



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 341 560**

(51) Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01) **C07D 487/08** (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05790194 .4**

(96) Fecha de presentación : **28.06.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1789404**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

(54)

Título: **Aminas N-arilsulfonilheterocíclicas sustituidas como inhibidores de γ -secretasa.**

(30)

Prioridad: **30.06.2004 US 584010 P**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2010

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2010

(73)

Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US

(72)

Inventor/es: **Josien, Hubert B.;**
Clader, John W.;
Bara, Thomas A.;
Xu, Ruo;
Li, Hongmei;
Pissarnitski, Dmitri y
Zhao, Zhiqiang

(74)

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 341 560 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

Aminas N-arilsulfonilheterocíclicas sustituidas como inhibidores de γ -secretasa.

Esta solicitud reivindica las ventajas de la Solicitud de Provisional de Estados Unidos N° 60/584.010, presentada el 30 de junio de 2004.

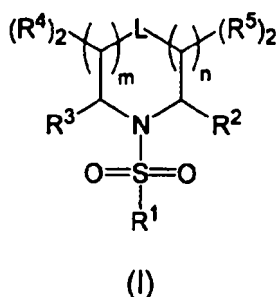
Antecedentes

El documento WO 00/50391, publicado el 13 de agosto de 2000, describe compuestos que tienen un resto sulfonamida que son útiles para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades relacionadas con la deposición de la proteína amiloide.

En vista del presente interés en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, sería una contribución bien recibida en la técnica compuestos para el uso en dicho tratamiento o prevención. Esta invención proporciona una contribución de este tipo.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona compuestos que son inhibidores (por ejemplo, antagonistas) de gamma-secretasa (también denominados " γ -secretasa") y tienen la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos, en la que:

L es -O- o -N(R⁶)-;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes y heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en

- alquilenos (C₀-C₆)-cicloalquilenos (C₃-C₆)-alquilenos (C₀-C₆)-X-C(O)-Y,
- alquilenos (C₀-C₆)-cicloalquilenos (C₃-C₆)-alquilenos (C₀-C₆)-C(O)-Y y
- cicloalquilenos (C₃-C₆)-alquilenos (C₁-C₆)-C(O)-Y sustituido en el resto alquilenos con uno o más grupos hidroxilo;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sin sustituir, arilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, alquilo sin sustituir, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, cicloalquilo sin sustituir y cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

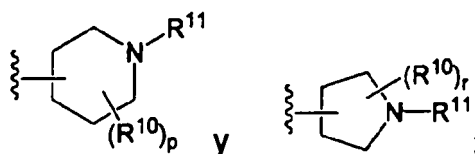
cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo y alquilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, arilo sin sustituir y arilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

ES 2 341 560 T3

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, -CF₃, -OH, alquilo, alquilo sustituido con 1 a 4 grupo hidroxilo, -O-alquilo, -OCF₃, -CN, -NH(alquilo), -N(alquil)₂, -NH(arilo), -N(aril)₂, -N(aril)(alquilo), -C(O)O-alquilo, -alquilen-NH(alquilo), -alquilen-N(alquil)₂, -alquilen-NH(arilo), -alquilen-N(aril)₂, -alquilen-N(aril)(alquil), -NHC(O)-alquilo, -N(alquil)C(O)-alquilo, -N(aril)C(O)-alquilo, -NHC(O)-arilo, -N(alquil)C(O)-arilo, -N(aril)C(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -N(alquil)C(O)-heteroarilo, -N(aril)C(O)-heteroarilo, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-NH(alquilo), -NHC(O)-N(alquil)₂, -NHC(O)-NH(arilo), -NHC(O)-N(aril)₂, -NHC(O)-N(alquil)(arilo), -N(alquil)C(O)-NH₂, -N(alquil)C(O)-NH(alquilo), -N(alquil)C(O)-N(alquil)₂, -N(alquil)C(O)-NH(arilo), -N(alquil)C(O)-N(aril)₂, -N(alquil)C(O)-N(alquil)(arilo), -N(aril)C(O)-NH₂, -N(aril)C(O)-NH(alquilo), -N(aril)C(O)-N(alquil)₂, -N(aril)C(O)-NH(arilo), -N(aril)C(O)-N(aril)₂ y -N(aril)C(O)-N(alquil)(arilo);

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,



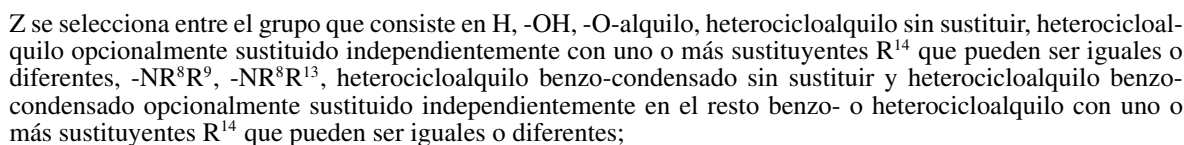
cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo, alquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, -O-alquilo, -O-alquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, -C(O)O-alquilo, -alquilen-C(O)-OH, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con uno o más grupos R⁷, -alquilen-C(O)-NH₂, -alquilen-C(O)-NH(alquilo), -alquilen-C(O)-N(alquil)₂, -alquilen-C(O)-NH(arilo), -alquilen-C(O)-N(aril)₂, -alquilen-C(O)-N(alquil)(arilo), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo), -C(O)-N(alquil)₂, -C(O)-NH(arilo), -C(O)-N(aril)₂, -C(O)-N(alquil)(arilo), -O-cicloalquilo y -O-cicloalquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo; o dos grupos R¹⁰ junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; o

dos grupos R¹⁰ junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman un grupo carbonilo;

R¹¹ es H, alquilo, alquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-alquilo en la que dicho resto alquilo está sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -C(O)-cicloalquilo, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo), -C(O)-N(alquil)₂, -C(O)-NH(arilo), -C(O)-N(aril)₂, -C(O)-N(alquil)(arilo), -C(O)-alquilen-NH₂, -C(O)-alquilen-NH(alquilo), -C(O)-alquilen-N(alquil)₂, -C(O)-alquilen-NH(arilo), -C(O)-alquilen-N(aril)₂, -C(O)-alquilen-N(alquil)(arilo), -S(O₂)-alquilo, -alquilen-C(O)-OH, alquilen-O-alquilen-OH, arilo sin sustituir, arilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷, heteroarilo sin sustituir, heteroarilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ y -alquilen-C(O)O-alquilo;

X es -O- o N(R⁶)-;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -NR⁸R⁹, -N(R⁶)-(CH₂)_b-NR⁸R⁹ en la que b es un número entero de 2 a 6, arilo sin sustituir, arilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo sin sustituir, heteroarilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo sin sustituir, arilalquilo independientemente sustituido en el resto arilo con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, arilcicloalquilo sin sustituir, arilcicloalquilo independientemente sustituido en el resto arilo con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, heteroarilalquilo sin sustituir, heteroarilalquilo independientemente sustituido en el resto heteroarilo con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, heteroarilcicloalquilo sin sustituir, heteroarilcicloalquilo independientemente sustituido en el resto heteroarilo con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, arilheterocicloalquilo sin sustituir y arilheterocicloalquilo independientemente sustituido en el resto arilo con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;



cada R¹² es independientemente H o alquilo;

R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes, arilalquilo sin sustituir, arilalquilo independientemente sustituido en el resto arilo con uno o más sustituyentes R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes, heteroarilalquilo sin sustituir, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido independientemente en el resto heteroarilo con uno o más sustituyentes R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes, cicloalquilo sin sustituir, cicloalquilo opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes, -alquileno-cicloalquilo sin sustituir, -alquileno-cicloalquilo independientemente sustituido en el resto cicloalquilo con uno o más sustituyentes R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes, -alquileno-heterocicloalquilo sin sustituir y -alquileno-heterocicloalquilo independientemente sustituido en el resto heterocicloalquilo con uno o más sustituyentes R¹⁴ que pueden ser iguales o diferentes;

