCM, 100/0/0/0 a 20/80/0/0 (v/v/v/v) a 0/87/8/5 (v/v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (10 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₆N₈O₉]: calc.: 877,42430 encontrado: 877,4242

108. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 10 Se añadió DIPEA (0,34 ml) a una suspensión de 2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (255 mg; compuesto B134), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y COMU (428 mg) en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante 100 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH, 90/10 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₆H₄₈N₇O₈F]: calc.: 846,36211 encontrado: 846,3623

- 20 109. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 25 Se añadió DIPEA (0,34 ml) a una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (260 mg, compuesto 136), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y COMU (428 mg) en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante 100 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a AcOEt/MeOH, 90/10 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

- 30 HRMS [C₄₇H₅₀N₈O₈]: calc.: 855,38243 encontrado: 855,3812

110. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 35 Se añadió DIPEA (0,39 ml) a una suspensión de 2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (280 mg, compuesto 153), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (201 mg; compuesto B71) y COMU (487 mg) en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante 100 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a AcOEt/MeOH, 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (25 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₆H₄₉N₇O₈]: calc.: 828,37154 encontrado: 828,3711

111. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 45 Se añadió DIPEA (0,34 ml) a una suspensión de 2-{1-[(2R)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (208 mg, compuesto B151), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y COMU (428 mg) en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante 100 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a AcOEt / MeOH, 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (25 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₀H₄₅N₇O₈]: calc.: 752,34024 encontrado: 752,3403

112. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(2-oxoacetidin-1-il)fenil]propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 5 Una suspensión de N-[(2R)-3-(4-bromofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida (110 mg; compuesto 99), acetidin-2-ona (25 mg), Xantphos (34 mg), Pd(dba)₂ (34 mg) y Cs₂CO₃ (77mg) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se puso en un tubo de microondas y se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₅₁H₅₄N₈O₉]: calc.: 923,40865 encontrado: 923,4088

- 15 113. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 20 Una suspensión de N-[(2R)-3-(4-bromofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida (110 mg; compuesto 99), pirrolidin-2-ona (30 mg), Xantphos (34 mg), Pd(dba)₂ (34 mg) y Cs₂CO₃ (77mg) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se puso en un tubo de microondas y se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

- 25 HRMS [C₅₂H₅₆N₈O₉]: calc.: 937,42430 encontrado: 937,4238

114. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 30 Se añadieron COMU (201 mg) y 2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (228 mg; compuesto B139) a una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (151 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,28 ml) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida.
- 35 El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₂N₈O₈]: calc.: 869,39808 encontrado: 869,3970

115. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

- 40 Se añadió DIPEA (0,12 ml) a una suspensión de 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (186 mg; compuesto B141), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (124 mg; compuesto B71) y HBTU (266 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a AcOEt/MeOH, 95/5 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (25 ml, 2/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: calc.: 868,40284 encontrado: 868,4021

50

116. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dietil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió DIPEA (0,16 ml) a una suspensión de 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (164 mg; compuesto B142), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (111 mg; compuesto B71) y COMU (270 mg) en DCM (7,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a AcOEt/MeOH, 95/5 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (30 ml, 4/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₃N₇O₈]: calc.: 856,40284 encontrado: 856,4025

117. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (146 mg; compuesto B71) y HBTU (157 mg) a una mezcla de hidrócloruro de 2-{1-(aminoacetil)piperidin-4-il}-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (180 mg; compuesto B149) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₈]: calc.: 778,35589 encontrado: 778,3558

118. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-5-(dimetilamino)-1,5-dioxopentan-2-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se suspendieron en DCM (6 ml) ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (184 mg; compuesto B72), HATU (228 mg) y DIPEA (0,35 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de hidrócloruro de (4R)-4-amino-5-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetil-5-oxopentanamida (269 mg; compuesto B164) en DCM (10 ml) y la agitación se continuó durante 12 h. Se añadió una partida adicional de DIPEA (0,25 ml) y HATU (200 mg) y la mezcla se agitó durante otras 3 d a TA a fin de completar la reacción. Posteriormente, la mezcla se extrajo secuencialmente mediante una solución acuosa de cloruro de hidrógeno, agua y salmuera. La fase orgánica se separó usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

119. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (247 mg; compuesto B71), TOTU (230 mg), HOAT (95 mg) y DIPEA (0,4 ml) en DMF (3,5 ml) se agitó durante 30 min. a TA y posteriormente se añadió trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-metilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (330 mg; compuesto B168). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₄H₅₁N₇O₈]: calc.: 806,38719 encontrado: 806,3864

120. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (257 mg; compuesto B72), TOTU (230 mg), HOAT (95 mg) y DIPEA (0,4 ml) en DMF (3,5 ml) se agitó durante 30 min. a TA y posteriormente se añadió trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-metilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (330 mg; compuesto B168). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc / MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₅H₅₃N₇O₈]: calc.: 820,4028 encontrado: 820,4020

121. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (65 mg; compuesto B71), TOTU (61 mg), HOAT (25 mg) y DIPEA (48 mg) en DMF (2,5 ml) se agitó durante 45 min. a TA y a continuación se añadió (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (89 mg; compuesto B169). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA y a continuación durante 1,5 h a 50°C. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 95/5 (v/v)] y posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₅H₅₃N₇O₈]: calc.: 820,4028 encontrado: 820,4030

122. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(2-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 7-[1-(amino-acetil)piperidin-4-il]-9-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona (191 mg; compuesto B172) y HBTU (186 mg) a una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (157 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,29 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se extrajo con solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 99/1 (v/v); segunda columna: gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₁H₄₅N₇O₈]: calc.: 764,34024 encontrado: 764,3404

123. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 7-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-9-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona (182 mg; compuesto B173) y HBTU (266 mg) a una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (124 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,12 ml) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3x5 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/95/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua (20 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈]: calc.: 854,38719 encontrado: 854,3871

124. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadieron 7-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-9-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-diazaespiro [4,5]dec-8-en-6-ona (182 mg; compuesto B173) y HBTU (266 mg) a una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (129 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,12 ml) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 5 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/95/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo/agua (20 ml, 1/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: calc.: 868,40284 encontrado: 868,4030

125. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida

Se añadió HBTU (125 mg) a una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (106 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,20 ml) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. a TA. A continuación, se añadió 7-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-9-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona (156 mg; compuesto B175) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se extrajo con solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos

veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); segunda columna: gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

HRMS [C₄₇H₅₀N₈O₈]: calc.: 855,38243 encontrado: 855,3816

5 Productos intermedios

B1. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió {(2R)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,10 g; compuesto B61) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₃₁H₃₇F₃N₄O₄ (586,64) encontrado: [MH⁺] = 587,3

B2. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2R,3S)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (4,3 g; compuesto B50) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (50 ml, 4,0 M) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 45 min. a 0°C y a continuación durante 1,5 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₂₅H₃₆N₄O₅ (472,59) encontrado: [MH⁺] = 473,2

B3. 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzonitrilo

Una solución de [(2R)-3-(4-cianofenil)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,41 g; compuesto B47) y ácido trifluoroacético (14 ml) en DCM (14 ml) se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₃₁H₃₇N₅O₄ (543,66) encontrado: [MH⁺] = 544,2

B4. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-metilfenil)propanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,66 ml, 4,0 M) a una solución de [(2R)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,05 g; compuesto B30) en 1,4 dioxano (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 d a TA. Posteriormente, se añadió éter dietílico y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La suspensión se separó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta filtrante se secó bajo vacío a 45°C para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₃₁H₄₀N₄O₄ (532,68) encontrado: [MH⁺] = 533,2

B5. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metilfenil)propanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,32 ml, 4,0 M) a una solución de [(2R)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-3-(4-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,47 g; compuesto B31) en 1,4 dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 d a TA. Posteriormente, se añadió éter dietílico y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La suspensión se separó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta filtrante se secó bajo vacío a 45°C para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₃₁H₄₀N₄O₄ (532,68) encontrado: [MH⁺] = 533,3

B6. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,50 ml, 4,0 M) a una solución de [(2S)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,7 g; compuesto B33) en 1,4 dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d a TA. Posteriormente, se añadió éter dietílico (200 ml) y la mezcla se agitó durante 25 min. La suspensión se separó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta filtrante se secó bajo vacío a 55°C para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{42}N_4O_6$ (578,70) encontrado: $[MH^+] = 579,3$

10 B7. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,30 ml, 4,0 M) a una solución de [(2R)-3-(3,4-difluorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,43 g; compuesto B32) en 1,4 dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d a TA y posteriormente durante 3 h a 80°C. Posteriormente, se añadió éter dietílico y la mezcla se agitó durante 25 min. La suspensión se separó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta filtrante se secó bajo vacío a 50°C para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{36}F_2N_4O_4$ (554,63) encontrado: $[MH^+] = 555,2$

20 B8. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(bifenil-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Una solución de [(2R)-3-(bifenil-4-il)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,44 g; compuesto B28) y ácido trifluoroacético (14 ml) en DCM (14 ml) se agitó durante 2,5 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{42}N_4O_4$ (594,75) encontrado: $[MH^+] = 595,2$

B9. 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzamida

30 Una solución de [(2R)-3-(4-carbamoilfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,72 g; compuesto B46) y ácido trifluoroacético (17 ml) en DCM (17 ml) se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{39}N_5O_5$ (561,67) encontrado: $[MH^+] = 562,2$

B10. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

40 Una solución de [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,68 g; compuesto B44) y ácido trifluoroacético (16,8 ml) en DCM (16,8 ml) se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

45 MS: calc.: $C_{32}H_{42}N_4O_5$ (562,70) encontrado: $[MH^+] = 563,2$

B11. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-terc-butilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Una solución de [(2R)-3-(4-terc-butilfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (945 mg; compuesto B45) y ácido trifluoroacético

(9,4 ml) en DCM (9,4 ml) se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

5 MS: calc.: $C_{34}H_{46}N_4O_4$ (574,75) encontrado: $[MH^+] = 575,2$

B12. Ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico

El compuesto B12 se puede preparar análogamente a los métodos descritos en el documento WO2011/023693.

MS: calc.: $C_{19}H_{18}FN_3O_4$ (371,37) encontrado: $[MH^+] = 372,1$

10 B13. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3-metilfenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Una solución de [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,63 g; compuesto B43) y ácido trifluoroacético (16,3 ml) en DCM (16,3 ml) se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) encontrado: $[MH^+] = 533,2$

B14. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

20 Una solución de [(2R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (438 mg; compuesto B42) y ácido trifluoroacético (4,4 ml) en DCM (4,4 ml) se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{36}F_2N_4O_4$ (554,63) encontrado: $[MH^+] = 555,2$

B15. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

30 Una solución de [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (643 mg; compuesto B49) y ácido trifluoroacético (6,4 ml) en DCM (6,4 ml) se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

35 MS: calc.: $C_{30}H_{37}FN_4O_4$ (536,64) encontrado: $[MH^+] = 537,2$

B16. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

40 Una solución de [(2R)-3-(2,4-diclorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,46 g; compuesto B48) y ácido trifluoroacético (14 ml) en DCM (14 ml) se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{36}Cl_2N_4O_4$ (587,54) encontrado: $[MH^+] = 587,2$

45 B17. Ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico

La síntesis del compuesto B17 se describe en la solicitud PCT WO2009106531.

MS: calc.: $C_{18}H_{16}FN_3O_4$ (357,34) encontrado: $[MH^+] = 358,0$

B18. Ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-5-metoxifenil]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico

La síntesis del compuesto B18 se describe en la solicitud PCT WO2009106531.

MS: calc.: $C_{18}H_{16}FN_3O_4$ (357,34) encontrado: $[MH^+] = 358,1$

B19. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

El compuesto del epígrafe se preparó análogamente a como se describe para el ejemplo B20 usando [(2R)-3-(3-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,15 g; compuesto B37) y una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (8,31 ml, 2,0 M; 2 x 1 ml, 10 M) en THF (40 ml).

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553,1) encontrado: $[MH^+] = 554,2$

B20. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (8,31 ml, 2,0 M) a una solución de [(2R)-3-(4-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,17 g; compuesto B36) en THF (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min. a TA y posteriormente durante 2 h a 65°C y de nuevo durante 12 h a TA. Puesto que el control de la reacción mediante LC-MS indica la presencia de materia prima [(2R)-3-(4-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (alrededor de 30%), la mezcla de reacción se agitó otras 9 h a 65°C y después de otra adición de una solución concentrada de cloruro de hidrógeno (2 x 1 ml, 10,0 M) y agitación durante 2 x 45 min. a temperatura ambiente, la reacción se completó. El disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida, se añadieron DCM (100 ml) y agua (50 ml) y la mezcla se alcalinizó hasta pH 14 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M). La mezcla se extrajo con DCM (5 x 100 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación de todos los materiales volátiles bajo vacío, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553,1) encontrado: $[MH^+] = 554,3$

B21. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,30 g; compuesto B63) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,64) encontrado: $[MH^+] = 520,2$

B22. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (10 ml, 2,0 M) a una solución de [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,53 g; compuesto B66) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA, a continuación durante aproximadamente 7 h a 55°C y posteriormente durante 2 d a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M) hasta que la solución se alcalinizó (pH 14). La mezcla se extrajo con DCM (200 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,65) encontrado: $[MH^+] = 520,3$

B23. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (4,63 ml, 2,0 M) a una solución de [(2R)-3-(2-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,21 g; compuesto B38) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min. a TA y posteriormente durante 3 d a 50-60°C. Posteriormente, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo vacío y se coevaporó con DCM para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553,1) encontrado: $[MH^+] = 554,2$

B24. (4aS,8aR)-2-(1-((2R)-2-amino-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoil)piperidin-4-il)-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Una solución de ((2R)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,36 g; compuesto B41) y ácido trifluoroacético (13,6 ml) en DCM (13,6 ml) se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

10 MS: calc.: $C_{31}H_{37}F_3N_4O_4$ (586,64) encontrado: $[MH^+] = 587,2$

B25. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,10 ml, 4,0 M) a una solución de [(2R)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,34 g; compuesto B35) en 1,4 dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Se añadió solución adicional de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA a fin de completar la reacción. Posteriormente, se añadió éter dietílico (90 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La suspensión se separó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta filtrante se secó bajo vacío a 50°C durante 2 h para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

20 MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_5$ (548,67) encontrado: $[MH^+] = 549,2$

B26. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10,2 ml, 4,0 M) a una solución de [(2R)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (4,31 g; compuesto B34) en 1,4 dioxano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d a TA. Posteriormente, se añadió éter dietílico (250 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La suspensión se separó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta filtrante se secó bajo vacío a 50°C durante 4 h para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{37}FN_4O_4$ (536,64) encontrado: $[MH^+] = 537,2$

30 B27. [(2S)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,1 ml) a una suspensión de hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (653 mg; compuesto B76), ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoico (325 mg) y HBTU (667 mg) en DCM (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 30/70 a 0/100 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{44}N_4O_6$ (556,71) encontrado: $[MH^+] = 557,1$

40 B28. [(2R)-3-(bifenil-4-il)-1-[4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,2 g; compuesto B76) y COMU (1,38 g) a una mezcla de ácido (2R)-3-(bifenil-4-il)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoico (113 mg) y DIPEA (1,92 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

50 MS: calc.: $C_{41}H_{50}N_4O_6$ (694,86) encontrado: $[MH^+] = 695,0$

B29. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (0,56 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (326 mg; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina (151 mg) y COMU (377 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (5 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542,68) encontrado: $[MH^+] = 543,1$

10 B30. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,45 g; compuesto B76) y COMU (1,68 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-D-fenilalanina (994 mg) y DIPEA (2,30 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se añadió COMU adicional (360 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a fin de completar la reacción. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

20 MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) encontrado: $[MH^+] = 633,1$; $[MH^+ - Boc] = 533,3$

B31. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,40 g compuesto B76) y COMU (1,62 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-4-metil-D-fenilalanina (960 mg) y DIPEA (2,25 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

30 MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) encontrado: $[MH^+] = 633,1$

B32. [(2R)-3-(3,4-difluorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (1,35 g; compuesto B76) y COMU (1,55 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3,4-difluoro-D-fenilalanina (994 mg) y DIPEA (2,16 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

40 MS: calc.: $C_{35}H_{44}F_2N_4O_6$ (654,74) encontrado: $[MH^+] = 655,0$; $[MNa^+] = 677,1$; $[MH^+ - Boc] = 555,2$

B33. [(2S)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-1(2H)-ona (1,20 g; compuesto B76) y COMU (1,39 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-metoxi-O-metil-L-tirosina (960 mg) y DIPEA (1,93 ml) en DCM (23 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 8/2 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

50 MS: calc.: $C_{37}H_{50}N_4O_6$ (678,81) encontrado: $[MH^+] = 679,0$

B34. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (4,32 g; compuesto B76) y COMU (4,99 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-D-fenilalanina (3,0 g) y DIPEA (6,93 ml) en DCM (90 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, eluyente: éter de petróleo / EtOAc / MeOH, 60/37/3 (v/v/v); 2) gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 8/2 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}FN_4O_6$ (636,75) encontrado: $[MH^+] = 637,0$; $[MNa^+] = 659,2$; $[MH^+ - Boc] = 537,2$

B35. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,37 g; compuesto B76) y COMU (1,58 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-D-tirosina (990 mg) y DIPEA (2,20 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno / EtOAc, 8/2 (v/v)]. El producto aislado se disolvió en acetona y se trató con carbón vegetal, se filtró a través de un taco de Celite y se lavó con acetona. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_7$ (648,79) encontrado: $[MH^+] = 649,0$; $[MH^+ - Boc] = 549,3$

B36. [(2R)-3-(4-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (1,36 g; compuesto B76) y COMU (1,59 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-4-cloro-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (2,27 ml) en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (60 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 1/0 a 0/1 a EtOAc/MeOH, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653,21) encontrado: $[MH^+] = 654,0$; $[MNa^+] = 676,1$; $[MH^+ - Boc] = 553,2$

B37. [(2R)-3-(3-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,36 g; compuesto B76) y COMU (1,59 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-cloro-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (2,27 ml) en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (60 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 1/0 a 0/1 a EtOAc/MeOH, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653,21) encontrado: $[MH^+] = 654,0$; $[MNa^+] = 676,2$; $[MH^+ - Boc] = 554,2$

B38. [(2R)-3-(2-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-1(2H)-ona (734 mg; compuesto B76) y HBTU (820 mg) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-2-cloro-D-fenilalanina (567mg) y DIPEA (1,23 ml) en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml + 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron usando un separador de fases. El disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo

rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 a EtOAc/MeOH, 93/7 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653,21) encontrado: $[MH^+] = 654,1$; $[MNa^+] = 676,2$; $[MH^+ - Boc] = 554,3$

5 B39. [(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,46 g; compuesto B76) y COMU (1,68 g) a una mezcla de (βR)-N-(terc-butoxicarbonil)-β-metil-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (2,34 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) encontrado: $[MH^+] = 633,0$; $[MNa^+] = 655,2$; $[MH^+ - Boc] = 533,2$

15 B40. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-amino-3-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Una solución de [(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,80 g; compuesto B39) y ácido trifluoroacético (17 ml) en DCM (17 ml) se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM (2 x), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) encontrado: $[MH^+] = 533,2$

B41. {(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de terc-butilo

25 Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,22 g; compuesto B76) y COMU (1,41 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (1,96 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: éter de petróleo / EtOAc, 55/45 a 1/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{45}F_3N_4O_6$ (686,76) encontrado: $[MH^+] = 687,0$; $[MNa^+] = 709,2$; $[MH^+ - Boc] = 587,2$

35 B42. [(2R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (677 mg; compuesto B76) y COMU (782 mg) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3,5-difluoro-D-fenilalanina (500 mg) y DIPEA (1,08 ml) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{44}F_2N_4O_6$ (654,74) encontrado: $[MH^+] = 655,0$; $[MNa^+] = 677,1$; $[MH^+ - Boc] = 555,2$

45 B43. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,45 g; compuesto B76) y COMU (1,67 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-fenilalanina (990 mg) y DIPEA (2,32 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida.