R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, -CF₃, -OH, -O-alquilo, -OCF₃, -CN, -NR⁸R⁹, -C(O)-alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-NR⁸R⁹, -C(O)O-alquilo, -alquilen-NR⁸R⁹, -alquilen-C(O)O-alquilo, -N(R⁸)C(O)-alquilo, -N(R⁸)C(O)-arilo, -N(R⁸)C(O)-heteroarilo, -N(R⁸)C(O)-NR⁸R⁹, piperidinilo, pirrolidinilo, arilo, heteroarilo y -O-CH₂-CH₂-O-, en la que ambos átomos de oxígeno de dicho -O-CH₂-CH₂-O- están enlazados al mismo átomo de carbono y con la condición de que los restos arilo y heteroarilo no estén sustituidos con dicho grupo -O-CH₂-CH₂-O-;

m y n son independientemente 0, 1 ó 2, con la condición de que $m+n$ sea 1 ó 2;

p es un número entero de 1 a 4;

r es un número entero de 1 a 3; y

t es un número entero de 0 a 2:

Les como se ha definido anteriormente;

R¹ es fenilo, piridilo o tiofenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes R⁷;

R² es -alquileo (C₁-C₆)-X-C(O)-Y;

R³ es fenilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo o -CH₂-ciclopropilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

ES 2 341 560 T3

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, X, Y, Z, R^{12}, R^{13}$ y R^{14} son como se han definido anteriormente;

m y n son cada uno 1; y

p, r y t son como se han definido anteriormente;

o en la que:

L es como se ha definido anteriormente;

R^1 es fenilo, piridilo o tiofenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes R^7 ;

R^2 es -cicloalquileo (C_3-C_6)-X-C(O)-Y,

- cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_1-C_6)-C(O)-Y, o

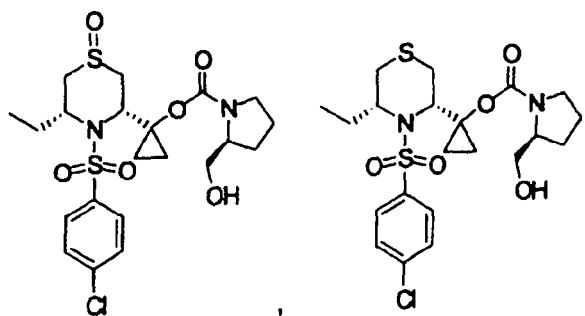
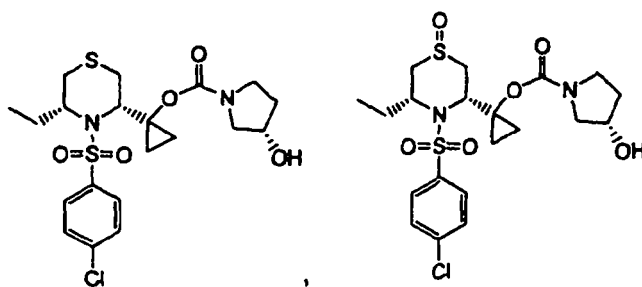
- cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_1-C_6)-C(O)-Y sustituido en el resto alquileo (C_1-C_6) con uno o más grupos hidroxí;

R^3 es -CH₂-ciclopropilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes;

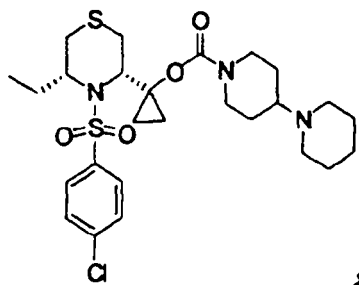
$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, X, Y, Z, R^{12}, R^{13}$ y R^{14} son como se han definido anteriormente;

m y n son cada uno 1; y

p, r y t son como se han definido anteriormente; o seleccionados entre el grupo que consiste en:



y



y sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 341 560 T3

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, se describe un método para la inhibición de gamma-secretasa que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de la invención a un paciente que necesita tratamiento.

Además, se describe un método para tratar una o más enfermedades neurodegenerativas que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de la invención a un paciente que necesita tratamiento.

Además, se describe un método para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro) que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de la invención a un paciente que necesita tratamiento.

Además, se describe un método para tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de la invención a un paciente que necesita tratamiento.

Descripción detallada de la invención

En una primera realización, la presente invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos, como se ha descrito en este documento anteriormente.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes R^7 ;

R^2 es -alquileo (C_0-C_6)-cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_0-C_6)-X-C(O)-Y, -alquileo (C_0-C_6)-cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_0-C_6)-C(O)-Y, o -cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_1-C_6)-C(O)-Y sustituido en el resto alquileo con uno o más grupos hidroxilo;

R^3 es arilo, alquilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes;

L es -O- o -N(R^6)-;

X es -O- o -N(R^6)-; y

m y n son independientemente 0, 1 ó 2, con la condición de que m+n sea 1 ó 2.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, m y n son cada uno 1;

cada R^4 y R^5 es H; y

R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes R^7 ,

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^1 es fenilo, piridilo, o tiofenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes R^7 ;

R^2 es -alquileo (C_1-C_6)-X-C(O)-Y, -cicloalquileo (C_3-C_6)-X-C(O)-Y,

-cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_1-C_6)-C(O)-Y, o

-cicloalquilona (C_3-C_6)-alquileo (C_1-C_6)-C(O)-Y sustituido en el resto alquilona (C_1-C_6) con uno o más grupos hidroxilo;

R^3 es fenilo etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo o -CH₂-ciclopropilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes;

L es -O- o -N(R^6)-;

X es -O- o N(R^6)-; y

m y n son cada uno 1.

ES 2 341 560 T3

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es -O-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es -NH-.

5 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, L es -N((alquilo (C₁-C₆))).

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R² se selecciona entre el grupo que consiste en -alquileo (C₁-C₆)-X-C(O)-Y,

10 -alquileo (C₀-C₆)-cicloalquileo (C₃-C₆)-alquileo (C₀-C₆)-X-C(O)-Y, y

-alquileo (C₀-C₆)-cicloalquileo (C₃-C₆)-alquileo (C₀-C₆)-C(O)-Y.

15 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R² es -CH₂-X-C(O)-Y.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R² es -CH₂-O-C(O)-Y.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R² es -1,1-ciclopropileno-O-C(O)-Y.

20 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R² es -1,1-ciclopropileno-CH₂-C(O)-Y o -1,1-ciclopropileno-CH(OH)-C(O)-Y.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷.

25 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es cicloalquilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es ciclopropilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es alquilo.

30 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es metilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es etilo.

35 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es propilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es iso-propilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es n-propilo.

40 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es 3,5-difluorofenilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es ciclopropilo.

45 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es -CH₂-ciclopropilo.

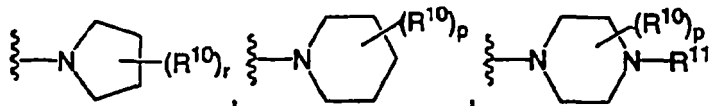
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R³ es -CH₂-(2,2-difluorociclopropilo).

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es 4-clorofenilo.

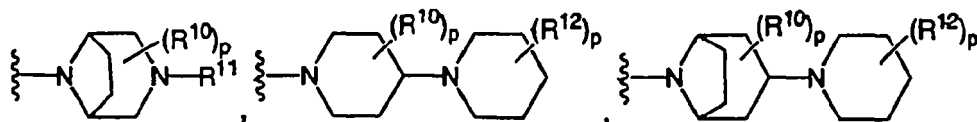
50 En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹ es p-tolilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Y se selecciona entre el grupo que consiste en -NR⁸R⁹,

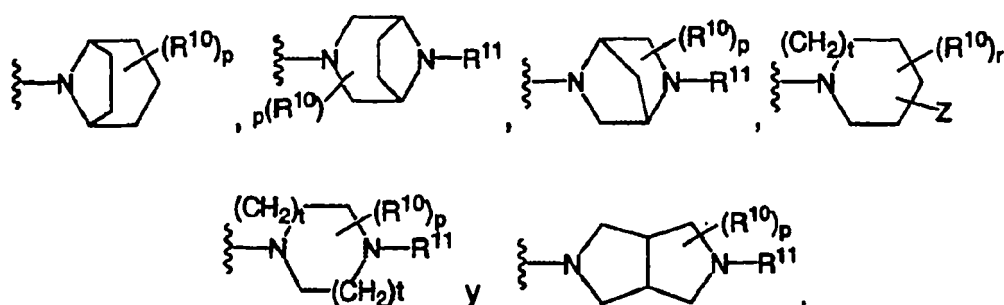
55



60



65



En otra realización de los compuestos de Fórmula I, cada R^4 es independientemente H o metilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, cada R^5 es independientemente H o metilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, cada R^4 es metilo.

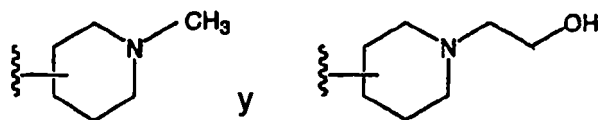
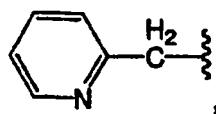
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, cada R^4 y cada R^5 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, cada R^4 y cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y t-butilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorometilfenilo y bis(trifluorometil)fenilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo, fluoro, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, metilo, etilo, propilo, butilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, metoxi, propoxi, butoxi, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}(\text{metilo})$, $-\text{N}(\text{metil})_2$, $-\text{NH}(\text{etilo})$, $-\text{N}(\text{etil})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{metilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{etilo}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{metil})_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{etil})_2$, $-\text{N}(\text{metil})\text{C}(\text{O})-\text{metilo}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{metilo}$, $-\text{N}(\text{metil})\text{C}(\text{O})-\text{fenilo}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{fenilo}$, $-\text{N}(\text{metil})\text{C}(\text{O})-\text{piridilo}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{piridilo}$ y $-\text{N}(\text{metil})\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{metil})_2$, $-\text{N}(\text{metil})\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{N}(\text{metil})_2$ y $-\text{NHC}(\text{O})-\text{NH}_2$.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo,



En otra realización de los compuestos de Fórmula I, cada R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $-\text{OH}$, metilo, etilo, propilo, butilo, $\text{HO}-\text{CH}_2-$, $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{OH}$, metoxi, etoxi, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxiciclopentilo, hidroxiciclohexilo, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, hidroxiciclopentiloxi, hidroxiciclohexiloxi, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, piperidinilo sin sustituir, piperidinilo sustituido con uno o más grupo R^7 , piperazinilo, piperazinilo sustituido con uno o más grupo R^7 , diazepanilo, diazepanilo sustituido con uno o más grupos R^7 , $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{fenilo})$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{fenilo})$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}$

ES 2 341 560 T3

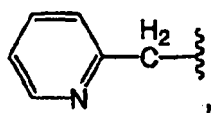
(fenil)₂, -CH₂-C(O)-N(CH₃)₂, -C(O)-NH(CH₃), -C(O)-NH(CH₂CH₃), -C(O)-NH(CH(CH₃)₂), -C(O)-NH(fenilo), -C(O)-N(CH₃)(fenilo), -C(O)-N(CH₂CH₃)(fenilo), -C(O)-N(fenil)₂ y -C(O)-N(CH₃)₂.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, dos R¹⁰ junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, dos R¹⁰ junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un anillo lactama espiro-condensado.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, dos R¹⁰ junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un anillo lactama espiro-condensado de 4 miembros.

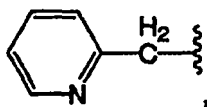
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, butilo, HO-CH₂-, HO-CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-OH, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxiciclopentilo, hidroxiciclohexilo, bencilo,



-C(O)O-metilo, -C(O)O-etilo, -C(O)-O-t-butilo, -C(O)-metilo, -C(O)-etilo, -C(O)-CH₂CH₂-OH, -C(O)-ciclopentilo, -C(O)-ciclobutilo, -C(O)-ciclopentilo, -C(O)-ciclohexilo, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(CH₃), -C(O)-NH(CH₂CH₃), -C(O)-N(CH₃)₂, -C(O)-N(CH₂CH₃)₂, -C(O)-NH(fenilo), -C(O)-N(fenil)₂, -C(O)-N(CH₃)(fenilo), -C(O)-CH₂-NH₂, -C(O)-CH₂-NH(CH₃), -C(O)-CH₂-NH(CH₂CH₃), -C(O)-CH₂-N(CH₃)₂, -C(O)-CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -C(O)-CH₂-NH(fenilo), -C(O)-CH₂-N(fenil)₂, -C(O)-CH₂-N(CH₃)(fenilo), -S(O₂)-metilo, -S(O₂)-etilo, -CH₂-C(O)-OH, -CH₂CH₂-C(O)-OH, -CH₂-O-CH₂-OH, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-OH, fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorometilfenilo, bis(trifluorometil)fenilo, piridilo, trifluorometilpiridilo, -CH₂-C(O)O-CH₃, -CH₂CH₂-C(O)O-CH₃, -CH₂-C(O)O-CH₂CH₃ y -CH₂CH₂-C(O)O-CH₂CH₃.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, cada R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo y butilo.

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidrotiofenilo, bencilo,



ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂CH₂-ciclohexilo, -CH₂-ciclopentilo, -CH₂CH₂-ciclopentilo y -CH₂-piperidinilo.