El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) encontrado: $[MH^+] = 633,0$

- 5 B44. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,36 g; compuesto B76) y COMU (1,57 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-O-etil-D-tirosina (1,03 g) y DIPEA (2,18 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{37}H_{50}N_4O_7$ (662,82) encontrado: $[MH^+] = 663,0$

- 15 B45. [(2R)-3-(4-terc-butilfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (795 mg; compuesto B76) y COMU (918 mg) a una mezcla de sal de diciclohexilamonio de N-(terc-butoxicarbonil)-4-terc-butil-D-fenilalanina (980 mg) y DIPEA (1,28 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{39}H_{54}N_4O_6$ (674,87) encontrado: $[MH^+] = 675,1$

- 25 B46. [(2R)-3-(4-carbamoylfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,35 g; compuesto B76) y COMU (1,55 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-4-carbamoyl-D-fenilalanina (1,02 g) y DIPEA (2,17 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{47}N_5O_7$ (661,79) encontrado: $[MH^+] = 662,0$

- 35 B47. [(2R)-3-(4-cianofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,40 g; compuesto B76) y COMU (1,62 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-4-ciano-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (2,25 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno / EtOAc, 85/15 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{45}N_5O_6$ (643,77) encontrado: $[MH^+] = 644,0$; $[MNa^+] = 666,1$; $[MH^+ - Boc] = 544,2$

- 45 B48. [(2R)-3-(2,4-diclorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,22 g; compuesto B76) y COMU (1,41 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-2,4-dicloro-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (1,96 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión

reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 1/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{44}Cl_2N_4O_6$ (687,65) encontrado: $[MH^+] = 688,0$

5 B49. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-1(2H)-ona (720 mg; compuesto B76) y COMU (830 mg) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-fenilalanina (500 mg) y DIPEA (1,15 ml) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 1/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}FN_4O_6$ (636,75) encontrado: $[MH^+] = 637,0$; $[MNa^+] = 659,1$; $[MH^+ - Boc] = 537,2$

15 B50. [(2R,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (10,5 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (6,12 g; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-D-treonina (3,29 g) y HBTU (8,55 g) en DCM (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (40 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{44}N_4O_7$ (572,71) encontrado: $[MH^+] = 573,1$

25 B51. Hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-aminobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (650 mg; compuesto B27) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 45 min. a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

30 MS: calc.: $C_{25}H_{36}N_4O$ (456,59) encontrado: $[MH^+] = 457,2$

B52. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (106,6 ml, 4,0 M) se añadió a [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (17,59 g, compuesto B60) y la mezcla se agitó durante 90 min. a TA. Se añadió DCM (150 ml), la suspensión se separó por filtración y el residuo se lavó con DCM (100 ml). El sólido se trató con agua (100 ml) y DCM (250 ml) y la mezcla agitada se ajustó hasta pH 11-13 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (6M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/ciclohexano/MeOH, 70/30/0 a 100/0/0 a 85/0/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,65) encontrado: $[MH^+] = 519,2$

B53. {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il}(1H-imidazol-1-il)metanona

45 Una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico (2,12 g; compuesto B71) y CDI (2,43 g) en DCM (30 ml) se agitó bajo reflujo durante 1,5 h. La suspensión se separó por filtración y la torta filtrante se lavó con DCM (3 x 5 ml). El sólido se secó bajo vacío a 60°C para dar el compuesto del epígrafe.

MS: calc.: $C_{21}H_{17}N_5O_4$ (403,39) encontrado: $[MH^+] = 403,9$

B54. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (19,65 ml, 4,0 M) se añadió a [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,0 g; compuesto B56) y la mezcla se agitó durante 90 min. a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se coevaporó con DCM (3x) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_5$ (534,65) encontrado: $[MH^+] = 535,2$

10 B55. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (11,19 ml, 2 M) a una solución de [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,84 g, compuesto B84) en THF (40 ml) y la mezcla se agitó a 65°C durante 7,5 h. Posteriormente, se añadieron lentamente agua (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M) hasta que la solución se alcalinizó (pH 14). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_5$ (534,65) encontrado: $[MH^+] = 535,2$

20 B56. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (3,4 ml) a una suspensión de hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (2,04 g; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-D-tirosina (1,41 g) y COMU (2,57 g) en DCM (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadieron DCM (70 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y la mezcla se filtró usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 a 0/1/0 a 0/9/1 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_7$ (634,76) encontrado: $[MH^+] = 635,1$; $[MH^+ - Boc] = 519,3$; $[MNa^+] = 535,2$

30 B57. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,1 ml) a una suspensión de hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (612 mg; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (398 mg) y HBTU (626 mg) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618,78) encontrado: $[MH^+] = 619,1$; $[MH^+ - Boc] = 519,3$; $[MNa^+] = 641,2$

B58. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

40 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml, 4,0 M) a [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (700 mg, compuesto B57) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,66) encontrado: $[MH^+] = 519,2$

45 B59. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

50 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10,35 ml, 4,0 M) a una solución de [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (5,12 g, compuesto B60) en 1,4 dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a TA. Se añadió diclorometano (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Todos los

materiales volátiles se evaporaron y el residuo resultante se coevaporó con DCM (3 x 30 ml). El residuo se secó a vacío durante 90 min. a TA para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,65) encontrado: $[MH^+] = 519,29$

- 5 B60. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (6,8 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (4,08 g; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (2,65 g) y COMU (4,71 g) en DCM (100 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min. a TA. Se añadieron DCM adicional (50 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla se filtró usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [1] gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 1/0 a 1/1 a 1/4 (v/v); 2) gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 1/0 a 3/1 a 1/1 a 1/3 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618,77) encontrado: $[MH^+] = 619,1$; $[MH^+ - Boc] = 519,3$; $[MNa^+] = 641,3$

- 15 B61. {(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,53 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (612 mg; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-D-fenilalanina (733 mg) y COMU (1,04 g) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 97/3 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{45}F_3N_4O_6$ (686,76) encontrado: $[MH^+] = 687,1$

- 25 B62. Hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (350 mg; compuesto B29) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 min. a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442,56) encontrado: $[MH^+] = 443,2$

- B63. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,7 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,02 g; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-3-piridin-2-il-L-alanina (666 mg) y HBTU (1,04 g) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 95/5 a 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,75) encontrado: $[MH^+] = 620,2$

- B64. Hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,06 g; compuesto B65) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,65) encontrado: $[MH^+] = 520,1$

B65. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,0 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (612 mg; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-3-piridin-4-il-L-alanina (400 mg) y HBTU (626 mg) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), la capa orgánica se separó usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 95/5 a 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

10 MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,77) encontrado: $[MH^+] = 620,2$

B66. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,94 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,53 g; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-3-piridin-3-il-L-alanina (1,0 g) y HBTU (1,57 g) en DCM (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), la capa orgánica se separó usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/ciclohexano, 0/100 a 100/0 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

20 MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,77) encontrado: $[MH^+] = 620,2$

B67. Hidrócloruro de (4aR,8aS)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,81 ml, 4,0 M) a una solución de [(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,19 g, compuesto B69) en 1,4 dioxano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA, a continuación durante 8 h a 65°C y posteriormente de nuevo a TA durante 12 h. Se añadió solución adicional de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,6 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 65°C a fin de completar la reacción. La suspensión se filtró y la torta filtrante se lavó con dioxano. El sólido se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

30 MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,65) encontrado: $[MH^+] = 519,2$

B68. [(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (0,83 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (791 mg; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (515 mg) y COMU (874 mg) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, la mezcla se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La capa orgánica se separó usando un separador de fases, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/ciclohexano/MeOH, 0/100/0 a 100/0/0 a 95/0/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (20 ml, 3/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,77) encontrado: $[MH^+] = 620,2$

B69. [(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (0,85 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (816 mg compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (531 mg) y COMU (900 mg) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, la mezcla se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La capa orgánica se separó usando un separador de fases, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/0/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua (20 ml, 3/1 (v/v)), se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618,78) encontrado: $[MH^+] = 619,0$

B70. (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 ml, 4,0 M) a una solución de [(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (745 mg, compuesto B68) en 1,4 dioxano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a TA, a continuación durante 8 h a 65°C y posteriormente de nuevo a TA durante 12 h. Se añadió solución adicional de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 65°C. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se trató con DCM y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La capa orgánica se separó y el disolvente se retiró bajo vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 97,5/2,5 a 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe junto con materia prima (el control por LC-MS indicó aproximadamente 77% de compuesto del epígrafe y aproximadamente 20% de materia prima). El compuesto se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

B71. Ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico

La síntesis del Compuesto B71 se describe en la solicitud PCT WO2009106531

MS: calc.: C₁₈H₁₅N₃O₅ (353,33) encontrado: [MH⁺] = 354,0

B72. Ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxílico

El Compuesto B72 se puede preparar análogamente a los métodos descritos en el documento WO2011/023693.

MS: calc.: C₁₉H₁₇N₃O₅ (367,36) encontrado: [MH⁺] = 368,1

B73. (4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-ciclopenta[d]piridacin-1-ona

El Compuesto B73 se puede preparar análogamente a los métodos descritos en el documento WO2005075457.

MS: calc.: C₂₀H₂₇N₃O₃ (357,45) encontrado: [MH⁺] = 358,2

Exceso enantiómero: >97% e.e.

B74. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2S)-3-(2-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,3 g; compuesto B75) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (15 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA y durante 30 min. a 50°C. Posteriormente, la mezcla se extrajo con DCM (50 ml) y una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (25 ml, 2M). La fase acuosa se separó, se alcalinizó y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, el disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/92/8 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₃₀H₃₇ClN₄O₄ (553,09) encontrado: [MH⁺] = 553,2

B75. [(2S)-3-(2-clorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (1,53g; compuesto B76)) y HBTU (2,84 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-2-cloro-L-fenilalanina (1,13 g) y DIPEA (1,94 g) en DCM (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: ciclohexano/EtOAc/ MeOH, 1/0/0 a 0/1/0 a 0/9/1 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₃₅H₄₅ClN₄O₆ (653,22) encontrado: [MH⁺] = 653,0; [MH⁺ - Boc] = 553,2; [MNa⁺] = 675,2

B76. Hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

La síntesis del Compuesto B76 se describe en la solicitud PCT WO2005075457.

MS: calc.: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371,48) encontrado: $[MH^+] = 372,3$

Exceso enantiómero: >97% e.e.

B77. Hidrocloruro de (4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

El Compuesto B77 se preparó análogamente a los métodos descritos en el documento WO2005075457.

5 MS: calc.: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371,48) encontrado: $[MH^+] = 372,3$

Exceso enantiómero: >98% e.e.

B78. Trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-hidroxiopropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

10 Se añadió ácido trifluoroacético (7,8 ml) a 0°C a una solución de [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (3,91 g; compuesto B79) en DCM (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. a 0°C y a continuación durante 2 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_5$ (458,56) encontrado: $[MH^+] = 459,2$

15 B79. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

20 Se añadió DIPEA (14 ml) a una suspensión de hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (8,16 g; compuesto B76), N-(terc-butoxi-carbonil)-L-serina (4,1 g) y HBTU (8,34 g) en DCM (200 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, la mezcla se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_7$ (558,68) encontrado: $[MH^+] = 559,1$

25 B80. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-[1-(aminoacetil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

30 Se disolvió (2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (4,0 g; compuesto B81) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (45 ml, 4,0 M) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h a 0°C y posteriormente durante 1,5 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{32}N_4O_4$ (428,54) encontrado: $[MH^+] = 429,3$

B81. (2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

35 Se añadió DIPEA (10,5 ml) a una suspensión de hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (6,12 g; compuesto B76)), N-(terc-butoxicarbonil)glicina (2,63 g) y HBTU (8,55 g) en DCM (80 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{40}N_4O_6$ (528,65) encontrado: $[MH^+] = 529,0$

B82. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

45 Se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (80,5 ml, 2M) a [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (5,82 g, compuesto B83) en THF (50 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h y a TA durante 12 h. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido sódico (10 M) hasta que la solución se alcalinizó (pH 14). La

mezcla se extrajo con DCM (3 x 300ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442,56) encontrado: $[MH^+] = 443,2$

- 5 B83. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (5,0 g; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (2,44 g) HBTU (5,35 g) y DIPEA (10,5 ml) en DCM (40 ml) se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se trató con DCM (25 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml), las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución para el primer ciclo: ciclohexano/EtOAc, 1/0 a 0/1 (v/v), gradiente de elución para el segundo ciclo: ciclohexano/EtOAc, 1/0 a 7/3 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

- 15 MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542,68) encontrado: $[MH^+] = 543,0$

B84. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 20 Se añadió DIPEA (3,4 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (2,04 g; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-L-tirosina (1,41 g) y COMU (2,57 g) en DCM (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadieron DCM (70 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y la mezcla se filtró usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 a 0/1/0 a 0/9/1 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

- 25 MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_7$ (634,76) encontrado: $[MH^+] = 635,1$; $[MNa^+] = 535,2$

B85. Hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 30 Se disolvió [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-4-fenilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,6 g; compuesto B86) en 1,4-dioxano (15 ml) y se añadió a TA una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,8 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 18h. Posteriormente, se añadió éter dietílico (120 ml), la suspensión resultante se separó por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido se secó bajo vacío a 50°C durante 2 h para dar el compuesto del epígrafe.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) encontrado: $[MH^+] = 533,3$

- 35 B86. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-4-fenilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,61g; compuesto B76) y COMU (1,86 g) a una mezcla de ácido (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-fenilbutanoico (1,1 g) y DIPEA (2,6 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: éter de petróleo/EtOAc/MeOH, 60/37/3 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) encontrado: $[MH^+] = 633,1$

- 45 B87. 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

Una solución de [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (3,6 g; compuesto B88) y ácido trifluoroacético (3,6 ml) en DCM (36 ml) se agitó durante 48 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

- 50

MS: calc.: $C_{28}H_{36}N_4O_4$ (492,61) encontrado: $[MH^+] = 493,2$; $[MH^+ - Boc] = 593,0$

B88. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 5 Se añadieron 6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (2,64 g; compuesto B89) y COMU (3,6 g) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (2,03 g) y DIPEA (5,0 ml) en DCM (75 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 85/15 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{44}N_4O_6$ (592,72) encontrado: $[MH^+] = 593,0$

B89. 6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

La síntesis del Compuesto B89 se describe en la solicitud PCT WO2005075457.

MS: calc.: $C_{19}H_{27}N_3O_3$ (345,44) encontrado: $[MH^+] = 346,2$

- 15 B90. Hidrocloruro de (4aS,7aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-ciclopenta[d]piridacin-1-ona

- 20 Se disolvió [(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-1,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-ciclopenta[d]piridacin-2-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (267 mg; compuesto B91) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,5 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se coevaporó con DCM para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{36}N_4O_4$ (504,62) encontrado: $[MH^+] = 505,1$

B91. [(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-1,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-ciclopenta[d]piridacin-2-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 25 Se añadió lentamente una solución de $T_3P^{\text{®}}$ (1,27 g, solución al 50% en DCM) en DCM (1 ml) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (292 mg), (4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-ciclopenta[d]piridacin-1-ona (358 mg; compuesto B73) y DIPEA (0,43 ml) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 40°C en un tubo cerrado herméticamente. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (9 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: EtOAc/MeOH, 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{44}N_4O_6$ (604,74) encontrado: $[MH^+] = 605,0$

- 35 B92. [(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 40 Se añadió DIPEA (1,53 ml) a una suspensión de hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (900 mg; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-3-ciclohexil-L-alanina (600 mg) y COMU (1,04 g) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 100/0 a 98/2 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{52}N_4O_6$ (624,81) encontrado: $[MH^+] = 625,1$

- 45 B93. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,1 g; compuesto B92) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h a TA.

Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{44}N_4O_4$ (524,69) encontrado: $[MH^+] = 523,3$

5 B94. [(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,1 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (653 mg; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-L-isoleucina (370 mg) y HBTU (667 mg) en DCM (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 30/70 a 0/100 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{48}N_4O_6$ (584,76) encontrado: $[MH^+] = 585,1$

15 B95. Hidrócloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoyl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de terc-butilo (650 mg; compuesto B94) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 45 min. a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{40}N_4O_4$ (484,64) encontrado: $[MH^+] = 485,3$

B96. [(1R)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,63 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,31 g; compuesto B76), ácido (2R)-[(terc-butoxicarbonil)-amino](ciclohexil)etanoico (1,03 g) y HBTU (1,82 g) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (3 x 10 ml) y DCM (50 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 80/20 a 0/100 (v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{50}N_4O_6$ (610,78) encontrado: $[MH^+] = 611,1$

B97. Hidrócloruro (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-2-ciclohexilacetil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

35 Se disolvió [(1R)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (1,93 g; compuesto B96) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (19,8 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min. a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se coevaporó (3x) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

40 MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_4$ (510,67) encontrado: $[MH^+] = 511,2$

B98. [(1S)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

45 Se añadió DIPEA (2,55 ml) a una suspensión de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (2,04 g; compuesto B76), ácido (2S)-[(terc-butoxicarbonil)-amino](ciclohexil)etanoico (1,61 g) y HBTU (2,37 g) en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (3 x 10 ml), la fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc/n-hexano, 30/70 a 100/100 a 70/30 a 100/0 (v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

50

MS: calc.: $C_{34}H_{50}N_4O_6$ (610,78) encontrado: $[MH^+] = 611,0$

B99. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-2-ciclohexilacetil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 5 Se disolvió [(1S)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (3,0 g; compuesto B98) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (18,4 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 20 min. a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se coevaporó (3x) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_4$ (510,67) encontrado: $[MH^+] = 511,2$

- 10 B100. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 15 Se añadió DIPEA (1,23 ml) a una suspensión de hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-1(2H)-ona (734 mg; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-3-tiofen-2-il-L-alanina (513 mg) y HBTU (820 mg) en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (2 x 20 ml), la fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/90/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{44}N_4O_6S$ (624,81) encontrado: $[MH^+] = 625,0$; $[MNa^+] = 647,2$; $[MH^+ - Boc] = 525,2$

- 20 B101. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 25 Se disolvió [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,16 g; compuesto B100) en THF (15 ml) y se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (4,68 ml, 2,0 M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 d a 55°C. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se coevaporó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{36}N_4O_4S$ (524,69) encontrado: $[MH^+] = 525,2$

B102. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-[1-(3-aminopropanoil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 30 Se disolvió (3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (1,38 g; compuesto B103) en THF (20 ml) y se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (6,34 ml, 2,0 M). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 d a 55°C y posteriormente durante 2 d a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se coevaporó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

- 35 MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442,56) encontrado: $[MH^+] = 443,3$

B103. (3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo

- 40 Se añadió DIPEA (1,63 ml) a una suspensión de hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-1(2H)-ona (979 mg; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alanina (454 mg) y HBTU (1,0 g) en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (50 ml), la fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/93/7 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

- 45 MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542,68) encontrado: $[MH^+] = 543,1$; $[MNa^+] = 565,2$; $[MH^+ - Boc] = 443,3$

B104. [(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron COMU (0,84 g) e hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (730 mg; compuesto B76) a una mezcla de ácido (3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-

fenilbutanoico (0,5 g) y DIPEA (1,17 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: éter de petróleo/ EtOAc, 1/1 (v/v) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) encontrado: $[MH^+] = 633,1$

B105. (4aS,8aR)-2-{1-[(3R)-3-amino-4-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Una solución de [(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo (0,75 g; compuesto B104) y ácido trifluoroacético (7,5 ml) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 1,5 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) encontrado: $[MH^+] = 532,2$

B106. [(2R)-4-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron COMU (0,84 g) y 6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (0,62 g; compuesto B89) a una mezcla de ácido (3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-fenilbutanoico (0,5 g) y DIPEA (1,17 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 1/1 (v/v) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{46}N_4O_6$ (606,75) encontrado: $[MH^+] = 607,1$

B107. 2-{1-[(3R)-3-amino-4-fenilbutanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

Una solución de [(2R)-4-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilbutan-2-il]carbamato de terc-butilo (0,74 g; compuesto B106) y ácido trifluoroacético (7,5 ml) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{38}N_4O_4$ (506,64) encontrado: $[MH^+] = 507,2$

B108. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (2,56 ml) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-(1,3-tiazol-4-il)-D-alanina (1 g), COMU (1,73 g) e hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,5 g; compuesto B76) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{43}N_5O_6S$ (625,79) encontrado: $[MH^+] = 626,1$

B109. Hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (313 mg; compuesto B108) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 20 min. a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{35}N_5O_4S$ (525,68) encontrado: $[MH^+] = 526,2$

B110. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,4 ml) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-(1,3-tiazol-4-il)-L-alanina (545 mg), COMU (942 mg) e hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (816 mg; compuesto B76) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/MeOH, 97/3 a 90/10 (v/v) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{43}N_5O_6S$ (625,79) encontrado: $[MH^+] = 626,1$

B111. Hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,0 g; compuesto B110) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 min. a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

B112. Hidrocloreto de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (4,88 g; compuesto B113) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (45 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 min. a 0°C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508,63) encontrado: $[MH^+] = 509,3$

B113. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (8,2 ml) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-(1H-pirazol-1-il)-L-alanina (3,0 g), HBTU (4,9 g) e hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (4,8 g; compuesto B76) en DCM (100 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico (30 ml) y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: EtOAc/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{44}N_6O_6$ (608,74) encontrado: $[MH^+] = 609,2$

B114. Trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Etapa 1:

Se añadieron TBTU (4,0 g), HOBt x H_2O (1,68 g) y 4-metilmorfolina (1,37 ml) a una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-D-histidina (962 mg) en DMF (35 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. a TA. Posteriormente, se añadió hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,54 g; compuesto B76) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 10/1 (v/v) + solución acuosa al 2% de hidróxido amónico] para dar [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo como un sólido.

Etapa 2:

Una solución de [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,08 g; etapa 1) y ácido trifluoroacético (20 ml) en DCM (20 ml) se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío, el residuo resultante se trató con éter dietílico, se separó por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508,62) encontrado: $[MH^+] = 509,3$

B115. Hidrocloruro de 9-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona

Etapa 1:

Se suspendió tricloruro de aluminio (7,8 g) en DCM (60 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente a 0°C una solución de 1,2-dimetoxibenceno (5 ml) en DCM (10 ml) y subsiguientemente se añadió a la mezcla de reacción a 0°C una solución de 2-oxaespiro[4,4]nonano-1,3-diona (2,0 g) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo vacío. El residuo resultante se trató con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para dar ácido 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxílico como un sólido.

Etapa 2:

Una mezcla de ácido 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxílico (1 g; etapa 1), dihidrocloruro de 4-hidracinilpiperidina (0,77 g) y trietilamina (3 ml) en etanol (15 ml) se sometió a irradiación de microondas a 160°C durante 5 h. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción a TA y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371,48) encontrado: $[MH^+] = 372,4$

B116. Trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Etapa1:

Se añadieron TBTU (4,0 g), HOBt x H_2O (1,68 g) y 4-metilmorfolina (1,37 ml) a una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-L-histidina (962 mg) en DMF (35 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. a TA. Posteriormente, se añadió hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,54 g; compuesto B76) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 10/1 (v/v) + solución acuosa al 2% de hidróxido amónico] para dar [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo como un sólido.

Etapa 2:

Una solución de [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,05 g; etapa 1) y ácido trifluoroacético (5 ml) en DCM (5 ml) se agitó durante 3 h a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío, el residuo resultante se trató con éter dietílico, se separó por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508,62) encontrado: $[MH^+] = 509,3$

B117. [(2S)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron HBTU (1,03 g) e hidrocloruro de 9-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona (1,0 g; compuesto B115) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-piridin-3-il-L-alanina (652 mg) y DIPEA (1,6 ml) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de

desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 99/1 (v/v); segunda columna: gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 70/30 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,75) encontrado: $[MH^+] = 620,1$

B118. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,46 g; compuesto B120) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (20 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se neutralizó y la solución se extrajo con DCM (300 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: DCM/EtOH, 100/0 a 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

B119. (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,2 g; compuesto B121) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (20 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (80 ml) hasta que la solución se neutralizó y la solución se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: DCM/EtOH, 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

B120. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron N-(terc-butoxicarbonil)-L-triptófano (746 mg) y HOBt (375 mg) a una mezcla de hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,0 g; compuesto B76) y trietilamina (0,34 ml) en DMF (20 ml). Después de agitar durante 10 min., se añadió EDC (470 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo resultante se extrajo con DCM (500 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/EtOH, 100/0 a 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

B121. [(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-D-triptófano (746 mg), hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,0 g; compuesto B76), EDC (470 mg) y HOBt (375 mg) en DMF (20 ml) se agitó durante 12 h a TA bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, el disolvente orgánico se evaporó bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: DCM/EtOH, 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

B122. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución de [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,53 g; compuesto B123) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío; el residuo resultante se trató con éter dietílico y se separó por filtración. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 95/5 (v/v) + solución acuosa al 1% de hidróxido amónico] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{41}N_5O_4$ (571,72) encontrado: $[MH^+] = 572,3$

B123. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Etapla 1:

- 5 Se añadieron trietilamina (1,53 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,4 g) a una solución de 1-metil-D-triptófano (2,0 g) en etanol (29 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d a TA. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo resultante se trató con DCM y se extrajo con solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La fase acuosa se lavó con DCM y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo vacío para dar N-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptófano como un sólido.

Etapla 2:

- 10 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptófano (1,5 g; etapa 1) en DCM (37 ml) a 0°C y a continuación se añadieron DIPCDI (683 mg), HOBt x H₂O (837 mg) y 4-metilmorfolina (837 mg). Después de agitar durante 5 min., se añadió hidrocloreuro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (2,02 g; compuesto B76) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: DCM + solución acuosa al 1% de hidróxido amónico] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

B124. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 20 Se añadió DIPEA (1,75 ml) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-D-leucina (580 mg), HBTU (1,04 g) e hidrocloreuro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,02 g; compuesto B76) en DCM (25 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₃₂H₄₈N₄O₆ (584,76) encontrado: [MH⁺] = 585,1

B125. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-metilpentanoyl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 30 Se disolvió [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de terc-butilo (760 mg; compuesto B124) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₂₇H₄₀N₄O₄ (484,64) encontrado: [MH⁺] = 485,2

- 35 B126. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-bromofenil)propanoyl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 40 Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución de [(2R)-3-(4-bromofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,26 g; compuesto B127) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de la extracción con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: C₃₀H₃₇BrN₄O₄ (597,54) encontrado: [MH⁺] = 599,1

B127. [(2R)-3-(4-bromofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 45 Se añadieron COMU (2,1 g) e hidrocloreuro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,78 g; compuesto B76) a una mezcla de 4-bromo-N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (1,5 g) y DIPEA (2,85 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se

purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 6/4 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}BrN_4O_6$ (697,66) encontrado: $[MH^+] = 696,9$

5 B128. Hidrocloruro de (2S)-2-amino-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-(piperidin-1-il)pentane-1,5-diona

Se disolvió [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]carbamato de terc-butilo (839 mg; compuesto B129) en THF (13 ml) y se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (9,6 ml, 2,0 M). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 60°C. Los materiales volátiles se retiraron bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

10 MS: calc.: $C_{31}H_{45}N_5O_5$ (567,72) encontrado: $[MH^+] = 568,3$

B129. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]carbamato de terc-butilo

15 Se añadió HATU (0,65 g) a una mezcla agitada de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico (0,45 g) y DIPEA (0,93 ml) en DCM (30 ml). Después de 20 min., se añadió hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (0,53 g; compuesto B76) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

20 MS: calc.: $C_{36}H_{53}N_5O_7$ (667,84) encontrado: $[MH^+] = 668,2$

B130. Ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico

25 Se añadió Pd/C (10%) (80 mg) a una solución de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoato de bencilo en MeOH (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La suspensión se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{15}H_{26}N_2O_5$ (314,38) encontrado: $[MH^+] = 315,0$

B131. (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoato de bencilo

30 Se añadieron éster 2-bencilico de ácido N-terc-butoxicarbonil-L-glutámico (1 g) y HATU (1,35 g) a una solución agitada de DIPEA (1,94 ml) en DCM (35 ml). Después de 30 min., se añadió piperidina (0,59 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 6/4 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

35 MS: calc.: $C_{22}H_{32}N_2O_5$ (404,50) encontrado: $[MH^+] = 405,0$; $[MH^+ - Boc] = 305,1$

B132. (4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo

40 Se añadió DIPEA (6,8 ml) a una mezcla de éster 5-bencilico de ácido N-terc-butoxicarbonil-L-glutámico (3,37 g), COMU (4,28 g) e hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (4,08 g; compuesto B76) en DCM (50 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 60/40 (v/v); segunda columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 60/40 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

45 MS: calc.: $C_{38}H_{50}N_4O_8$ (690,82) encontrado: $[MH^+] = 691,1$

B133. (4S)-4-amino-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo

Se disolvió (4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo (2,69 g; compuesto B132) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (19,5 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a TA. La mezcla se repartió entre una solución acuosa de hidróxido sódico (2M), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (nivel de pH de 8) y DCM (70 ml). La fase orgánica se separó, se concentró hasta sequedad bajo vacío y se coevaporó con DCM para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{42}N_4O_6$ (590,71) encontrado: $[MH^+] = 591,2$

10 B134. 2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoíl]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

Se disolvió [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,05 g; compuesto B135) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6,4 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla se repartió entre una solución acuosa de hidróxido sódico (6 M), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y DCM. La fase orgánica se separó, se concentró hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 65/20/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{35}FN_4O_4$ (510,60) encontrado: $[MH^+] = 511,4$

20 B135. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-D-fenilalanina (666 mg), DIPEA (1,60 ml), COMU (2,01 g) y 6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (0,81 g; compuesto B89) en DCM (12 ml) se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y DCM (25 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 80/20 a 70/30 a 60/40 a 50/50 (v/v); segunda columna: gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 90/0/10 a 60/30/10 a 40/50/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

30 MS: calc.: $C_{33}H_{43}FN_4O_6$ (610,72) encontrado: $[MH^+] = 611,1$; $[MH^+ - Boc] = 511,3$

B136. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

Se disolvió [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (980 mg; compuesto B137) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,9 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla se repartió entre una solución acuosa de hidróxido sódico (6M), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y DCM. La fase orgánica se separó, se concentró hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 65/20/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

40 MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,64) encontrado: $[MH^+] = 520,4$

B137. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió DIPEA (1,70 ml) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-piridin-4-il-D-alanina (666 mg), COMU (2,14 g) e hidrocloreuro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,02 g; compuesto B76) en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y DCM (25 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 85/15 a 70/30 a 50/50 (v/v) ; segunda columna: gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 70/30 a 100/100 a 10/90 a 0/100 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,75) encontrado: $[MH^+] = 620,2$

B138. [(2S)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron COMU (520 mg) e hidrocloreto de 6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (465 mg) a una mezcla agitada de N-(terc-butoxicarbonil)-3-piridin-3-il-L-alanina (294 mg) y DIPEA (0,72 ml) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc/MeOH, 99/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

10 MS: calc.: $C_{35}H_{47}N_5O_6$ (633,78) encontrado: $[MH^+] = 634,2$

B139. 2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

15 Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a una solución de [(2S)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (0,64 g; compuesto B138) en DCM (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de la extracción con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{39}N_5O_4$ (533,66) encontrado: $[MH^+] = 534,3$

20 B140. [(2R)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

25 Se añadió HBTU (1,42 g) e hidrocloreto de 6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (1,27 g) a una mezcla agitada de N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (876 mg) y DIPEA (1,53 ml) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) encontrado: $[MH^+] = 633,0$; $[MH^+ - Boc] = 533,2$

30 B141. 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

35 Se disolvió [(2R)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,14 g; compuesto B140) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (12,7 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h a TA. Se añadió DCM (20 ml) y la mezcla se extrajo secuencialmente con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2M) y con hidróxido sódico (15 ml, 1 M). La fase orgánica se evaporó bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/90/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) encontrado: $[MH^+] = 533,2$

40 B142. 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

45 Se disolvió [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dietil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (352 mg; compuesto B143) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,1 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h a TA. Se añadió DCM (20 ml) y la mezcla se extrajo secuencialmente con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2M) y con hidróxido sódico (10 ml, 1M). La fase orgánica se separó, se evaporó bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 a 0/100/0 a 0/90/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{40}N_4O_4$ (520,66) encontrado: $[MH^+] = 521,2$

B143. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dietil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió HBTU (656 mg) e hidrocloreto de 6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona a una mezcla agitada de N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (566 mg) y DIPEA (0,70 ml) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

10 MS: calc.: $C_{35}H_{48}N_4O_6$ (620,78) encontrado: $[MH^+] = 621,0$; $[MH^+ - Boc] = 521,2$

B144. Trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(dimetilamino)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

15 Una solución de [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,25 g; compuesto B145) y ácido trifluoroacético (10 ml) en DCM (10 ml) se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío, el residuo resultante se trató con éter dietílico, se separó por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{26}H_{39}N_5O_4$ (485,63) encontrado: $[MH^+] = 486,4$

20 B145. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

25 Se añadió DIPEA (4,96 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-1(2H)-ona (3,97 g; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)-D-alanina (2,26 g) y HATU (4,07 g) en DCM (45 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, se añadió DCM (150 ml) y la mezcla se extrajo secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y agua (50 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{47}N_5O_6$ (585,73) encontrado: $[MH^+] = 586,2$

30 B146. N-(terc-butoxicarbonil)-3-(1H-pirazol-1-il)-L-alanina

35 Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (2,98 g) y TEA (1,38 g) a una solución de 3-(1H-pirazol-1-il)-L-alanina (1,77 g) en MeOH (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d a TA. Todos los disolventes se retiraron bajo vacío y el residuo resultante se trató con DCM y se lavó con solución de ácido cítrico. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la evaporación del disolvente bajo vacío, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{11}H_{17}N_3O_4$ (255,27) encontrado: $[MH^+] = 255,9$