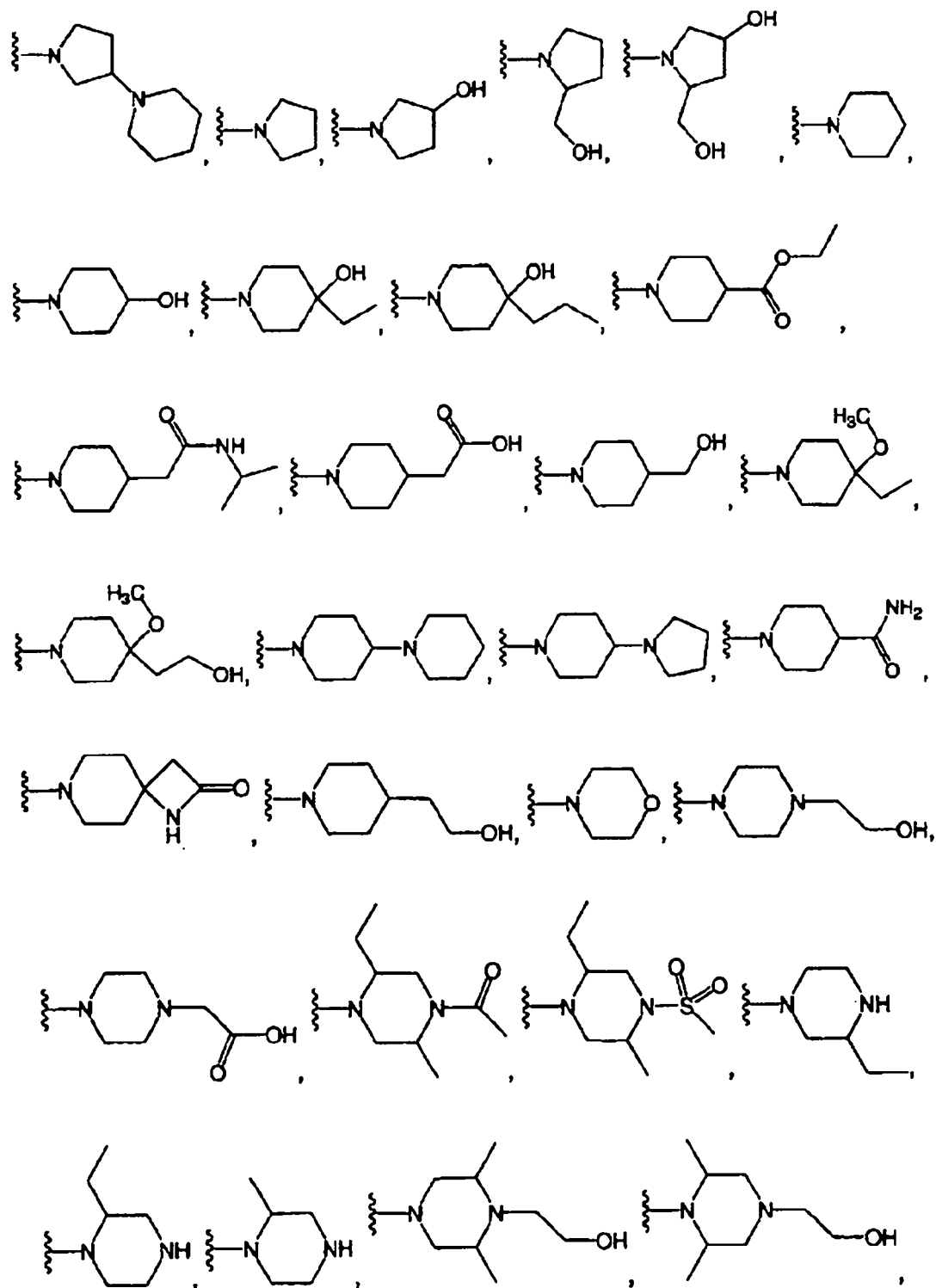
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, -CF₃, -OH, metoxi, etoxi, -OCF₃, -CN, -NH(metilo), -N(metil)₂, -NH(etilo), -N(etil)₂, -C(O)-metilo, -C(O)-etilo, -C(O)-fenilo, -C(O)-N(metil)₂, -C(O)O-metilo, -C(O)O-etilo, -CH₂-N(metil)₂, -CH₂CH₂-N(metil)₂, -CH₂-C(O)O-metilo, -N(metil)C(O)-metilo, -NHC(O)-metilo, -N(metil)C(O)-fenilo, -NHC(O)-fenilo, -N(metil)C(O)-piridilo, -NHC(O)-piridilo y -N(metil)C(O)-N(metil)₂, -N(metil)C(O)-NH₂, -NHC(O)-N(metil)₂, -NHC(O)-NH₂, piperidinilo, piperolidinilo y fenilo;

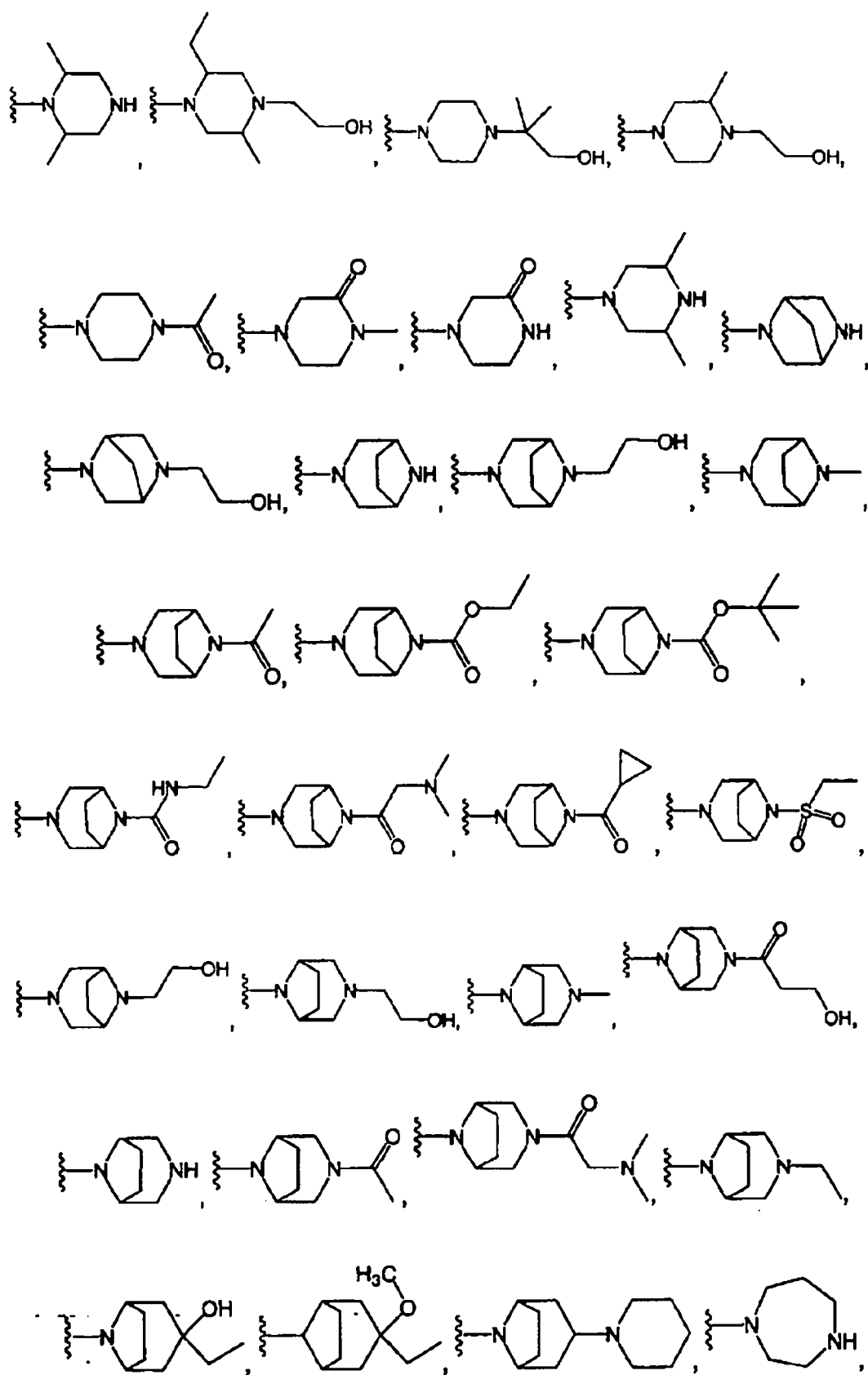
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH-, -N(metil)- y -N(etil)-.

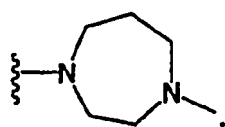
En otra realización de los compuestos de Fórmula I, X es -O-.