B147. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo

40 Se añadió DIPEA (8,2 ml) a una suspensión de hidrocloreto de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-1(2H)-ona (4,80 g; compuesto B76), N-(terc-butoxicarbonil)-3-(1H-pirazol-1-il)-L-alanina (3,0 g, compuesto B146) y HBTU (4,9 g) en DCM (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a TA. La mezcla se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc/MeOH 100/0 a 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

45 MS: calc.: $C_{32}H_{44}N_6O_6$ (608,74) encontrado: $[MH^+] = 609,2$

B148. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

50 Una solución de [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,36 g; compuesto B147) y ácido trifluoroacético

(15 ml) en DCM (20 ml) se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío, el residuo resultante se trató con éter dietílico, se separó por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508,62) encontrado: $[MH^+] = 509,3$

- 5 B149. Hidrocloruro de 2-[1-(aminoacetil)piperidin-4-il]-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

Se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (2M, 6,25 ml) a una solución de (2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (434 mg; compuesto B150) en THF (3,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 50°C y subsiguientemente durante 12 h a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442,55) encontrado: $[MH^+] = 443,3$; $[MNa^+] = 465,3$

B150. (2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

- 15 Se añadieron N-(terc-butoxicarbonil)glicina (178 mg), HBTU (423 mg) y DIPEA (0,69 ml) a una solución de hidrocloruro de 6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (391 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida.
- 20 El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542,68) encontrado: $[MH^+] = 543,0$; $[MNa^+] = 565,2$; $[MH^+ - Boc] = 443,3$

B151. 2-[1-[(2R)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il]-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

- 25 Se disolvió [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,24 g; compuesto B152) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (9 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1,5 h a TA. La mezcla se repartió entre una solución acuosa de hidróxido sódico (6 M), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y DCM. La fase orgánica se separó, se concentró hasta sequedad bajo vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 65/20/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{32}N_4O_4$ (416,51) encontrado: $[MH^+] = 417,2$

B152. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 35 Se añadieron COMU (2,01 g) y 6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (812 mg; compuesto B89) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina (445 mg) y DIPEA (1,60 ml) en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 85/15 a 60/40 a 50/50 (v/v); segunda columna: ciclohexano/EtOAc/DCM/MeOH, 100/0/0/0 a 90/0/10/0 a 60/30/10/0 a 40/50/10/0 (v/v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{40}N_4O_6$ (516,63) encontrado: $[MH^+] = 517,1$

- 45 B153. 2-[1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il]-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

Se disolvió [(2S)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (940 mg; compuesto B154) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,95 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1,5 h a TA. La mezcla se repartió entre una solución acuosa de hidróxido sódico (6 M), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y DCM. La fase orgánica se separó, se concentró hasta sequedad bajo vacío. El residuo resultante se purificó

mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 65/20/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{36}N_4O_4$ (492,61) encontrado: $[MH^+] = 493,5$

- 5 B154. [(2S)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron COMU (2,01 g) y 6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidro-piridacin-3(2H)-ona (812 mg; compuesto B89) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (624 mg) y DIPEA (1,60 ml) en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. a TA. Posteriormente, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [primera columna: gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 85/15 a 60/40 a 50/50 (v/v); segunda columna: ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 90/0/10 a 60/30/10 a 40/50/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{44}N_4O_6$ (592,72) encontrado: $[MH^+] = 593,1$; $[MNa^+] = 616,3$; $[MH^+ - Boc] = 493,3$

- 15 B155. (4R)-4-amino-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6, 7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo

Una solución de (4R)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo (1,9 g; compuesto B156) y ácido trifluoroacético (19 ml) en DCM (19 ml) se agitó durante 2,5 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

[0624] MS: calc.: $C_{33}H_{42}N_4O_6$ (590,71) encontrado: $[MH^+] = 591,2$

- 25 B156. (4R)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato de bencilo

Se añadieron COMU (2,1 g) e hidrocloreuro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,81 g; compuesto B76) a una mezcla de éster 5-bencílico de ácido N-terc-butoxicarbonil-D-glutámico (1,5 g) y DIPEA (2,91 ml) en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA. Posteriormente, se añadió solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 85/15 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{38}H_{50}N_4O_8$ (690,82) encontrado: $[MH^+] = 691,1$

- 35 B157. 2-{1-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona

Una solución de [(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-di-hidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (651 mg; compuesto B158) y ácido trifluoroacético (6,5 ml) en DCM (6,5 ml) se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{42}N_4O_4$ (498,66) encontrado: $[MH^+] = 499,2$

- B158. [(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1 (4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

45 Se añadieron COMU (733 mg) y 6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (537 mg; compuesto B89) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-3-ciclohexil-L-alanina x H_2O (450 mg) y DIPEA (1,02 ml) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Posteriormente, se añadió solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 6/4 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{51}N_3O_6$ (597,78) encontrado: $[MH^+] = 599,1$; $[MNa^+] = 621,3$; $[MH^+ - Boc] = 499,2$

B159. Trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(dimetilamino)propanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 5 Una solución de [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (546 mg; compuesto B162) y ácido trifluoroacético (10 ml) en DCM (10 ml) se agitó durante 0,5 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo vacío, el residuo resultante se trató con éter dietílico, se separó por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{26}H_{39}N_5O_4$ (485,63) encontrado: $[MH^+] = 486,3$

- 10 B160. Hidrocloruro de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-(metilsulfanil)butanoíl]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 15 Se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (2M, 0,85 ml) a una solución de [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (205 mg; compuesto B161) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 h a 55-60°C. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se coevaporó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{26}H_{38}N_4O_4S$ (502,68) encontrado: $[MH^+] = 503,2$

B161. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 20 Se añadieron HBTU (1,0 g) e hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (979 mg; compuesto B76) a una mezcla de N-2-(terc-butoxicarbonil)-D-metioninamida (598 mg) y DIPEA (1,63 ml) en DCM (25 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml). Las fases se separaron usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc/ MeOH, 93:7 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{46}N_4O_6$ (602,80) encontrado: $[MH^+] = 603,0$; $[MNa^+] = 625,2$; $[MH^+ - Boc] = 503,2$

- 30 B162. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 35 Se añadieron DIPCDI (0,43 ml), HOBT x H_2O (426 mg) y N-metilmorfolina (348 mg) a 0°C a una solución agitada de N-(terc-butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)-L-alanina (0,4 g) en DCM (10 ml). Después de agitar durante 5 min. a 0°C, se añadió hidrocloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-1(2H)-ona (718 mg; compuesto B76) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 d a TA. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: DCM/dioxano, 5/1+solución de NH_4OH al 1% (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

B163. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-5-(dimetilamino)-1,5-dioxopentan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 40 Se añadió hidrocloruro de 6-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridacin-3(2H)-ona (209 mg; sal de hidrocloruro del compuesto B89) a una suspensión agitada de N-2-(terc-butoxicarbonil)-N,N-dimetil-D-glutamina (150 mg), DIPEA (0,38 ml) y HATU (249 mg) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 4 d a TA. Posteriormente, la mezcla se extrajo secuencialmente mediante una solución acuosa de cloruro de hidrógeno, agua y salmuera. La fase orgánica se separó usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

- 45 MS: calc.: $C_{31}H_{47}N_5O_7$ (601,75) encontrado: $[MH^+] = 602,1$

B164. Hidrocloruro de (4R)-4-amino-5-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetil-5-oxopentanamida

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 ml, 4,0 M) a una solución de [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-5-(dimetilamino)-1,5-dioxopentan-2-

il]carbamato de terc-butilo (285 mg; compuesto B163) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó 4 d a TA. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo resultante se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

B165. N-2-(terc-butoxicarbonil)-N,N-dimetil-D-glutaminato de bencilo

- 5 Se añadieron ácido (4R)-5-(benciloxi)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoico (0,5 g) y HATU (674 mg) a una solución agitada de DIPEA (1,03 ml) en DCM (16 ml). Después de 1 h, se añadió hidrócloruro de dimetilamina (242 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Posteriormente, la mezcla se extrajo secuencialmente mediante una solución acuosa de cloruro de hidrógeno, salmuera y agua. La fase orgánica se separó usando un separador de fases y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{19}H_{28}N_2O_5$ (364,45) encontrado: $[MH^+] = 364,9$

B166. N-2-(terc-butoxicarbonil)-N,N-dimetil-D-glutamina

- 15 Se añadió Pd/C (10%) (75 mg) a una solución de N-2-(terc-butoxicarbonil)-N,N-dimetil-D-glutaminato de bencilo en MeOH (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La suspensión se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{12}H_{22}N_2O_5$ (274,32) encontrado: $[MH^+] = 274,9$

B167. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo

- 20 Se añadió DIPEA (1,29 g) a una mezcla agitada de N-(terc-butoxicarbonil)-D-valina (543 mg), HBTU (1,04 g) e hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (1,02 g; compuesto B76) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. a TA. Posteriormente, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{46}N_4O_6$ (570,73) encontrado: $[MH^+] = 571,1$; $[MNa^+] = 593,2$

B168. Trifluoroacetato de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-metilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 30 Se añadió ácido trifluoroacético (2,3 ml) a 0°C a una solución de [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,2 g; compuesto B167) en DCM (7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a 0°C y a continuación durante 1,5 h a TA. Todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 35 MS: calc.: $C_{26}H_{38}N_4O_4$ (470,62) encontrado: $[MH^+] = 471,2$

B169. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona

- 40 Se disolvió [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (330 mg; compuesto B170) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. Posteriormente, todos los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a DCM/MeOH, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{40}N_4O_4$ (484,64) encontrado: $[MH^+] = 485,2$

- 45 B170. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo

Una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-D-valina (301 mg), TOTU (427 mg) y HOAT (177 mg) en DMF (9 ml) se agitó durante 30 min. a TA y a continuación se añadieron hidrócloruro de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-1(2H)-ona (530 mg; compuesto B76) y DIPEA (0,45 ml). La mezcla de

reacción se agitó durante 16 h a TA y a continuación durante aproximadamente 2 h a 70°C. La mezcla se concentró bajo vacío y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 70/30 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido ceroso.

5 MS: calc.: $C_{32}H_{48}N_4O_6$ (584,76) encontrado: $[MH^+] = 585,9$; $[MNa^+] = 607,2$; $[MH^+ - Boc] = 485,2$

B171. (2-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

10 Se añadieron HBTU (0,92 g) e hidrocloreto de 9-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona (0,9 g; compuesto 177) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)glicina (386 mg) y DIPEA (1,44 g) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Posteriormente, se añadió solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 1/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{40}N_4O_6$ (528,64) encontrado: $[MH^+] = 529,1$; $[MNa^+] = 551,2$

15 B172. 7-[1-(aminoacetil)piperidin-4-il]-9-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona

20 Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de (2-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (1,01 g; compuesto B171) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de la extracción con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{32}N_4O_4$ (428,52) encontrado: $[MH^+] = 429,2$

B173. 7-[1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il]-9-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona

25 Se disolvió [(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,72 g; compuesto B174) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10,4 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a TA. Se añadió DCM (20 ml) y la mezcla se extrajo secuencialmente con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M) y con hidróxido sódico (15 ml, 1 M). La fase orgánica se separó, se evaporó bajo vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un aceite.

30 MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,65) encontrado: $[MH^+] = 519,2$

B174. [(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]carbamato de terc-butilo

35 Se añadieron HBTU (1,66 g) e hidrocloreto de 9-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona (1,43 g; compuesto B115) a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (1,02 g) y DIPEA (1,36 g) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 5 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido [gel de sílice en fase aminada, gradiente de elución: EtOAc/n-hexano, 70/30 a 100/0 (v/v)] para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

40 MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618,76) encontrado: $[MH^+] = 619,0$; $[MNa^+] = 641,2$

B175. 7-[1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il]-9-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-6-ona

45 Se añadió ácido trifluoroacético (11 ml) a una solución de [(2S)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,13 g; compuesto B117) en DCM (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se vertió lentamente en a solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de la extracción con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y todos los disolventes se retiraron bajo presión reducida. Después de la liofilización en acetonitrilo / agua, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido.

50 MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,64) encontrado: $[MH^+] = 520,3$

Utilidad comercial

Usos médicos

Los compuestos de fórmula (1) y los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (1) según la invención se denominan posteriormente en la presente memoria los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención tienen – como inhibidores PDE 4/5 de fosfodiesterasa de tipo 4/tipo 5 selectivos dobles – propiedades farmacéuticas valiosas, que los hacen comercialmente utilizables.

Se cree que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos. Se cree que son adecuados, por una parte, como agentes terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias debido a sus efectos para reprimir la inflamación pulmonar, la remodelación fibrótica pulmonar, la destrucción parenquimal pulmonar, la disfunción mucociliar, el estrés oxidativo, la remodelación vascular pulmonar), pero, por otra parte, especialmente para el tratamiento de trastornos, en particular de naturaleza inflamatoria, p. ej. de las vías respiratorias, de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y de las articulaciones, que son mediados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas, por sus siglas en inglés), derivados de ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimocinas, interferón α , β y γ , factor de necrosis tumoral α (TNF α) o radicales libres oxigenados y proteasas.

En particular, se cree que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos, tales como, por ejemplo:

enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como, pero no limitadas a, bronquitis crónica, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por sus siglas en inglés), bronquiolitis obliterativa (BOS) y una enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar;

hipertensión pulmonar;

enfermedades que se basan en falsas reacciones inmunológicas alérgicas y/o crónicas en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como, pero no limitadas a, rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; enfermedades inflamatorias oculares tales como, pero no limitadas a, uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retinal, degeneración macular asociada a la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica; enfermedades dermatológicas, especialmente de tipo proliferativo, inflamatorio y alérgico, tales como, pero no limitadas a, psoriasis (vulgar), eccema por contacto tóxico y alérgico, dermatitis atópica (eccema), eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, prurito en la zona anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y extendidas, acné endógeno y exógeno, rosácea y otros trastornos cutáneos proliferativos, inflamatorios y alérgicos;

enfermedades a las que puede contribuir una liberación excesiva de TNF α y leucotrienos, tales como, por ejemplo, enfermedades de tipo artrítico como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras afecciones artríticas;

enfermedades fibróticas, tales como, pero no limitadas a, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis endomiocárdica, fibrosis mediastinal, fibrosis sistémica nefrogénica, cicatrices hipertróficas o daño hepático tóxico;

hepatitis aguda y fulminante viral, alcohólica o inducida por fármacos, esteatosis hepática (esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica);

enfermedades del sistema inmunitario, tales como, pero no limitadas a, sida, esclerosis múltiple, reacción del injerto contra el anfitrión, rechazo de aloinjertos agudo, pero también enfermedad del injerto contra el anfitrión crónica (CGVHD, por sus siglas en inglés) después del trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT, por sus siglas en inglés);

caquexia, caquexia por cáncer, caquexia por sida;

tipos de choque, tales como, pero no limitados a, choque séptico, choque endotóxico, septicemia gramnegativa, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome de dificultad respiratoria del adulto, por sus siglas en inglés);

enfermedades en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa;

5 enfermedades del corazón que se pueden tratar mediante inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca;

enfermedades que se pueden tratar debido a la acción relajante de tejidos de los inhibidores de PDE4, tales como, por ejemplo, acción oncolítica (para tratar el parto prematuro);

10 enfermedades renales tales como nefritis, tal como glomerulonefritis, nefropatía diabética e infecciones del tracto urinario;

diabetes insípida, diabetes mellitus (tipo I y en particular tipo II); cáncer (en particular leucemia linfóide y mielóide); osteoporosis;

15 afecciones asociadas con la inhibición metabólica cerebral, tales como, pero no limitadas a, senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), deterioro de la memoria asociado con enfermedad de Parkinson o demencia por infartos múltiples;

y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como, pero no limitadas a, depresiones, estados de ansiedad, lesión en la médula espinal, esquizofrenia o demencia arteriosclerótica.

20 Se cree que los inhibidores de PDE5 son capaces de influir en la función fisiológica y patofisiológica de diversas células, p. ej., pero no limitadas a, células del músculo liso, fibroblastos, miofibroblastos y plaquetas, que están implicadas en una gran variedad de mecanismos fisiológicos y patofisiológicos. En particular, se cree que los inhibidores de PDE5 son capaces de afectar a la relajación de la vasculatura, incrementando así el flujo sanguíneo, inducir la neurogénesis, inhibir la función plaquetaria, tal como agregación, adhesión y liberación de mediadores y, así, tienen un efecto antiinflamatorio.

25 En particular, se cree que los inhibidores de PDE5 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos, tales como, por ejemplo:

disfunción sexual masculina y femenina, tal como, pero no limitada a, disfunción eréctil masculina, eyaculación precoz, enfermedad de Peyronie;

30 enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como, pero no limitadas a, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis, enfisema, remodelación vascular pulmonar, una enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés), asma, fibrosis quística, bronquiectasia, bronquiolitis obliterativa,

enfermedades del tejido conectivo, sarcoidosis, cifoescoliosis, neuromoniosis, esclerosis lateral amiotrófica, toracoplastia, alveolitis alérgica extrínseca;

hipertensión pulmonar;

35 enfermedades inflamatorias, tales como, pero no limitadas a, inflamación vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda, nefritis, glomerulonefritis mesangial, enteropatía inflamatoria crónica, inflamación intravascular diseminada, vasculitis alérgica, dermatosis (p. ej., pero no limitadas a, psoriasis, eccema por contacto tóxico y alérgico, eccema atópico, eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, prurito en la zona anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y extendidas, acné endógeno y exógeno, rosácea), trastornos de tipo artrítico (p. ej., pero no limitados a, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis), trastornos del sistema inmunitario [p. ej., pero no limitados a, sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), esclerosis múltiple], reacción del injerto contra el anfitrión, rechazos de aloinjertos, choque [p. ej., pero no limitado a, choque séptico, choque endotóxico, choque séptico gramnegativo, síndrome del choque tóxico y ARDS (síndrome de dificultad respiratoria del adulto)], inflamaciones gastrointestinales (p. ej., pero no limitadas a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); trastornos que se basan en falsas reacciones inmunológicas alérgicas y/o crónicas (p. ej., pero no limitadas a, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, rinitis crónica, sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica, pólipos nasales);

dolor, tal como, pero no limitado a, dolor inflamatorio;

insuficiencia cardíaca derecha, hipertrofia cardíaca derecha (cardiopatía pulmonar), hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia; diabetes mellitus (tipo I y tipo II);

5 enfermedades isquémicas, tales como, pero no limitadas a, apoplejía, arteriopatía coronaria, angina (incluyendo, pero no limitada a, angina vasoespástica), infarto de miocardio, arteriopatía periférica, obstrucción cerebrovascular, apnea del sueño, isquemia macular, oclusión arterial y venosa, insuficiencia cardíaca congestiva; enfermedades inflamatorias oculares tales como, pero no limitadas a, uveítis, escleritis, queratitis, vasculitis retinal, degeneración macular asociada a la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica; gastroparesis diabética y enfermedades con síntomas de gastroparesis;

10 enfermedades o afecciones en las que es deseable suprimir la función plaquetaria, por ejemplo, pero no limitada a, después de implantes de prótesis endovasculares (p. ej., pero no limitadas a, colocación de endoprótesis coronarias), después de operaciones de derivación, en la hipertensión pulmonar, enfermedades trombóticas, estenosis posangioplástica, arteriopatía coronaria, infarto (p. ej., pero no limitado a, infarto de miocardio), angina de pecho inestable, apoplejía y enfermedades oclusivas arteriales y venosas (p. ej., pero no limitadas a, claudicación intermitente);

15 enfermedades o afecciones con un deterioro o disfunción de la reactividad vascular cerebral y/o acoplamiento neurovascular, tales como, pero no limitadas a, demencia arteriosclerótica, demencia por múltiples infartos, senilidad cerebral;

20 enfermedades que se basan en el daño o la degradación neuronal, tales como, pero no limitadas a, apoplejía, lesión en la médula espinal, lesión cerebral, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, enfermedades provocadas por priones y neuropatía;

25 arteriopatías periféricas, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, septicemia, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), enfermedad de Creutzfeld-Jacob, encefalopatía séptica, encefalopatía arteriosclerótica, encefalopatía asociada a diabetes, encefalopatía tóxica, demencia vascular y neuronal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y preeclampsia;

30 hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico (p. ej., pero no limitado a, daño hepático inducido por alcohol), hepatitis, trombosis de la vena portal, síndrome de Budd-Chiari, malformación de las venas hepáticas, compresión de las venas hepáticas (p. ej., pero sin limitación, debido a tumores), fístula arteriovenosa, enfermedades asociadas con un bazo dilatado, esquistosomiasis (bilharziosis), sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, cirrosis biliar primaria, enfermedades mieloproliferativas (p. ej., pero no limitadas a, leucemia mieloide crónica, osteomielifibrosis), enfermedades sistémicas linfáticas, colagenosis (p. ej., pero no limitadas a, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia), enfermedad de Osler (malformaciones arteriovenosas congénitas, entre otros en el hígado), hiperplasia regenerativa nodular, insuficiencia tricuspídea, pericarditis constrictiva, enfermedad venooclusiva (VOD, por sus siglas en inglés), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés);

35 enfermedades fibróticas, tales como, pero no limitadas a, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis endomiocárdica, fibrosis mediastinal, fibrosis sistémica nefrogénica, cicatrices hipertróficas o daño hepático tóxico;

hiperplasia prostática benigna;

40 flujo sanguíneo uteroplacental insuficiente en embarazos con restricción del crecimiento fetal;

capacidades cerebrales insuficientes, tales como pero no limitadas a, competencia verbal, atención, concentración, pensamiento deductivo, procesamiento auditivo central, conocimiento, aprendizaje, vigilancia, comprensión y capacidad de lectura; vejiga hiperactiva; LUTS = síntomas del tracto urinario inferior (por sus siglas en inglés); síndrome/fenómeno de Raynauds.

45 A este respecto, el término "hipertensión pulmonar" abarca en particular

- hipertensión arterial pulmonar incluyendo hipertensión pulmonar primaria (p. ej. esporádica o familiar) e hipertensión arterial pulmonar relacionada, por ejemplo, pero sin limitación, con conjuntivopatía vascular, anastomosis sistemicopulmonares congénitas, hipertensión portal, infección por virus de inmunodeficiencia

humana, fármacos o toxinas (p. ej., pero no limitadas a, anorexígenos), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido;

- hipertensión venosa pulmonar debida a, por ejemplo, pero sin limitación, cardiopatía auricular o ventricular izquierda, cardiopatía valvular izquierda, compresión extrínseca de venas pulmonares centrales (p. ej. mediastinitis fibrosante, adenopatía en relación con tumores), enfermedad venooclusiva pulmonar;
- hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio o hipoxemia incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altas latitudes, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar;
- hipertensión pulmonar provocada por enfermedades trombóticas o embólicas crónicas incluyendo obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales y obstrucción de arterias pulmonares distales, tales como embolia (debida a trombo, tumor, huevos, parásitos o material extraño), trombosis in situ y drepanocitemia, en particular hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH, por sus siglas en inglés);
- hipertensión pulmonar provocada por trastornos que afectan directamente a la vasculatura pulmonar incluyendo trastornos inflamatorios (p. ej., pero no limitados a, esquistosomiasis, sarcoidosis) y hemangiomatosis capilar pulmonar.

Es de destacar que los compuestos de la invención, que son inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4) y de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), tienen el potencial de ser más eficaces en el tratamiento de distintas identidades patológicas que los compuestos que inhiben solo una de esas dos enzimas, puesto que la inhibición de PDE4 y PDE5 se podría dirigir a patofisiologías diversas y diferentes que se producen dentro de un estado patológico como, p. ej., fibrosis pulmonar.

Con respecto a la fibrosis pulmonar, se ha descrito que los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4 inhiben la transición inducida por THF- β de fibroblastos pulmonares en miofibroblastos (Dunkern y cols., Eur. J. Pharmacol., 572(1): 12-22, 2007; Sabatini y cols., Pulm Pharmacol Ther 23: 283-91, 2010), que es un rasgo distintivo de la progresión de la fibrosis. Además, se ha descrito que inhiben la producción de metaloproteinasas de matriz a partir de fibroblastos pulmonares (Martin-Chouly CA y cols., Life Sci. 75(7): 823-40, 2004) y evitan la quimotaxis así como la contracción de gel de colágeno por estas células (Kohyama T y cols., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26(6): 694-701, 2002; Togo y cols., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296: L959-69, 2009), que son importantes aspectos patofisiológicos de la fibrosis pulmonar. Además, se mostró que el inhibidor selectivo de fosfodiesterasa tipo 4 roflumilast alivia la remodelación fibrótica inducida por bleomicina en ratones y ratas en protocolos preventivos y terapéuticos que superan a los glucocorticoides en los últimos para inhibir el desarrollo de la fibrosis (Cortijo J y cols., Br. J. Pharmacol., 156(3): 534-44, 2009).

Por otra parte, se ha mostrado con respecto a la fibrosis pulmonar que la inhibición de PDE5 por medio del inhibidor selectivo de PDE5 sildenafil atenúa la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar inducidas por bleomicina a través de la inhibición de la generación de ROS y la activación de RhoA/Rho cinasa (Hemnes AR, Zaiman A, Champion HC, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. enero 2008; 294(1):L24-33. Epub 2007 Oct 26) y se ha mostrado en pruebas clínicas abiertas en seres humanos que el sildenafil mejora los parámetros hemodinámicos pulmonares (resistencia vascular y ajuste ventilación/perfusión) e incrementa la tolerancia al ejercicio en pacientes con fibrosis pulmonar (Ghofrani y cols., Lancet 360, 895-900, 2002; Collard y cols., Chest 131, 897-899, 2007).

Según esto, la invención se refiere además a los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa tipo 4 y tipo 5, en particular las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

Preferiblemente, la invención se refiere a los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades:

enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como una enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, bronquitis alérgica, rinitis alérgica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y COPD asociada con hipertensión pulmonar;

hipertensión pulmonar, en particular hipertensión pulmonar tromboembólica;

enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eccema);

enfermedades oculares, tales como uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retinal, degeneración macular asociada a la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica;

artritis reumatoide; e

inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

5 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa tipo 4 y tipo 5, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa tipo 4 y tipo 5, preferiblemente, una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

10 En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, tal como, pero no limitada a, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o COPD asociada con hipertensión pulmonar.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión pulmonar o hipertensión pulmonar tromboembólica.

15 La invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de rinitis alérgica o asma alérgica.

Por otra parte, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades dermatológicas, tales como, pero no limitadas a, psoriasis o dermatitis atópica (eccema).

20 Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades oculares, tales como, pero no limitadas a, uveítis, escleritis, queratitis, vasculitis retinal, degeneración macular asociada a la edad, nefropatía diabética o conjuntivitis crónica o alérgica.

25 La invención se refiere asimismo al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de artritis reumatoide.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como, pero no limitadas a, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

30 En una realización particularmente preferida de la invención, en los susodichos usos el compuesto de la invención es un compuesto de los ejemplos según la invención.

Composiciones farmacéuticas

Por otra parte, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende al menos uno de los compuestos de la invención junto con al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

35 Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno o dos de los compuestos de la invención. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno de los compuestos de la invención.

En una realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto de los ejemplos según la presente invención junto con al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

40 Por otra parte, la invención se refiere a una composición farmacéutica según la invención que inhibe la fosfodiesterasa tipo 4 y tipo 5, especialmente para (el uso en) el tratamiento o la profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa tipo 4 y tipo 5, en particular para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

La invención abarca composiciones farmacéuticas según la invención, como se define anteriormente, en particular para (el uso en) el tratamiento o la profilaxis de una o más de las siguientes enfermedades:

45 enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, bronquitis alérgica, rinitis alérgica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y COPD asociada con hipertensión pulmonar;

hipertensión pulmonar, en particular hipertensión pulmonar tromboembólica;

enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eccema);

enfermedades oculares, tales como uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retinal, degeneración macular asociada a la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica

artritis reumatoide; e

inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

5 Aunque los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente, actualmente no se piensa que la administración oral sea una vía de administración preferida. Esto es debido a que, sin pretender limitarse por estos datos, las pruebas preliminares parecen indicar una baja exposición sistémica después de la administración oral de los compuestos de la invención en ratas a un nivel de dosis de aproximadamente 10 $\mu\text{mol/kg}$ del compuesto de la invención por kg de peso corporal cuando se formula en suspensión acuosa con polietilenglicol 400 (1,3%) e hipromelosa (4%).

10 Por lo tanto, los compuestos de la invención, respectivamente las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, se pueden administrar preferiblemente, por ejemplo, mediante administración tópica externa (es decir a través de la piel/transdérmica o por vía ocular), parenteral (p. ej. intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, intraarticular o intramuscular), inhalada o nasal. Los compuestos también se pueden administrar a través de la vía rectal, por ejemplo en forma de un supositorio o una espuma.

15 Según esto, la composición farmacéutica puede ser adecuada para (p. ej. adaptada para) la administración tópica externa (es decir a través de la piel / transdérmica o por vía ocular), parenteral (p. ej. intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, intraarticular o intramuscular), inhalada o nasal. La composición farmacéutica es adecuada preferiblemente para la administración inhalada. La administración inhalada implica la administración tópica al pulmón, p. ej., mediante una composición en aerosol o en polvo seco.

Composiciones farmacéuticas inhalables e intranasales

20 Las formulaciones para inhalación incluyen composiciones en polvo, que preferiblemente contendrán lactosa, y composiciones para pulverización que se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles aportados desde envases presurizados, con el uso de un propelente adecuado, p. ej. 1,1,1,2-tetrafluoreetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

30 Una clase de propelentes, que se cree que tienen efectos de agotamiento de ozono mínimos en comparación con los clorofluorocarbonos convencionales, comprenden hidrofluorocarbonos y un número de formulaciones medicinales en forma de aerosol que usan tales sistemas propelentes se divulgan, por ejemplo, en los documentos EP 0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495, WO91/14422, WO93/11743 y EP-0553298. Estas solicitudes tratan todas de la preparación de aerosoles presurizados para la administración de medicamentos y buscan vencer problemas asociados con el uso de esta nueva clase de propelentes, en particular los problemas de estabilidad asociados con las formulaciones farmacéuticas preparadas. Las solicitudes proponen, por ejemplo, la adición de uno o más de excipientes tales como codisolventes o agentes humectantes polares (p. ej. alcoholes tales como etanol), alcanos, éter dimetilico, tensioactivos (incluyendo tensioactivos fluorados y no fluorados, ácidos carboxílicos tales como ácido oleico, polietoxilatos, etc.) o agentes de aumento de volumen tales como un azúcar (véase, por ejemplo, el documento WO02/30394) y portadores tales como ácido cromoglicico y/o nedocromilo que están contenidos en concentraciones que no son terapéuticamente ni profilácticamente activas (véase el documento WO00/07567). La forma de dosificación en aerosol también puede tomar la forma de un atomizador de bomba.

40 Para aerosoles en suspensión, el compuesto de la invención debe estar micronizado a fin de permitir la inhalación de sustancialmente todo el compuesto de la invención en los pulmones al administrar la formulación en aerosol, así el compuesto de la invención tendrá un tamaño de partícula medio de menos de 100 μm , deseablemente menos de 20 μm , y preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 μm (valor de D50, p. ej. medido usando difracción láser).

45 Composiciones inhalables en polvo seco: para composiciones farmacéuticas adecuadas (p. ej. adaptadas para) la administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una composición inhalable en polvo seco. El polvo seco comprende compuesto de la invención finamente dividido opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable finamente dividido, que preferiblemente está presente y puede ser uno o más materiales conocidos como portadores en composiciones de inhalación en polvo seco, por ejemplo sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes sacáricos tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol. Un portador especialmente preferido es la lactosa, particularmente en la forma del monohidrato.

50 El polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina o plástico, o en blísteres, para el uso en un dispositivo de inhalación de polvo seco, preferiblemente en unidades de dosificación del compuesto de la invención junto con el portador en cantidades para llevar el peso total de polvo en cada cápsula hasta de 5 mg a 50 mg. Alternativamente, el polvo seco puede estar contenido en un depósito de un dispositivo de inhalación de polvo seco de múltiples dosis.

55 Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de, por ejemplo, papel de aluminio

estratificado, para el uso en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla en polvo de los compuestos de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón, preferiblemente lactosa. En este aspecto, el compuesto de la invención adecuadamente está micronizado a fin de permitir la inhalación de sustancialmente todo el compuesto de la invención en los pulmones al administrar la formulación en polvo seco, así, el compuesto de la invención tendrá un tamaño de partícula de menos de 100 μm , deseablemente menos de 20 μm , y preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 μm (valor de D50, p. ej., medido usando difracción láser). El portador sólido, cuando está presente, tiene generalmente un diámetro de partícula máximo de 300 μm , preferiblemente 200 μm , y convenientemente tiene un diámetro de partícula medio de 40 a 100 μm , preferiblemente de 50 a 75 μm . El tamaño de partícula del compuesto de la invención y el de un portador sólido cuando está presente en composiciones en polvo seco se pueden reducir hasta el nivel deseado mediante métodos convencionales, por ejemplo al triturar en un molino de chorro de aire, un molino de bolas o un molino vibrador, microprecipitación, secado por pulverización, liofilización o recristalización en medios supercríticos.

Cuando la forma inhalable de la composición de la invención es la forma en partículas finamente dividida, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para aportar polvo seco desde una cápsula o blíster que contiene una unidad de dosificación del polvo seco o un dispositivo de inhalación de polvo seco de múltiples dosis. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco se conocen en la técnica. Ejemplos que se pueden mencionar son Ciclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Jethaler®, Clickhaler® o los dispositivos de inhalación de polvo seco divulgados en los documentos EP 0 505 321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 o EP 725725 (Ultrahaler®).

Las formulaciones para inhalación mediante nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como un ácido o un álcali, sales tamponadoras, agentes de ajuste de la isotonicidad o antimicrobianos. Se pueden esterilizar mediante filtración o calentamiento en un autoclave. Tecnologías adecuadas para este tipo de administración se conocen en la técnica. Como un ejemplo, se ha de mencionar la tecnología Mystic® (véanse, por ejemplo, los documentos US6397838, US6454193 y US6302331).

Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis farmacéuticamente eficaz, según se cita posteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. Así, en el caso de formulaciones diseñadas para el aporte mediante aerosoles presurizados de dosis medida, un accionamiento del aerosol puede aportar la mitad de la cantidad terapéuticamente eficaz de modo que sean necesarios dos accionamientos para aportar la dosis terapéuticamente eficaz.

En la composición inhalable en polvo seco, el compuesto de la invención puede estar presente, por ejemplo, en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 70% (p. ej. de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, p. ej. de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, p. ej. de aproximadamente 20 a aproximadamente 30%) en peso de la composición.

En el caso de la administración intranasal, por ejemplo, las pulverizaciones y soluciones para aplicar en forma de gotas son formulaciones preferidas. Las pulverizaciones intranasales o las gotas nasales se pueden formular con vehículos acuosos o no acuosos con o sin la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tamponadoras o un ácido o un álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de la isotonicidad, conservantes o antioxidantes.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica externa

Administración "tópica externa" significa la administración tópica a una parte externa del cuerpo (es decir excluyendo, por ejemplo, el pulmón o la boca, pero incluyendo los labios o el ojo). La administración tópica externa (p. ej. a través de la piel / transdérmica) puede ser, por ejemplo, a las partes de la piel afectadas por o sensibles a una enfermedad dermatológica, tal como, por ejemplo, dermatitis atópica o psoriasis.