ES 2 341 560 T3

En otra realización de los compuestos de Fórmula I, Y se selecciona entre el grupo que consiste en -NH(metilo), -NH(etilo), -N(metil)₂, -N(etil)₂,

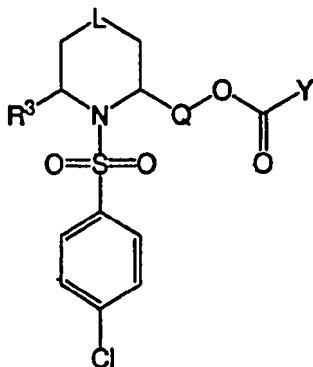






5

10 En otra realización más, el compuesto de la invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (II), en la que L, Q, Y y R^3 son como se muestran en la Tabla 1:



15

20


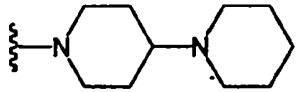

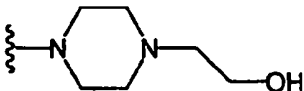

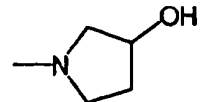

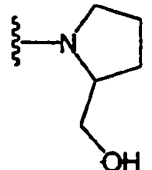

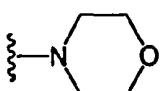

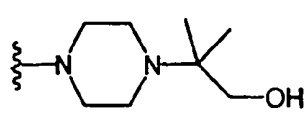

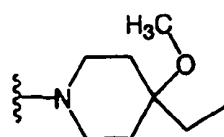

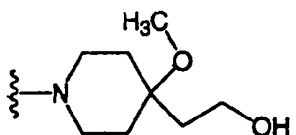

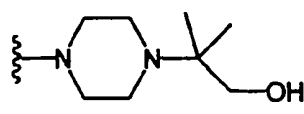
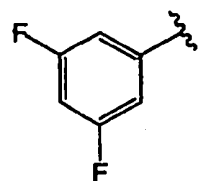

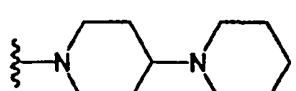
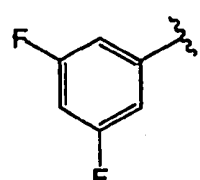
25


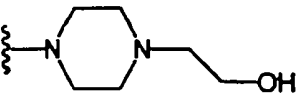
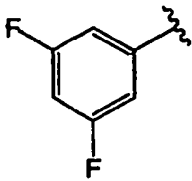

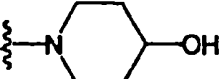
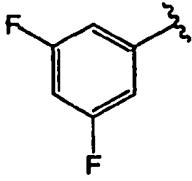

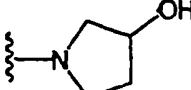
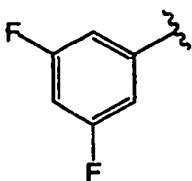

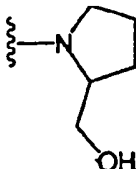
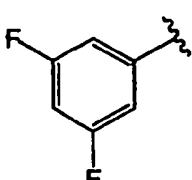

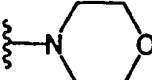
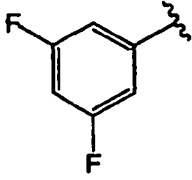

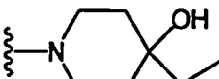
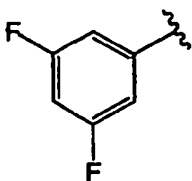
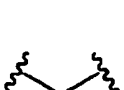
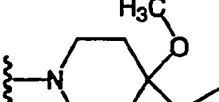
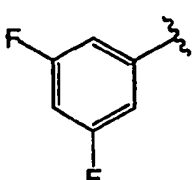
30



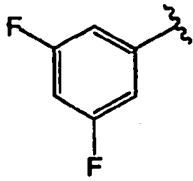

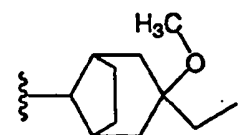
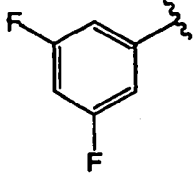

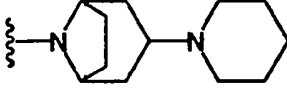
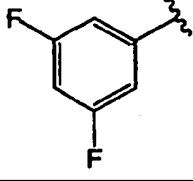

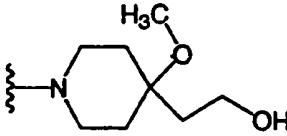
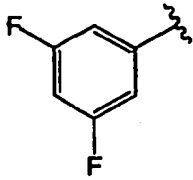
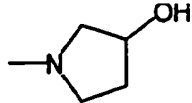
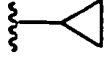
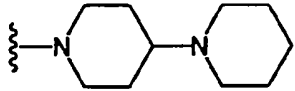
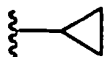
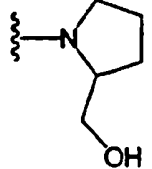
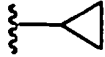

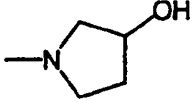

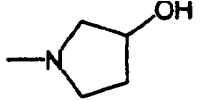
TABLA 1


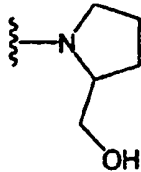

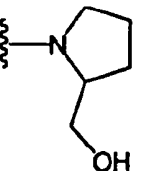

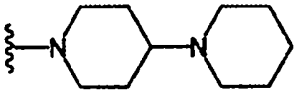
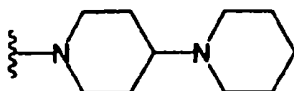
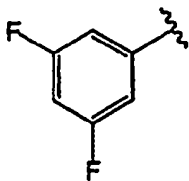
| Estructura | L | Q | Y | R^3 |
|------------|-----|--------------------|---|--|
| i | -O- | -CH ₂ - | | |
| ii | -O- | -CH ₂ - | | |
| iii | -O- | -CH ₂ - | | |
| iv | -O- | | | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |

65

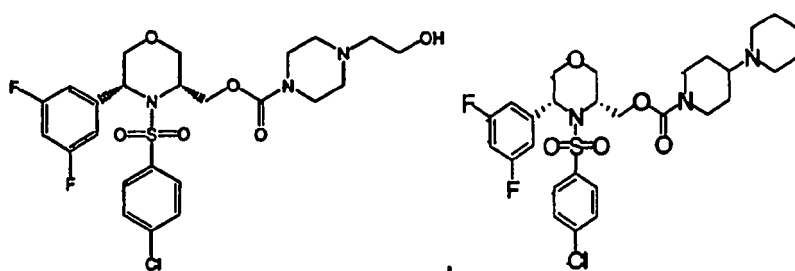
| Estructura | L | Q | Y | R ³ |
|------------|-----|---|--|---|
| v | -O- |  |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| vi | -O- |  |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| vii | -O- |  |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| viii | -O- |  |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| ix | -O- |  |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| x | -O- |  |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| xi | -O- |  |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| xii | -O- |  |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| xiii | -O- |  |  |  |
| xiv | -O- |  |  |  |

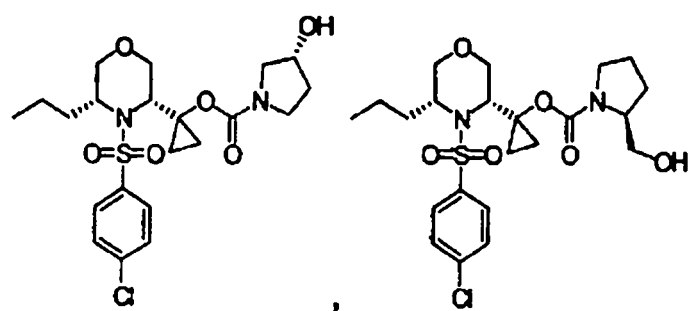
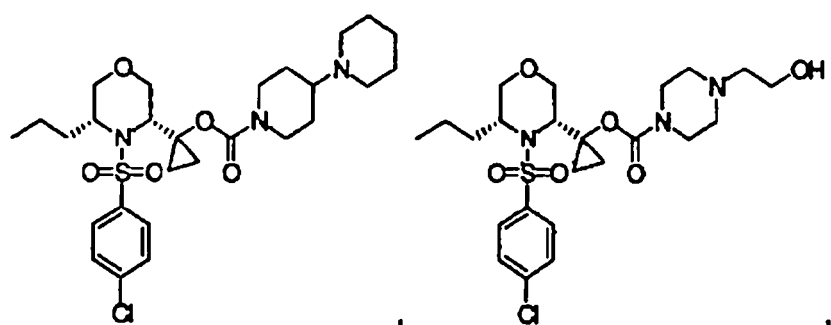
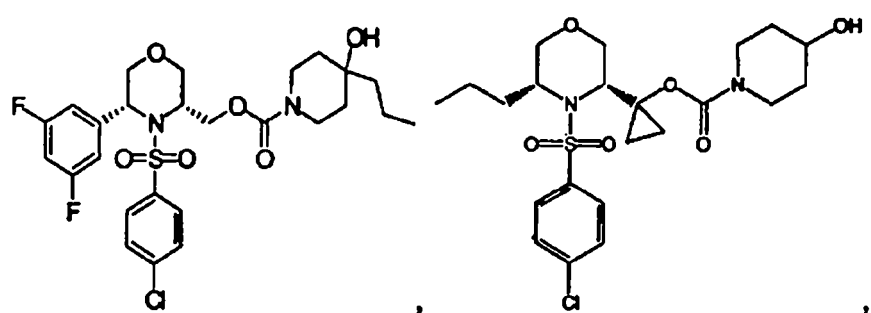
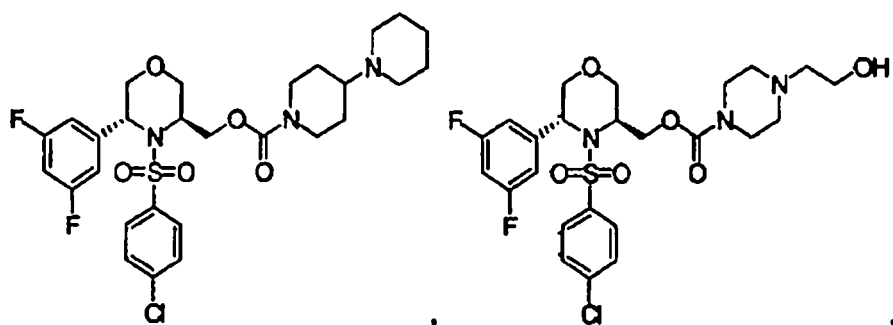
| Estructura | L | Q | Y | R ³ |
|------------|-----|---|--|---|
| xv | -O- |  |  |  |
| xvi | -O- |  |  |  |
| xvii | -O- |  |  |  |
| xviii | -O- |  |  |  |
| xix | -O- |  |  |  |
| xx | -O- |  |  |  |
| xxi | -O- |  |  |  |

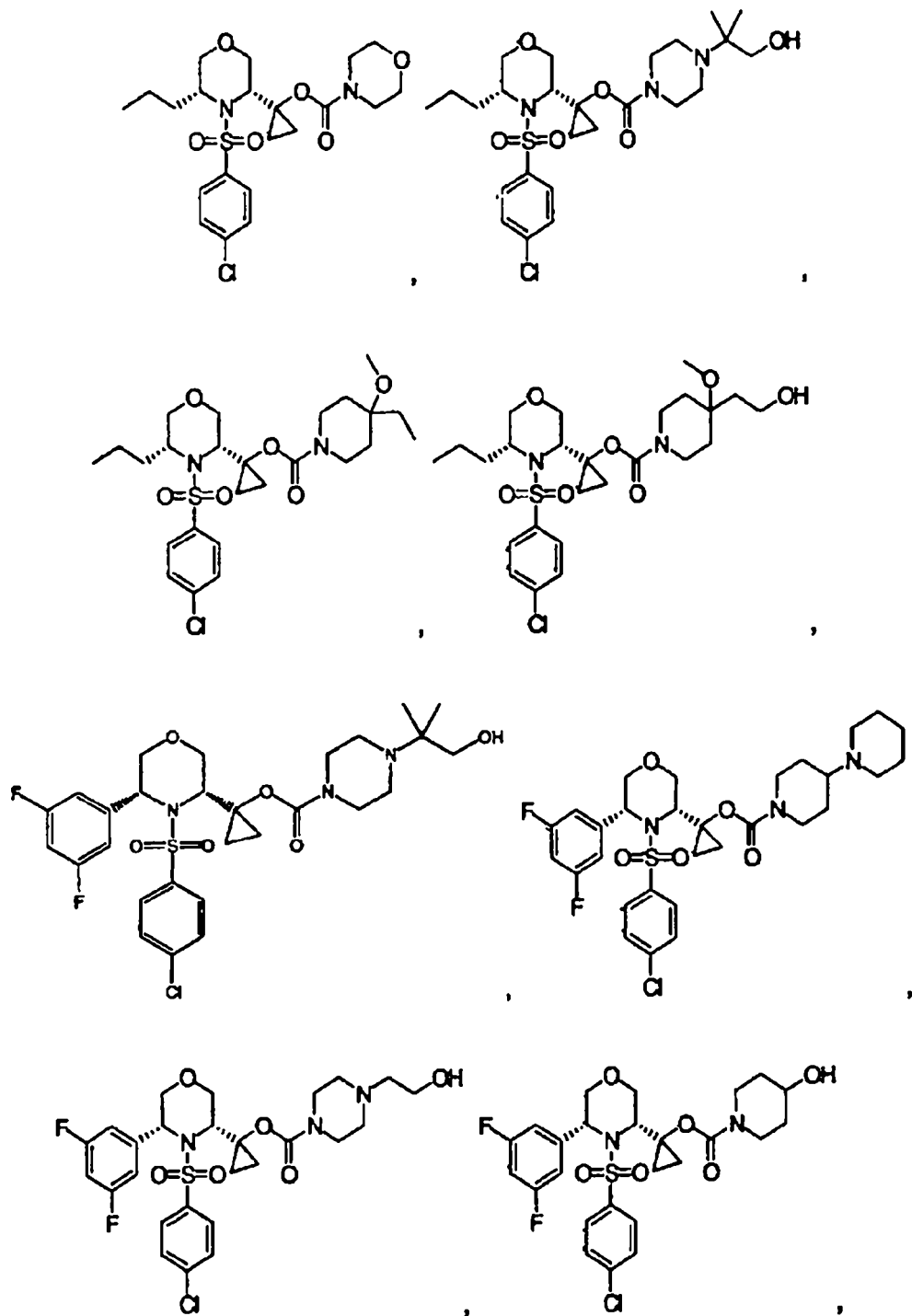
| Estructura | L | Q | Y | R ³ |
|------------|--------|---|--|---|
| xxii | -O- |  |  |  |
| xxiii | -O- |  |  |  |
| xxiv | -O- |  |  |  |
| xxv | -O- |  |  |  |
| xxvi | -O- | -CH ₂ - |  |  |
| xxvii | -O- | -CH ₂ - |  |  |
| xxviii | -O- | -CH ₂ - |  |  |
| xxix | -S- |  |  | -CH ₂ CH ₃ - |
| xxx | -S(O)- |  |  | -CH ₂ CH ₃ - |