En el caso de la administración tópica externa (es decir a través de la piel / transdérmica), formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, pomadas, cremas (habitualmente una composición farmacéutica de aceite en agua o agua en aceite, habitualmente una emulsión), lociones, pastas, geles, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, pulverizaciones y parches (p. ej., pero no limitados a, sistemas terapéuticos transdérmicos).

En una composición farmacéutica tópica externa, p. ej. una pomada o una composición de aceite en agua o agua en aceite, el compuesto de la invención está presente adecuadamente en de 0,05 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 5%, más preferiblemente de 0,1 a 3%, aún más preferiblemente de 0,5 a aproximadamente 2,5%, en peso de la composición (p/p).

La administración tópica externa (p. ej. por vía ocular) puede ser, por ejemplo, al ojo afectado por o sensible a una enfermedad ocular, tal como, por ejemplo, uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retinal, degeneración macular asociada a la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica.

Ejemplos, que se pueden mencionar en relación con formulaciones farmacéuticas para el ojo son baños oculares y lociones oculares, insertos oculares, pomadas oculares, pulverizaciones oculares, gotas oculares, preparaciones para aplicación intraocular [p. ej. aplicación intravítrea, inyección intraocular] y pomadas para los párpados.

Composiciones farmacéuticas para administración oral o parenteral

- 5 Para modos parenterales de administración tales como, por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea o intramuscular, preferiblemente se usan soluciones (p. ej., pero no limitadas a, soluciones estériles, soluciones isotónicas). Preferiblemente, se administran mediante técnicas de inyección o infusión.

10 Una composición farmacéutica adecuada para la administración parenteral (p. ej. intravenosa, subcutánea o intramuscular) puede comprender una solución o suspensión del compuesto de la invención en un portador parenteralmente aceptable estéril (p. ej. agua estéril) o un aceite parenteralmente aceptable. Alternativamente, la solución se puede liofilizar. Una composición farmacéutica liofilizada adecuada para la administración parenteral, al usarla, opcionalmente se puede reconstituir con un disolvente adecuado, p. ej. agua estéril o una solución acuosa parenteralmente aceptable, justo antes de la administración.

- 15 La administración oral no se prefiere, según se describe anteriormente. Sin embargo, una composición farmacéutica para administración oral puede ser líquida o sólida; por ejemplo, puede ser un jarabe, una suspensión o emulsión; asimismo, puede ser, por ejemplo, un comprimido, un comprimido revestido (gragea), una píldora, un sello, una cápsula (comprimido oblongo) o en forma de gránulos.

20 Una formulación líquida puede consistir opcionalmente en una suspensión o solución del compuesto de la invención en un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener, además, un agente de suspensión, un conservante, un saborizante y/o un agente colorante.

25 Una composición farmacéutica para administración oral que es un comprimido, aunque no se prefiera, puede comprender uno o más adyuvantes (por ejemplo, portadores y/o excipientes) farmacéuticamente aceptables adecuados para preparar formulaciones en forma de comprimidos. El portador, por ejemplo, puede ser o incluir lactosa, celulosa o manitol. El comprimido puede contener además o en cambio uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, un agente aglutinante, un lubricante y/o un desintegrante de comprimidos.

30 Las composiciones farmacéuticas según la invención para administración oral o parenteral contienen preferiblemente el compuesto o los compuestos de la invención en una cantidad total de 0,1 a 99,9%, más preferiblemente de 5 a 95%, en particular de 20 a 80% en peso de la composición (p/p).

35 En general, como adyuvantes farmacéuticamente aceptables, se pueden usar cualesquiera adyuvantes conocidos por ser adecuados para preparar una composición farmacéutica particular. Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, disolventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases para pomadas, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, portadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes desintegrantes, tampones, promotores de la penetración, polímeros, lubricantes, agentes de revestimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y colorantes. En particular, se usan adyuvantes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

40 Las composiciones/formulaciones farmacéuticas se pueden fabricar de un modo conocido por un experto en la técnica, p. ej. mediante procedimientos de disolución, mezcladura, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Dosificaciones

Generalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de modo que la dosis del compuesto de la invención esté en el intervalo habitual para los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4.

45 Los compuestos de la invención farmacéuticamente aceptables se administran preferiblemente en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 250 mg al día, preferiblemente de 0,05 mg a 100 mg al día, más preferiblemente de 0,05 mg a 10 mg al día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 mg a 30 mg al día, preferiblemente de 0,01 mg a 10 mg al día, más preferiblemente de 0,1 mg a 4 mg al día, del compuesto de la invención, calculada como el compuesto libre (= la forma no solvatada, no hidratada, no salina del compuesto).

A este respecto, se ha de apuntar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, la especie tratada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto tratado, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la gravedad de la enfermedad que se va a tratar y la combinación de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo, de 2 a 4 dosis al día. Una sola unidad de dosificación de la composición farmacéutica puede contener, en caso de administración por inhalación, p. ej., de 0,001 mg a 10 mg, preferiblemente de 0,01 mg a 7,5 mg, más preferiblemente de 0,1 mg a 4 mg del compuesto de la invención. Se prefiere la administración de la composición farmacéutica en una sola dosis al día.

Combinaciones

Dependiendo de la enfermedad particular que se va a tratar o prevenir, agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad, se pueden coadministrar opcionalmente con los compuestos de la invención.

En una realización preferida, al menos uno de los compuestos de la invención se coadministra con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR γ , inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina II, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos.

A este respecto, el "agente terapéutico" incluye los corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR γ , inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina II, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos en forma de los compuestos libres, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos (p. ej., pero no limitadas a, derivados de éster, N-óxidos etc.), los solvatos (hidratos) de los mismos y los estereoisómeros de los compuestos, las sales, los derivados y los solvatos.

La coadministración de al menos uno de los compuestos de la invención con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR γ , inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina II, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos puede tener lugar en la forma de una combinación fija, una combinación no fija o un "estuche".

Una "combinación fija" se define como una combinación en la que el compuesto de la invención y el agente terapéutico destinado a la coadministración están presentes en una unidad de dosificación o en una sola entidad. Un ejemplo de una combinación fija es una composición farmacéutica en la que el compuesto de la invención y el agente terapéutico están presentes en una mezcla para administración simultánea. Otro ejemplo de una combinación fija es una composición farmacéutica en la que el compuesto de la invención y el compuesto terapéutico están presentes en una unidad de dosificación sin estar en una mezcla.

Una "combinación no fija" o un "estuche" se define como una combinación en la que el compuesto de la invención y el agente terapéutico están presentes en más de una unidad de dosificación. En una combinación no fija o estuche, el compuesto de la invención y el agente terapéutico se proporcionan como formulaciones separadas. Se podrían envasar y presentar conjuntamente como componentes separados de un envase combinado para uso simultáneo, secuencial o separado en una terapia combinada. Se prefieren la administración simultánea o secuencial del compuesto de la invención y el agente terapéutico. En el caso de la administración secuencial o separada del compuesto de la invención y el agente terapéutico, el compuesto de la invención se puede administrar antes o después de la administración del agente terapéutico.

La administración secuencial abarca un corto período de tiempo entre la administración del compuesto de la invención y el agente terapéutico o viceversa (por ejemplo, el tiempo que se necesita para tragar un comprimido después del otro).

La administración separada abarca períodos de tiempo más largos entre la administración del compuesto de la invención y el agente terapéutico. En una realización preferida de la invención, el compuesto de la invención se administra mientras el agente terapéutico (o viceversa) todavía tiene un efecto terapéutico sobre el paciente que se trata.

En una realización particularmente preferida de la invención, la coadministración de al menos uno de los compuestos de la invención con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR γ , inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina II, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos conduce a un efecto terapéutico que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos que se alcanzarían en caso de que el compuesto de la invención, respectivamente el agente terapéutico adicional, se administren solos.

El tipo de formulación del compuesto de la invención y el agente terapéutico de una combinación no fija o un estuche puede ser idéntico, es decir, tanto el compuesto de la invención como el agente terapéutico se formulan, por ejemplo, como un polvo, una solución o una suspensión adecuados para la administración por inhalación, o puede ser diferente, es decir adecuado para diferentes formas de administración, tal como, p. ej., el compuesto de la invención se formula como un polvo, una solución o una suspensión adecuados para la administración por inhalación y el agente terapéutico se formula como un comprimido o cápsula para la administración oral.

Según esto, la invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica presentada bien como una combinación fija, bien como una combinación no fija o bien como un estuche que comprende al menos uno de los compuestos de la invención, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR γ , inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina II, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos, y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un agonista de adrenorreceptor β_2 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención y salbutamol,

un compuesto de la invención y milveterol,

un compuesto de la invención e indacaterol,

un compuesto de la invención y carmoterol,

un compuesto de la invención y salmeterol,

un compuesto de la invención y formoterol,

un compuesto de la invención y vilanterol, o

un compuesto de la invención y olodaterol,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de salbutamol es sulfato de salbutamol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de milveterol es hidrocloreto de milveterol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de carmoterol es hidrocloreto de carmoterol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de salmeterol es xinafoato de salmeterol. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol es monohidrato de hemifumarato de formoterol. En otra realización preferida, el estereoisómero de formoterol es R,R-formoterol. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de R,R-formoterol es L-tartrato de R,R-formoterol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de vilanterol es trifenatato de vilanterol. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de vilanterol es α -fenilcinamato de vilanterol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de olodaterol es hidrocloreto de olodaterol.

- Preferiblemente, el agonista de adrenoceptor β_2 es un agonista de adrenoceptor β_2 de acción prolongada; particularmente preferidos a este respecto son los agonistas de adrenoceptores β_2 que tienen un efecto terapéutico a lo largo de un período de 12-24 horas. Por otra parte, el agonista de adrenoceptor β_2 es preferiblemente para administración inhalada, para la administración una vez al día y para administración inhalada simultánea.
- Preferiblemente, la combinación que comprende un compuesto de la invención y un agonista de adrenoceptor β_2 es para el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial y COPD.
- En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un corticosteroide y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:
- un compuesto de la invención y budesonida,
 - un compuesto de la invención y fluticasona,
 - un compuesto de la invención y beclometasona,
 - un compuesto de la invención y mometasona,
 - un compuesto de la invención y acetónido de triamcinolona, o
 - un compuesto de la invención y ciclesonida,
 - y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- En una realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de fluticasona es 17-propionato de fluticasona. En otra realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de fluticasona es 17-furoato de fluticasona. En otra realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de beclometasona es éster de 17,21-dipropionato de beclometasona. En una realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de mometasona es furoato de mometasona.
- La combinación que comprende un compuesto de la invención y un corticosteroide es preferiblemente para el tratamiento y la profilaxis de asma bronquial, COPD, rinitis alérgica o una enfermedad dermatológica, tal como, por ejemplo, dermatitis atópica. Preferiblemente, el corticosteroide se usa para la administración tópica externa, intranasal o inhalada; en casos graves, el corticosteroide también se puede usar oralmente.
- En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un anticolinérgico y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:
- un compuesto de la invención y bromuro de glicopirronio,
 - un compuesto de la invención y bromuro de aclidinio,
 - un compuesto de la invención y bromuro de tiotropio,
 - un compuesto de la invención y bromuro de ipratropio, o
 - un compuesto de la invención y bromuro de darotropio,
 - y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- En una realización preferida, el estereoisómero de bromuro de glicopirronio es bromuro de (R,R)-glicopirronio. En una realización preferida, el bromuro de tiotropio se usa en la forma de su monohidrato.
- Preferiblemente, el anticolinérgico es para administración inhalada. La combinación que comprende un compuesto de la invención y un anticolinérgico es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de COPD.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista de receptor H1 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- 5 un compuesto de la invención y azelastina,
- un compuesto de la invención y olopatadina,
- un compuesto de la invención y loratadina,
- un compuesto de la invención y desloratadina, o
- un compuesto de la invención y cetirizina,

10 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de azelastina es hidrocloreto de azelastina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de olopatadina es hidrocloreto de olopatadina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de cetirizina es hidrocloreto de cetirizina. En una realización preferida, el estereoisómero de cetirizina es levocetirizina. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de levocetirizina es dihidrocloreto de levocetirizina

15

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un agonista de receptor H1 es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de la rinitis alérgica.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista de receptor de leucotrieno y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

20

- un compuesto de la invención y montelukast,
- un compuesto de la invención y pranlukast, o
- un compuesto de la invención y zafirlukast,

25 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de montelukast es montelukast sódico. En otra realización preferida, se usa pranlukast en forma de su monohidrato.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antagonista de receptor de leucotrieno es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis del asma bronquial.

30 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de 5-lipoxigenasa y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- un compuesto de la invención y zileuton,

35 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de 5-lipoxigenasa es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis del asma bronquial.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista de endotelina y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

40

- un compuesto de la invención y bosentano,

un compuesto de la invención y ambrisentano,
 un compuesto de la invención y atrasentano,
 un compuesto de la invención y darusentano,
 un compuesto de la invención y clazosentano, o

- 5 un compuesto de la invención y avosentano,
 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida, el bosentano se usa en forma de su monohidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de clazosentano es la sal disódica de clazosentano. En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de atrasentano son hidrocloreto de atrasentano o la sal sódica de atrasentano.
 10 En otra realización preferida, se usa el enantiómero R de atrasentano. En otra realización preferida, se usa el enantiómero S de darusentano.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antagonista de endotelina es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión pulmonar y la COPD.

- 15 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), una prostaciclina y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente alternativa, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención e iloprost,
 un compuesto de la invención y epoprostenol, o

- 20 un compuesto de la invención y triprostinilo,
 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y una prostaciclina es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión pulmonar.

- 25 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un bloqueante de canales del calcio y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente alternativa, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención y amlodipino,
 un compuesto de la invención y nifedipino,
 30 un compuesto de la invención y diltiazem,
 un compuesto de la invención y verapamilo, o
 un compuesto de la invención y felodipino,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 35 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un bloqueante β y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención y bisoprolol,

un compuesto de la invención y nebivolol,

un compuesto de la invención y metoprolol,

un compuesto de la invención y carvedilol,

un compuesto de la invención y atenolol, o

5 un compuesto de la invención y nadolol,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 4 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

10

un compuesto de la invención y roflumilast,

un compuesto de la invención y N-óxido de roflumilast,

un compuesto de la invención y apremilast,

un compuesto de la invención y oglemilast,

15

un compuesto de la invención y revamilast, o

un compuesto de la invención y 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{{3-metiloxi}fenil}amino)-3-quinolincarboxamida (GSK256066)

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de PDE4 adicional es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión pulmonar y COPD.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

25

un compuesto de la invención y sildenafil,

un compuesto de la invención y vardenafil,

un compuesto de la invención y tadalafil,

un compuesto de la invención y udenafil, o

un compuesto de la invención y avanafil,

30

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de sildenafil son hemicitrato de sildenafil, citrato de sildenafil y mesilato de sildenafil; se prefiere particularmente la sal de citrato de sildenafil. En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de vardenafil son hidrocloreto de vardenafil o dihidrocloreto de vardenafil. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de avanafil es besilato de avanafil.

35

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de PDE5 adicional es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión pulmonar y COPD.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un activador/estimulante de guanil-ciclasa y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- 5 un compuesto de la presente materia y BAY63-2521 (Riociguat), o
- un compuesto de la presente materia y Ataciguat,
- y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), tetrahidrobiopterina o un derivado de tetrahidrobiopterina y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- un compuesto de la invención y (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina,
- un compuesto de la invención y (6R,S)-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina,
- 15 un compuesto de la invención y 1',2'-diacetil-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina,
- un compuesto de la invención y sepiapterina,
- un compuesto de la invención y 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropterina,
- un compuesto de la invención y 6-hidroximetil-5,6,7,8-tetrahidropterina, o
- un compuesto de la invención y 6-fenil-5,6,7,8-tetrahidropterina,
- 20 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, el derivado farmacéuticamente aceptable de (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina es dihidrocloruro de (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina.

25 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de HMG-CoA reductasa y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- un compuesto de la invención y lovastatina,
- un compuesto de la invención y pravastatina,
- un compuesto de la invención y simvastatina,
- 30 un compuesto de la invención y atorvastatina,
- un compuesto de la invención y fluvastatina,
- un compuesto de la invención y rosuvastatina,
- un compuesto de la invención y pitavastatina,
- un compuesto de la invención y bervastatina,
- 35 un compuesto de la invención y dalvastatina, o

un compuesto de la invención y glenvastatina,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de pravastatina son la sal potásica, lítica y hemicálcica de pravastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable de pravastatina particularmente preferida es la sal sódica de pravastatina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de simvastatina es la sal sódica de simvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de atorvastatina son la sal potásica, sódica y hemicálcica de atorvastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable de atorvastatina particularmente preferida es la sal hemicálcica de atorvastatina. Como un ejemplo para un hidrato de atorvastatina se puede mencionar el trihidrato y el sesquihidrato de la sal hemicálcica de atorvastatina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de fluvastatina es la sal sódica de fluvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de rosuvastatina son la sal potásica, lítica, sódica, hemimagnésica y hemicálcica de rosuvastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina particularmente preferida es la sal hemicálcica de rosuvastatina. Otra sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina particularmente preferida es la sal sódica de rosuvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de pitavastatina son la sal potásica, sódica y hemicálcica de pitavastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable de pitavastatina particularmente preferida es la sal hemicálcica de pitavastatina.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de HMG-CoA reductasa es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de COPD.

- 20 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un agonista de PPAR γ y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención y pioglitazona,

un compuesto de la invención y rosiglitazona,

- 25 un compuesto de la invención y troglitazona,

un compuesto de la invención y rivoglitazona, o

un compuesto de la invención y ciglitazona,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 30 La combinación que comprende un compuesto de la invención y un agonista de PPAR γ adicional es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de COPD y enfermedades concomitantes.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de ACE y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- 35 un compuesto de la invención y captoprilo,

un compuesto de la invención y enalaprilo,

un compuesto de la invención y fosinoprilo,

un compuesto de la invención y lisinoprilo,

un compuesto de la invención y moexiprilo,

- 40 un compuesto de la invención y benazeprilo,

un compuesto de la invención y perindoprilo,

un compuesto de la invención y ramiprilo,

un compuesto de la invención y trandolaprilo, o

un compuesto de la invención y quinaprilo,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 5 La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de ACE adicional es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de COPD y enfermedades concomitantes.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista de receptor de angiotensina II y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

10

un compuesto de la invención y losartán,

un compuesto de la invención y azilsartán,

un compuesto de la invención y valsartán,

un compuesto de la invención y olemsartán,

15

un compuesto de la invención y telmisartán, o

un compuesto de la invención e irbesartán,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antagonista de receptor de angiotensina II adicional es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de COPD y enfermedades concomitantes.

- 20 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un tensioactivo pulmonar y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención y lusupultida,

25

un compuesto de la invención y poracant alfa,

un compuesto de la invención y sinapultida,

un compuesto de la invención y beracant,

un compuesto de la invención y bovacant,

un compuesto de la invención y palmitato de colfoscerilo,

30

un compuesto de la invención y tensioactivo-TA, o

un compuesto de la invención y calfacant,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un tensioactivo pulmonar es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial o COPD.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antibiótico y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- 5 un compuesto de la invención y amoxicilina,
- un compuesto de la invención y ampicilina,
- un compuesto de la invención y levofloxacina,
- un compuesto de la invención y claritromicina,
- un compuesto de la invención y ciprofloxacina,

- 10 un compuesto de la invención y telitromicina, o
- un compuesto de la invención y azitromicina,
- y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- En una realización preferida, la amoxicilina se usa en forma de su trihidrato. En otra realización preferida, la ampicilina se usa en forma de su trihidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de ampicilina es ampicilina sódica. En otra realización preferida, la levofloxacina se usa en forma de su hemihidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de ciprofloxacina es monohidrato de hidrocloreto de ciprofloxacina. En otra realización preferida, la azitromicina se usa en forma de su monohidrato.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antibiótico es preferiblemente para el tratamiento o la profilaxis de exacerbaciones asociadas con asma bronquial y COPD.

- 20 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un anticoagulante y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención y clopidogrel,

- 25 un compuesto de la invención y enoxaparina,
- un compuesto de la invención y cilostazol,
- un compuesto de la invención y nadroparina,
- un compuesto de la invención y warfarina, o
- un compuesto de la invención y abciximab,

- 30 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un diurético y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- 35 un compuesto de la invención y furosemida,
- un compuesto de la invención y bumetanida, o
- un compuesto de la invención y torsemida,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un diurético preferiblemente es para el tratamiento y la profilaxis de la fibrosis quística.

- 5 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), pirfenidona y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención y pirfenidona,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 10 La combinación que comprende un compuesto de la invención y pirfenidona preferiblemente es para el tratamiento y la profilaxis de la fibrosis pulmonar.

En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un glucósido digitálico y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- 15

un compuesto de la invención y digoxina, o

un compuesto de la invención y digitoxina,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 20 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un corticosteroide, un agonista de adrenorreceptor β_2 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención, budesonida y salbutamol,

un compuesto de la invención, budesonida y milveterol,

- 25 un compuesto de la invención, budesonida e indacaterol,

un compuesto de la invención, budesonida y carmoterol,

un compuesto de la invención, budesonida y salmeterol,

un compuesto de la invención, budesonida y formoterol,

un compuesto de la invención, budesonida y vilanterol,

- 30 un compuesto de la invención, budesonida y olodaterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y salbutamol,

un compuesto de la invención, fluticasona y milveterol,

un compuesto de la invención, fluticasona e indacaterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y carmoterol,

- 35 un compuesto de la invención, fluticasona y salmeterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y formoterol,

- un compuesto de la invención, fluticasona y vilanterol,
- un compuesto de la invención, fluticasona y olodaterol,
- un compuesto de la invención, beclometasona y salbutamol,
- un compuesto de la invención, beclometasona y milveterol,
- 5 un compuesto de la invención, beclometasona e indacaterol,
- un compuesto de la invención, beclometasona y carmoterol,
- un compuesto de la invención, beclometasona y salmeterol,
- un compuesto de la invención, beclometasona y formoterol,
- un compuesto de la invención, beclometasona y vilanterol,
- 10 un compuesto de la invención, beclometasona y olodaterol,
- un compuesto de la invención, mometasona y salbutamol,
- un compuesto de la invención, mometasona y milveterol,
- un compuesto de la invención, mometasona e indacaterol,
- un compuesto de la invención, mometasona y carmoterol,
- 15 un compuesto de la invención, mometasona y salmeterol,
- un compuesto de la invención, mometasona y formoterol,
- un compuesto de la invención, mometasona y vilanterol,
- un compuesto de la invención, mometasona y olodaterol,
- un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y salbutamol,
- 20 un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y milveterol,
- un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona e indacaterol,
- un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y carmoterol,
- un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y salmeterol,
- un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y formoterol,
- 25 un compuesto de la invención, triamcinolona y vilanterol,
- un compuesto de la invención, triamcinolona y olodaterol,
- un compuesto de la invención, ciclesonida y salbutamol,
- un compuesto de la invención, ciclesonida y milveterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida e indacaterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y carmoterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y salmeterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y formoterol,

5 un compuesto de la invención, ciclesonida y vilanterol, o

un compuesto de la invención, ciclesonida y olodaterol,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un agonista de adrenorreceptor β_2 , un anticolinérgico y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de tiotropio,

15 un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de tiotropio,

20 un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de tiotropio,

25 un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de tiotropio,

30 un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de ipratropio,

- un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de darotropio,
- un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de aclidinio,
- un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de tiotropio,
- 5 un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de ipratropio,
- un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de darotropio,
- un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de aclidinio,
- un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de tiotropio,
- 10 un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de ipratropio,
- un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de darotropio,
- un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de aclidinio,
- un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de tiotropio,
- 15 un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de ipratropio,
- un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de darotropio,
- un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de aclidinio,
- un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de tiotropio,
- 20 un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de ipratropio, o
- un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de darotropio,
- y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un corticosteroide, un anticolinérgico y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden:

- un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de aclidinio,
- un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de tiopropio,
- 30 un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de ipratropio,

- un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de darotropio,
 - un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de glicopirronio,
 - un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de aclidinio,
 - un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de tiopropio,
 - 5 un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de ipratropio,
 - un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de darotropio,
 - un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de glicopirronio,
 - un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de aclidinio,
 - un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de tiopropio,
 - 10 un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de ipratropio,
 - un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de darotropio,
 - un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de glicopirronio,
 - un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de aclidinio,
 - un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de tiopropio,
 - 15 un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de ipratropio,
 - un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de darotropio,
 - un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y bromuro de glicopirronio,
 - un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y bromuro de aclidinio,
 - un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y bromuro de tiopropio,
 - 20 un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y bromuro de ipratropio,
 - un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y bromuro de darotropio,
 - un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de glicopirronio,
 - un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de aclidinio,
 - un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de tiopropio,
 - 25 un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de ipratropio, o
 - un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de darotropio,
- y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Las susodichas combinaciones triples se pueden usar preferiblemente en el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial o COPD.

Combinaciones ejemplares, en particular para administración tópica externa (por ejemplo contra la dermatitis atópica o la psoriasis), pueden incluir un compuesto de la invención y un inmunosupresor, por ejemplo un inhibidor de calcineurina, tal como pimecrolimús o tacrolimús.

- 5 Por lo tanto, en otra realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un inmunosupresor y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el estuche mencionados anteriormente comprenden:

un compuesto de la invención y pimecrolimús,

- 10 un compuesto de la invención y tacrolimús,

un compuesto de la invención y metotrexato,

un compuesto de la invención y ascomicina, o

un compuesto de la invención y ciclosporina A,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 15 El inmunosupresor administrable tópicamente de forma externa se puede administrar o es administrable en una composición tópica externa separadamente del compuesto de la invención (combinación no fija o estuche) o puede estar contenido con el compuesto de la invención en una composición administrable tópicamente de forma externa combinada (combinación fija). En una realización preferida, la composición administrable tópicamente de forma externa es una crema que contiene pimecrolimús en una concentración de alrededor de 1% p/p. En otra realización
20 preferida, la composición administrable tópicamente de forma externa es una pomada que contiene tacrolimús en una concentración de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,1% p/p).

- Otras combinaciones para administración tópica externa, en particular para el tratamiento o la profilaxis de dermatitis atópica y psoriasis, pueden incluir un compuesto de la invención y un corticosteroide. Además de las combinaciones de corticosteroides mencionadas anteriormente también pueden ser útiles las siguientes combinaciones de
25 corticosteroides.

- En otra realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un corticosteroide y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el estuche
30 mencionados anteriormente comprenden:

un compuesto de la invención y prednisolona,

un compuesto de la invención y dexametasona,

un compuesto de la invención y betametasona, o

un compuesto de la invención y hidrocortisona,

- 35 y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida, los susodichos corticosteroides se usan en forma de un éster, tal como, por ejemplo, valerato-acetato de prednisolona, butirato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, valerato de dexametasona, propionato de dexametasona, dipropionato de dexametasona, butirato-propionato de betametasona o valerato-acetato de prednisolona.

- 40 Combinaciones adicionales para la combinación tópica externa, en particular para el tratamiento de la psoriasis, pueden incluir un compuesto de la invención y un análogo de vitamina D.

Por lo tanto, en otra realización preferida, los susodichos combinación fija, combinación no fija o estuche comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un análogo de vitamina D y al menos un adyuvante

farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el estuche mencionados anteriormente comprenden:

un compuesto de la invención y calcitriol,

un compuesto de la invención y calcipotriol, o

5 un compuesto de la invención y tacalcitol,

y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10 En caso de que ambos (o todos los) elementos de la combinación – el compuesto de la invención así como el agente o los agentes terapéuticos – de las combinaciones definidas anteriormente sean ambos (o todos) adecuados para la administración por inhalación, una realización preferida de la invención es la administración inhalada simultánea de ambos (o todos los) elementos de la combinación mediante el uso de un dispositivo de inhalación de la combinación. Tal dispositivo de inhalación de la combinación puede comprender una composición farmacéutica combinada para administración inhalada simultánea, comprendiendo la composición ambos (o todos los) compuestos individuales de la combinación particular.

15 En una alternativa, el dispositivo de inhalación de la combinación puede ser tal que los compuestos individuales de la combinación particular sean administrables simultáneamente pero se almacenen separadamente (o totalmente o parcialmente separados para combinaciones triples), por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas.

20 En el caso de combinaciones no fijas o estuches que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos, el compuesto de la invención y el agente terapéutico se pueden administrar mediante la misma vía, p. ej., sin limitación, mediante vías de inhalación (o tópica externa), o mediante vías diferentes, p. ej., sin limitación, el compuesto de la invención se puede administrar, por ejemplo, mediante inhalación y el agente terapéutico se puede administrar oralmente.

30 En el caso de la coadministración de al menos un compuesto de la invención con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos, en forma de una combinación fija, una combinación no fija o un estuche, la dosis del compuesto de la invención así como la dosis del agente terapéutico estarán en un intervalo habitual para la monoterapia, siendo posible más probablemente, a causa de la acción individual, que se influyan y refuercen positivamente mutuamente, para reducir las dosis respectivas en caso de coadministración del compuesto o los compuestos de la invención y el agente terapéutico.

40 En el caso de la coadministración de al menos un compuesto de la invención y al menos un compuesto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos, en forma de una combinación fija, una combinación no fija o un estuche, una sola unidad de dosificación de la composición/formulación farmacéutica respectiva puede contener, en caso de administración oral o parenteral, de 0,01 mg a 250 mg, preferiblemente de 0,05 mg a 100 mg, más preferiblemente de 0,05 mg a 10 mg, o en caso de administración nasal o por inhalación, de 0,001 mg a 10 mg, preferiblemente de 0,01 mg a 7,5 mg, más preferiblemente de 0,1 mg a 4 mg del compuesto de la invención y de 0,01 mg a 4.000 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 2.000 mg, más preferiblemente de 0,5 mg a 1.000 mg, lo más preferiblemente de 1 mg a 500 mg, del agente terapéutico, dependiendo del agente terapéutico que se use, la enfermedad que se vaya a tratar y la vía de administración seleccionada. Preferiblemente, el al menos un compuesto de la invención y el al menos un agente terapéutico están presentes en las composiciones/formulaciones farmacéuticas en una relación en peso de 1.000:1

a 1:1.000, más preferiblemente en una relación en peso de 100:1 a 1:100, aún más preferiblemente en una relación en peso de 25:1 a 1:25.

Investigaciones biológicas

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE4

- 5 La PDE4B1 (n° GB L20966) fue un obsequio del Prof. M. Conti (Stanford University, EE. UU. de A.). Se amplificó a partir del plásmido original (pCMV5) a través de PCR con cebadores Rb18 (5'- CAGACATCCTAAGAGGGGAT -3') y Rb10 (5'- AGAGGGGGATTATGTATCCAC -3') y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

10 El baculovirus recombinante se preparó por medio de recombinación homóloga en células de insecto SF9. Los plásmidos de expresión se cotransfectaron con DNA Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburgo) usando un protocolo estándar (Pharmingen, Hamburgo). Los sobrenadantes de virus recombinante libres de virus natural se seleccionaron usando métodos de ensayo por calvas. Después de eso, se prepararon sobrenadantes de virus de alta concentración al amplificar 3 veces. La PDE4B1 se expresó en células SF21 al infectar 2×10^6 células/ml con una MOI (multiplicidad de infección, por sus siglas en inglés) entre 1 y 10 en el medio SF900 libre de suero (GIBCO Life Technologies, Karlsruhe, Alemania). Las células se cultivaron a 28°C durante 48 - 72 horas, después de lo cual se aglomeraron durante 5-10 min. a 1.000 x g y 4°C.

15 Las células de insecto SF21 se resuspendieron, a una concentración de aprox. 10^7 células/ml, en tampón de homogeneización enfriado con hielo (4°C) (Tris 20 mM, pH 8,2, que contenía las siguientes adiciones: NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1 mM, $MgCl_2$ 1mM, β -mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, Pefablock 0,4 mM, leupeptina 10 μ M, pepstatina A 10 μ M, inhibidor de tripsina 5 μ M) y se rompieron mediante tratamiento con ultrasonidos. El homogenizado se centrifugó a continuación durante 10 min. a 1.000 x g y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta el uso posterior (véase más adelante). El contenido de proteína se determinó mediante el método de Bradford (BioRad, Múnich) usando BSA (albúmina de suero bovino, por sus siglas en inglés) como el patrón.

25 Las actividades de PDE4B1 se midieron en una plataforma de 96 pocillos usando cuentas de silicato de itrio para SPA (ensayo de proximidad de centelleo, por sus siglas en inglés) (RPNQ1050 de GE Healthcare). En una primera etapa la actividad de PDE produjo la hidrólisis de cualquier [3 H] cAMP (sustrato) en [3 H] 5'AMP. En una segunda etapa, el sustrato y el producto se distinguieron después de la adición de cuentas de silicato de itrio para SPA. En efecto, en presencia de sulfato de cinc, el [3 H] 5'AMP lineal se unió a las cuentas mientras que el [3 H] cAMP cíclico no lo hizo. La proximidad estrecha de [3 H] 5'AMP unido permitió a continuación la radiación desde el tritio hasta el centelleador dentro de las cuentas dando como resultado una señal medible mientras que el [3 H] cAMP no unido, y de ahí distante, no generó esta señal. El volumen de prueba fue 100 μ l y finalmente contenía tampón de Tris 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg/ml de BSA, Mg^{2+} 5 mM, cAMP 0,5 μ M (incluyendo aproximadamente 50.000 cpm de [3 H]cAMP) como sustrato, 1 μ l de la dilución de sustancia respectiva en DMSO y suficiente PDE recombinante (sobrenadante de 1.000 x g, véase anteriormente) para asegurar que 10-20% del cAMP se convertía bajo dichas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en los ensayos (1% v/v) no afectó sustancialmente a la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min. a 37°C, la reacción se comenzó al añadir el sustrato (cAMP) y los ensayos se incubaron durante 15 min. adicionales. Las reacciones se terminaron al añadir cuentas para SPA (50 μ l). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las cuentas para SPA se habían resuspendido previamente en agua, pero se diluyeron a continuación 1:3 (v/v) en agua. Esta solución diluida contenía además IBMX (isobutilmetilxantina) 3 mM para asegurar un bloqueo completo de la actividad de PDE. Una vez que las cuentas se sedimentaron (> 30 min.), se analizaron las MTP (placas de microvaloración, por sus siglas en inglés) en dispositivos de detección de luminiscencia disponibles comercialmente. Los valores de IC_{50} correspondientes de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE4B1 se determinaron a partir de las curvas de concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

45 Para los siguientes compuestos se han determinado los valores inhibidores de PDE4B1 [medidos como $-\log IC_{50}$ (mol/l)] por debajo de 8, entre 8 y 9 y por encima de 9. Los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Valores inhibidores de PDE4B1 medidos como -logIC ₅₀ (mol/l)		
Por debajo de 8	Entre 8 y 9	Por encima de 9
Ejemplo 44, 45	Ejemplo 2, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 37, 38, 40, 46, 47, 49, 55, 68, 69, 73, 76, 77, 78, 79, 83, 84, 88, 94, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 114, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125	1, 3, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 28, 34, 35, 39, 41, 42, 43, 48, 50, 51, 52, 53, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 71, 72, 74, 75, 85, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 98, 108, 109, 112, 113, 115, 119

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE5

Como una fuente para PDE5 humana, se usaron plaquetas. Con ese propósito, 150 ml de sangre reciente procedente de donantes humanos anticoagulada con citrato [concentración final 0,3% (w/v)] se centrifugaron a 200 g durante 10 min. para obtener el llamado plasma rico en plaquetas (PRP) como un sobrenadante. Se añadió 1/10 de volumen de solución de ACD (citrato de Na₃ 85 mM, D-glucosa 111 mM, ácido cítrico 71 mM, pH 4,4) a 9/10 de volumen de PRP. Después de la centrifugación (1.400 g, 10 min.), la pella de células se resuspendió en 3 ml de tampón de homogeneización (NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Tris-HCl 20 mM, beta-mercaptoetanol 1 mM, pH 8,2) más mezcla inhibidora de proteasa, dando como resultado concentraciones finales de Pefablock (Roche) 0,5 mM, leupeptina 10 µM, inhibidor de tripsina 5 µM, benzamidina 2 mM y pepstatina A 10 µM. La suspensión se sometió a ultrasonidos y posteriormente se centrifugó durante 15 min. a 10.000 g. El sobrenadante resultante (lisado de plaquetas) se usó para ensayos enzimáticos.

Las actividades de PDE5 se midieron en una plataforma de 96 pocillos usando cuentas de silicato de itrio para SPA (ensayo de proximidad de centelleo) (RPNQ1050 de GE Healthcare). En una primera etapa, la actividad de PDE produjo la hidrólisis de cualquier [³H] cGMP (sustrato) en [³H] 5'GMP. En una segunda etapa, el sustrato y el producto se distinguieron después de la adición de cuentas de silicato de itrio para SPA. En efecto, en presencia de sulfato de cinc, el [³H] 5'GMP lineal se unió a las cuentas mientras que el [³H] cGMP cíclico no lo hizo. La proximidad estrecha de [³H] 5'GMP unido permitió a continuación la radiación desde el tritio hasta el centelleador dentro de las cuentas dando como resultado una señal medible mientras que el [³H] cAMP no unido, y de ahí distante, no generó esta señal. El volumen de prueba fue 100 µl y finalmente contenía tampón de Tris 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg/ml de BSA (albúmina de suero bovino), Mg²⁺ 5 mM, motapizona (inhibidor de PDE3) 1 µM, inhibidor de PDE2 2-(3,4-dimetoxibencil)-7-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(2-feniletil)propil]-5-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona 10 nM, cGMP (monofosfato de guanosina cíclico) 0,5 µM (incluyendo aproximadamente 50.000 cpm de [³H]cGMP como un trazador) (sustrato), 1 µl de la dilución de compuesto respectiva en dimetilsulfóxido (DMSO) y suficiente lisado plaquetario que contiene PDE5 (sobrenadante de 10.000 × g, véase anteriormente) para asegurar que 10-20% del cGMP se convertía bajo dichas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en el ensayo (1% v/v) no afectó sustancialmente a la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min. a 37°C, la reacción se comenzó al añadir el sustrato (cGMP) y el ensayo se incubó durante 15 min. adicionales. La reacción se terminó al añadir cuentas para SPA (50 µl). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las cuentas para SPA se habían resuspendido previamente en agua, pero se diluyeron a continuación 1:3 (v/v) en agua. Esta solución diluida contenía además 8-metoximetil-3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) 3 mM para asegurar un bloqueo completo de la actividad de PDE. Una vez que las cuentas se sedimentaron (> 30 min.), se analizaron las MTP en dispositivos de detección de luminiscencia disponibles comercialmente. Los valores de IC₅₀ correspondientes de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE se determinaron a partir de las curvas de concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

Para los siguientes compuestos, se han determinado los valores inhibidores de PDE5 [medidos como -logIC₅₀ (mol/l)] por debajo de 8, entre 8 y 9 y por encima de 9. Los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Valores inhibidores de PDE5 medidos como -logIC50 (mol/l)		
Por debajo de 8	Entre 8 y 9	Por encima de 9
Ejemplo 14	Ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 30, 32, 36, 37, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 53, 55, 59, 60, 61, 62, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 88, 97, 93, 96, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 115, 116, 117, 120, 121, 122, 123, 124, 125	7, 8, 9, 10, 17, 20, 21, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 48, 52, 63, 64, 65, 66, 74, 83, 84, 85, 87, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 98, 108, 109, 112, 113, 114, 118, 119

Ensayo in vivo: Modelo de inflamación pulmonar inducida por LPS en ratas (Método A+B)

Introducción

- 5 La exposición de ratas a lipopolisacárido (LPS) aerosolizado provoca una inflamación pulmonar principalmente neutrofílica, que se puede valorar mediante lavado broncoalveolar (BAL, por sus siglas en inglés). Los modelos de inflamación pulmonar inducida por LPS son robustos y comúnmente se usan para la evaluación de compuestos de prueba que modulan la respuesta inmunitaria inmediata. Se administran inhibidores de fosfodiesterasa 4 selectivos mediante instilación intratraqueal 1 h antes de la estimulación con LPS sólo nasal en ratas. La actividad antiinflamatoria de los inhibidores de fosfodiesterasa selectivos se valora basándose en los números de leucocitos y
- 10 neutrófilos pulmonares totales en el fluido de lavado broncoalveolar 4 h después de la exposición de LPS

Materiales y métodos

Animales

Se usaron ratas Sprague Dawley macho que pesaban 200 - 300 g. Las ratas fueron aportadas 1 semana antes de los experimentos y tenían acceso libre a agua y alimento.

- 15 Instilación intratraqueal de compuestos

Preparación de compuestos

- 20 El compuesto de prueba se suspendió en agua para inyección (Braun, Melsungen, Alemania) o NaCl (solución salina) al 0,9% (Braun, Melsungen, Alemania) complementada con Tween20 (Sigma-Aldrich, Schnellendorf, Alemania) al 0,02% para administración intratraqueal. Las suspensiones de compuesto de prueba se trataron en un baño ultrasónico o un baño ultrasónico altamente energético Covaris S2x (KBiosciences, Hoddesdon Herts, Reino Unido) para obtener una suspensión homogénea. Las dosis buscadas se prepararon mediante series de dilución a partir de la suspensión de reserva, que se preparó para la administración de la dosis más alta en cada experimento.

Técnica de instilación de los compuestos (Método A)

- 25 La suspensión de compuesto se administró intratraquealmente a través de un dispositivo micropulverizador (Penn Century, distribuido por EMMS, Bordon Hants, Reino Unido). Por lo tanto, las ratas fueron intubadas al insertar el micropulverizador en la tráquea. La longitud del micropulverizador se ajustó para evitar la rotura de la bifurcación traqueal. La intubación se guió a simple vista y se realizó bajo una anestesia breve con isoflurano. Una jeringa, cargada con la suspensión de compuesto, se conectó al dispositivo micropulverizador a través del adaptador de cierre Luer y la suspensión de compuesto se administró directamente a los pulmones.

- 30 Técnica de instilación de los compuestos (Método B)

- 35 La suspensión de compuesto se administró intratraquealmente. La intubación se guió a simple vista y se realizó bajo una anestesia breve con isoflurano. La suspensión de compuesto se administró a los pulmones mediante instilación de líquido. Por lo tanto, la tráquea se intubó con un dispositivo que consistía en un catéter que contenía una cánula embotada (tamaño 14G, Dispomed, Gelnhausen, Alemania). La longitud del catéter se ajustó para evitar la rotura de la bifurcación traqueal. Una jeringa de 1 ml, cargada con la suspensión de compuesto y aire, se conectó al dispositivo de intubación a través del adaptador de cierre Luer y todo el contenido de la jeringa se administró directamente a los pulmones.

Dosificación del compuesto

El volumen administrado de la suspensión de compuesto fue 0,5 - 1 ml/kg. Los animales de control recibieron solución de agua/Tween20 o NaCl/Tween20 libres de fármaco como placebo. Los compuestos de prueba y el placebo se administraron 1 h antes de la estimulación con LPS.

5 Estimulación con LPS

Animales conscientes y confinados fueron conectados a un sistema de exposición sólo nasal (CR equipment SA, Tannay, Suiza) y fueron expuestos al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contenía LPS se generó usando un dispositivo nebulizador de medicación conducido por aire (Pari master en combinación con Pari LC Sprint Star, Pari GmbH, Starnberg, Alemania). La solución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art. nº L2880, Lote nº L048K4126 o 109K4075, Sigma-Aldrich, Alemania, 1 mg/ml - 3 mg/ml diluidos en solución salina tamponada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés)) se preparó 30 minutos por adelantado. El aerosol se dispersó y se transportó a la torre de exposición mediante un flujo de aire con envuelta de 600 l/h. Todas las ratas excepto los controles negativos se expusieron a LPS.

Lavado broncoalveolar

15 4 horas después de la estimulación con LPS, los animales fueron anestesiados mediante isoflurano y sacrificados mediante dislocación cervical. Se realizaron BAL. Para el BAL, la tráquea se expuso y se canuló, seguido por lavado suave de los pulmones dos veces in situ con 5 ml de tampón de PBS complementado con albúmina de suero bovino (Serva, Darmstadt, Alemania) al 0,5%.

Números de células totales y diferenciales

20 La determinación de los números de leucocitos y neutrófilos totales en fluido de BAL se realizó con un hemocitómetro automatizado (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

Análisis de datos

La corrección de referencia se realizó para cada muestra según la fórmula:

Valor del número de células corregido para la referencia = número de células - Mediana (grupo de control negativo)

25 Todos los cálculos adicionales se realizaron con valores corregidos para la referencia.

El efecto de un compuesto sobre el aflujo de células totales y neutrófilos inducido por LPS en los pulmones se calculó en % usando la mediana del número de células de cada grupo de tratamiento en relación con la mediana del grupo de control según la fórmula:

$$\% \text{ de efecto} = (Y-K)K*100$$

30 Con la definición:

Y= Mediana del valor del número de células corregido para la referencia del grupo tratado con compuesto

K= Mediana del valor del número de células corregido para la referencia del grupo tratado con placebo

35 El análisis estadístico se realizó sobre los datos de números de células primarios usando ANOVA unidireccional y prueba posterior de comparaciones múltiples de Dunnett frente al control positivo. Se usó la prueba de Grubbs para detectar valores atípicos estadísticos.

Resultados ejemplares para compuestos probados usando el Método A (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

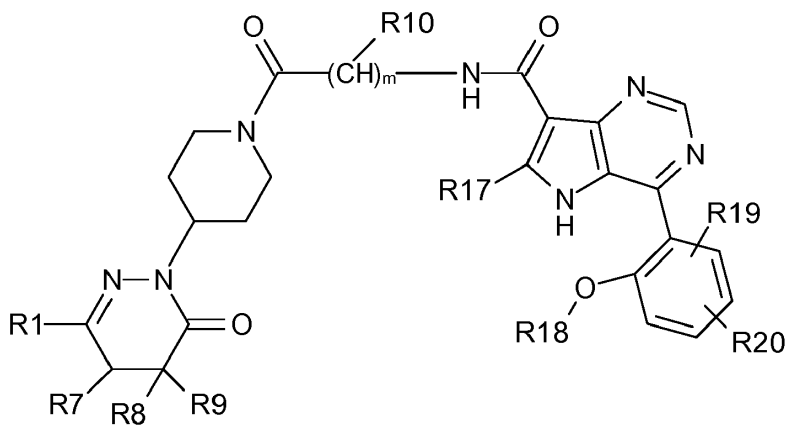
40 Los compuestos 60 y 61 mostraron a una dosificación de 1 mg/kg una reducción en el intervalo de 28 a 55% del número total de células, respectivamente una reducción en el intervalo de 27 a 49% de neutrófilos en comparación con el grupo del placebo.

Resultados ejemplares para compuestos probados usando el Método B (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

Los compuestos 17, 31 y 59 mostraron a una dosificación de 1 mg/kg una reducción en el intervalo de 36 a 75% del número total de células, respectivamente una reducción en el intervalo de 30 a 67% de neutrófilos en comparación con el grupo del placebo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1)



(1),

en donde

5 R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



en donde

R2 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

10 R3 es alcoxi 1-4C, cicloalcoxi 3-5C, cicloalcoxi(3-5C)-metoxi o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

R4 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

R5 es alquilo 1-4C,

15 R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-4C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C a 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro,

m es 1 o 2,

5 R10 es independientemente uno de otro hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-6C, -CH(CH₃)-R11 o -CH₂-R12,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C)₂, -CH₂-S-(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13, fenilo sustituido con R13 y R14,

10 en donde

R13 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-6C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂, -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-6C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂ o -CN,

15 o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es -CH₂-C(O)-R15,

en donde

R15 es hidroxilo, -N(R16)₂, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

20 R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-4C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es -CH₂-cicloalquilo(3-6C),

R19 es halógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C, alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor o fluoroalquilo 1-4C,

25 R20 es halógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, en donde

30 R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

R3 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

- R4 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C predominantemente o completamente sustituido con flúor,
- R5 es alquilo 1-2C,
- R6 es hidrógeno o alquilo 1-2C,
- 5 o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro,
- R7 es hidrógeno,
- R8 es alquilo 1-4C,
- o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C a 5C,
- R9 es hidrógeno o alquilo 1-4C,
- 10 o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5, 6 o 7 miembros conectado en forma espiro,
- R10 es independientemente uno de otro hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, -CH(CH₃)-R11 o -CH₂-R12,
- en donde
- 15 R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,
- R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C)₂, -CH₂-S-(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13, fenilo sustituido con R13 y R14,
- en donde
- 20 R13 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂, -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,
- R14 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂ o -CN,
- o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o
- 25 R12 es -CH₂-C(O)-R15,
- en donde
- R15 es hidroxilo, -N(R16)₂, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde
- R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-4C,
- R17 es hidrógeno o metilo,
- 30 R18 es -CH₂-cicloalquilo(3-6C),
- R19 es halógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C, alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor o fluoroalquilo 1-4C,

R20 es halógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C,

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

5 3. Un compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, en donde

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

R3 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

10 R4 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C predominantemente o completamente sustituido con flúor,

R5 es alquilo 1-2C,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5-6 miembros conectado en forma espiro,

15 R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-2C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C a 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

20 o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 o 6 miembros conectado en forma espiro,

m es 1 o 2,

R10 es independientemente uno de otro hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, -CH(CH₃)-R11 o -CH₂-R12,

en donde

25 R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C)₂, -CH₂-S-(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13, fenilo sustituido con R13 y R14,

en donde

30 R13 es halógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂, -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es halógeno o alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C,

o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es $-\text{CH}_2\text{-C(O)-R15}$,

5 en donde

R15 es hidroxilo, $-\text{N(R16)}_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-3C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es $-\text{CH}_2\text{-cicloalquilo(3-5C)}$,

10 R19 es halógeno o alcoxi 1-4C,

R20 es halógeno o alcoxi 1-4C,

o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C,

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, en donde

15 R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

20 R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-2C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C a 5C,

25 R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 miembros conectado en forma espiro,

m es 1 o 2,

30 R10 es independientemente uno de otro hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-R11}$ o $-\text{CH}_2\text{-R12}$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N(alquilo 1-2C)₂, -CH₂-S-(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13, fenilo sustituido con R13 y R14,

en donde

5 R13 es flúor, cloro, bromo, alcoxi 1-2C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-2C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂, -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es flúor, cloro, bromo o alcoxi 1-2C,

10 o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es -CH₂-C(O)-R15,

en donde

R15 es hidroxilo, -N(R16)₂, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo 1-3C,

15 R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es -CH₂-cicloalquilo(3-4C),

R19 es alcoxi 1-2C,

R20 es flúor, cloro o bromo,

o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi,

20 o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, en donde

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es metoxi,

25 R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es hidrógeno,

30 R8 es alquilo 1-2C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileo 3C o 4C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 miembros conectado en forma espiro,

m es 1 o 2,

5 R10 es independientemente uno de otro hidrógeno, ciclohexilo, alquilo 1-4C, -CH(CH₃)-R11 o -CH₂-R12, en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxilo,

R12 es hidroxilo, ciclohexilo, -N-(CH₃)₂, -CH₂-S-CH₃, bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con R13, fenilo sustituido con R13 y R14,

10 en donde

R13 es flúor, cloro, alcoxi 1-2C, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH₂, -CN, 2-oxoacetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es flúor, cloro o metoxi,

15 o R12 se selecciona de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es -CH₂-C(O)-R15,

en donde

R15 es hidroxilo, -N(R16)₂, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

20 R16 es independientemente uno de otro hidrógeno o isopropilo,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es -CH₂-cicloalquilo(3C),

R19 es metoxi,

R20 es flúor,

25 o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi,

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 5, que se selecciona del grupo que consiste en 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida; 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-terc-butilfenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenil]-6-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidino-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-terc-butil-fenil)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1,5-dioxo-5-(propan-2-ilamino)pentan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclo-propilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-[4-(2-oxoacetidin-1-il)fenil]propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridacin-1(4H)-il]piperidin-1-il]-5-(dimetilamino)-1,5-dioxopentan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida y 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-7,8-diazaespiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida.

7. Compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1 que es 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-3-(3-metilfenil)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida o una sal de la misma.

8. Compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1 que es 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida o una sal de la misma.

9. Compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1 que es 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalacin-2(1H)-il]piperidin-1-il]-2-oxoetil]-5H-pirrol[3,2-d]pirimidino-7-carboxamida o una sal de la misma.

10. Un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.

11. El compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, para el uso en el tratamiento o la profilaxis of enfermedades.

12. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 junto con al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

13. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 junto con al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

14. Combinación fija, combinación no fija o estuche que comprende al menos un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal de un estereoisómero del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en

- 5 corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos, y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 10 15. Combinación fija, combinación no fija o estuche que comprende el compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de adrenorreceptores β_2 , antagonistas de receptores H1, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de receptores de endotelina, prostaciclina, bloqueantes de canales del calcio, bloqueantes β , inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, inmunosupresores, análogos de vitamina D, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores/estimulantes de guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glucósidos digitálicos, y al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 20 16. Uso de un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias.
- 25 17. Uso del compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias.
- 30 18. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17, en el que la enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y COPD asociada con hipertensión pulmonar.
- 35 19. Un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias.
- 40 20. El compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, para el uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias.
21. Un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias seleccionada del grupo que consiste en enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y COPD asociada con hipertensión pulmonar.
22. El compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias seleccionada del grupo que consiste en enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y COPD asociada con hipertensión pulmonar.