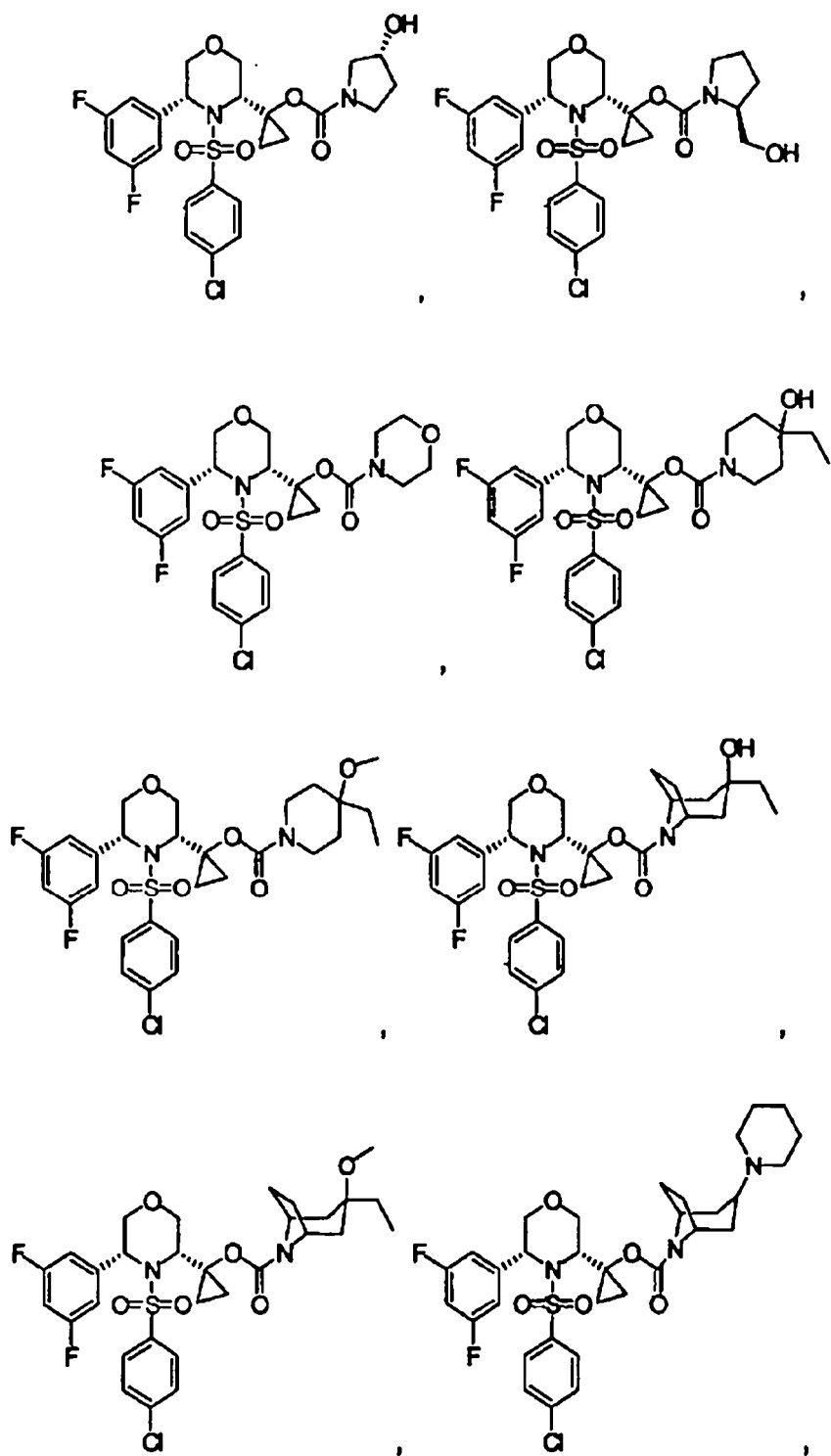
| Estructura | L | Q | Y | R ³ |
|------------|---------------------------------------|---|--|---|
| xxxix | -S(O)- |  |  | -CH ₂ CH ₃ - |
| xxxix | -S- |  |  | -CH ₂ CH ₃ - |
| xxxix | -S- |  |  | -CH ₂ CH ₃ - |
| xxiv | -N(CH ₂ CH ₃)- | -CH ₂ - |  |  |

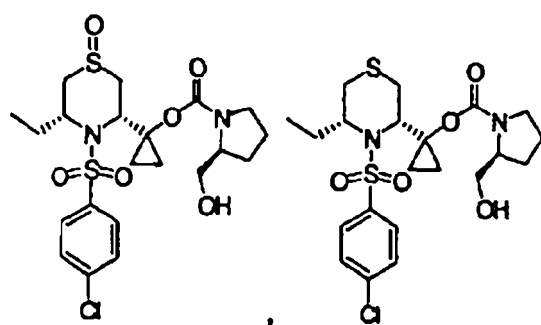
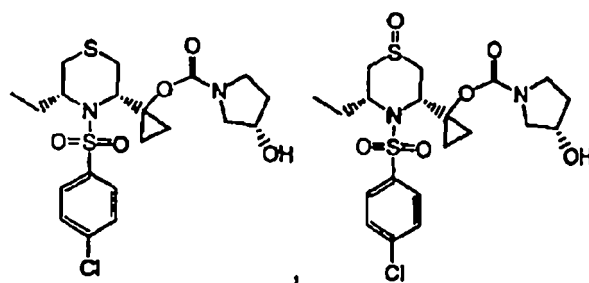
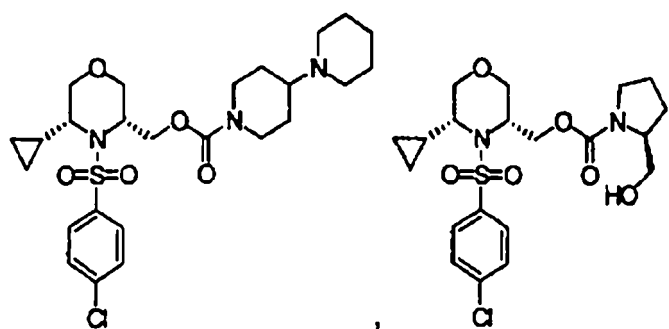
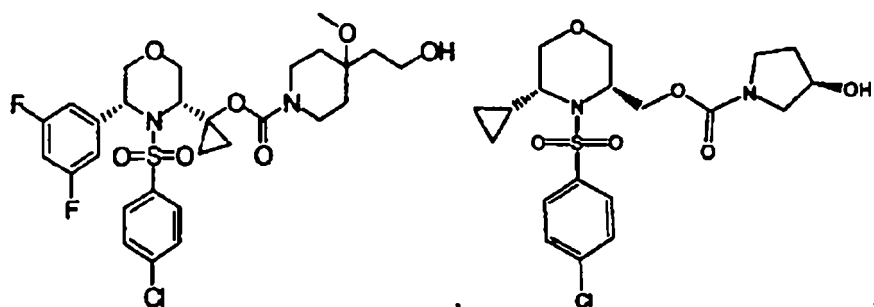
En otra realización, el compuesto de la invención se selecciona entre el grupo que consiste en:











5

10

15

20

25

30

35

40

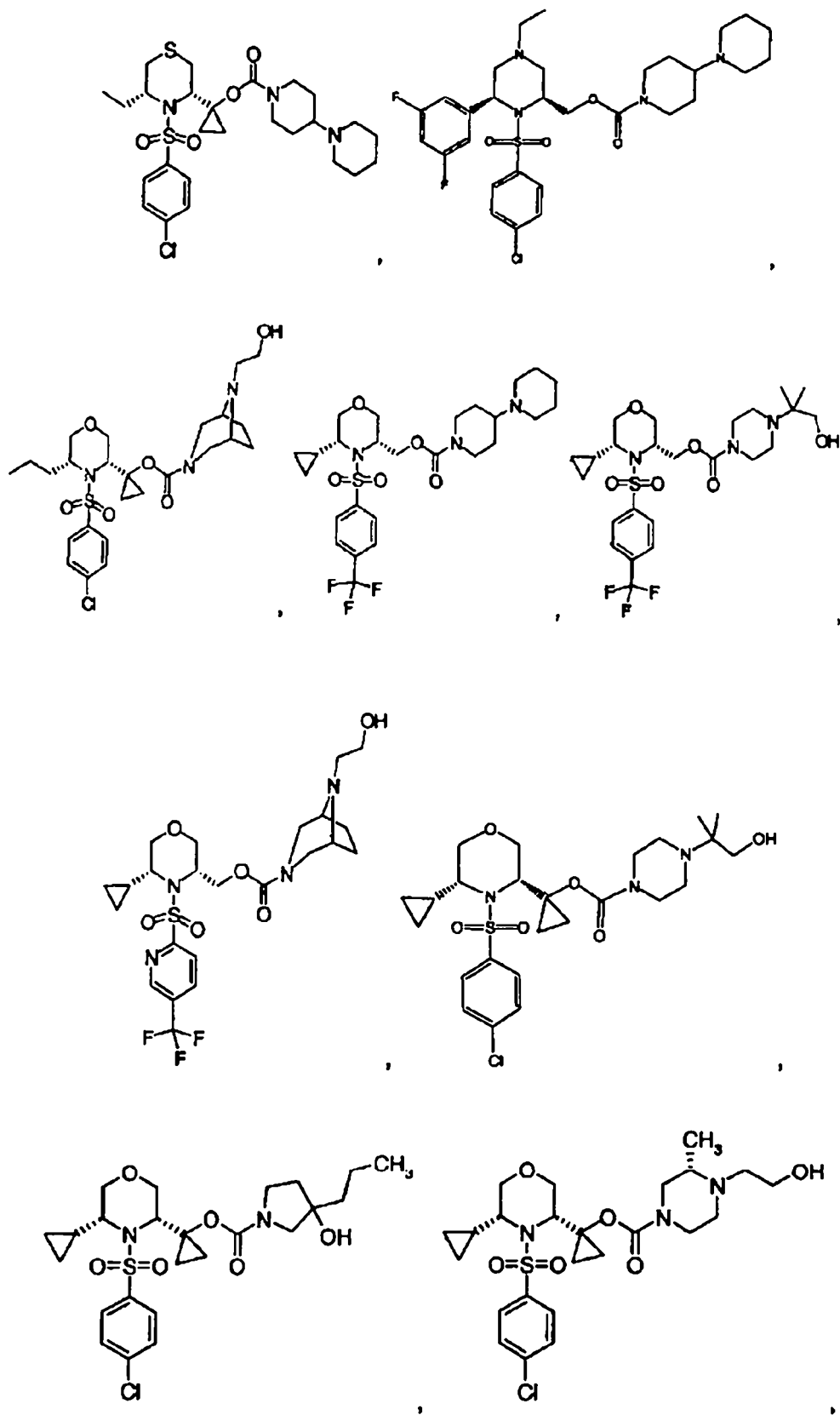
45

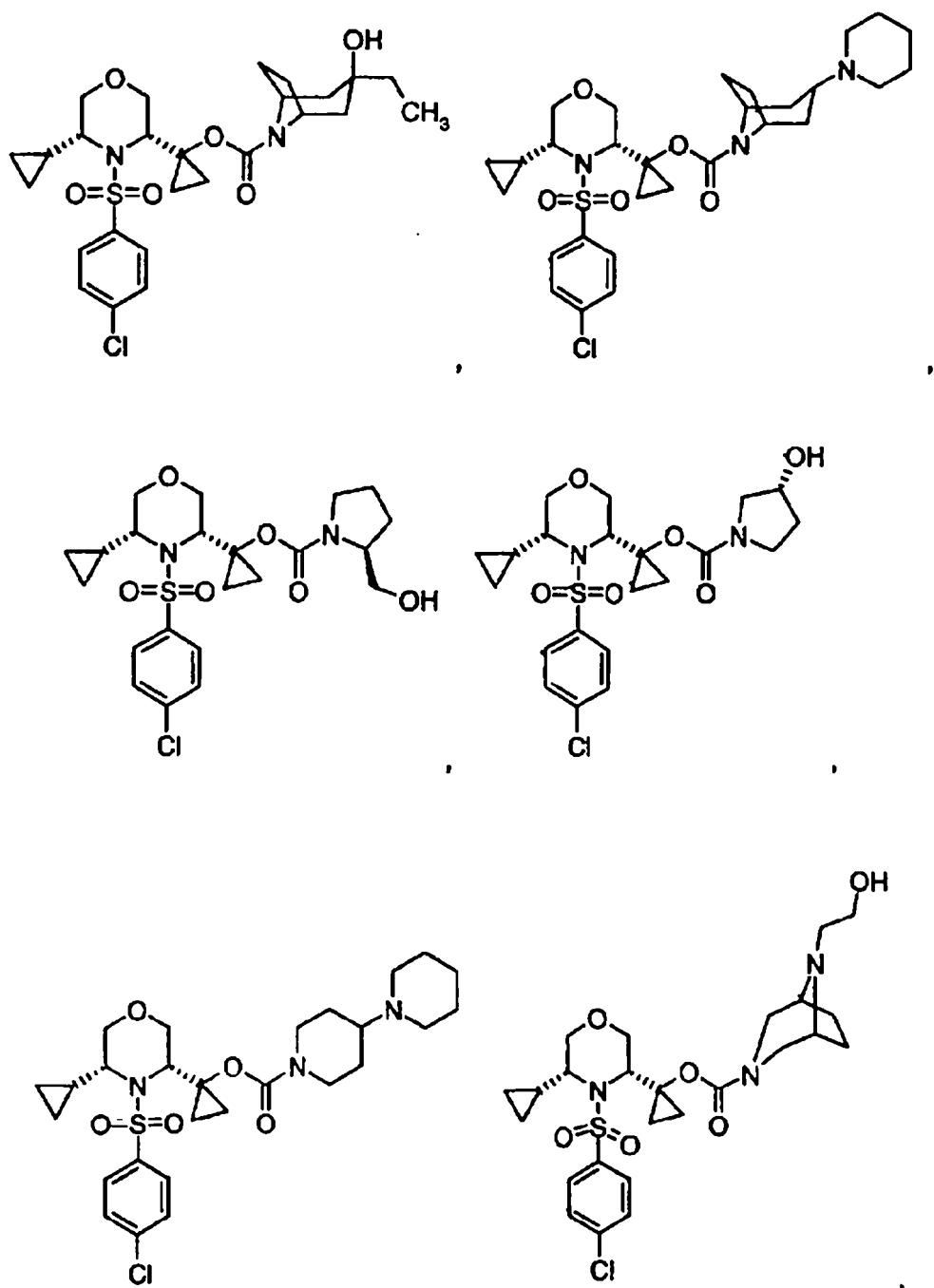
50

55

60

65





5

10

15

20

25

30

35

40

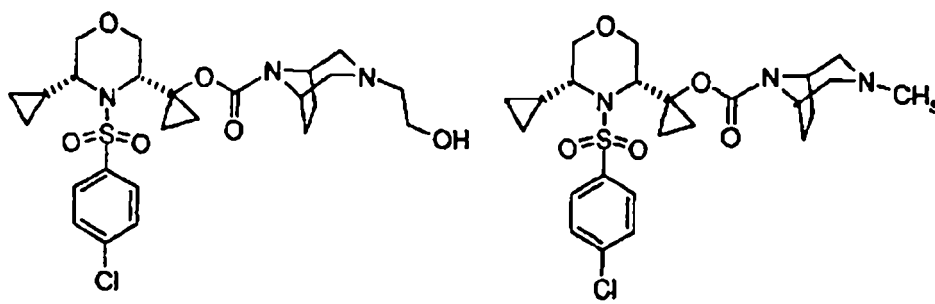
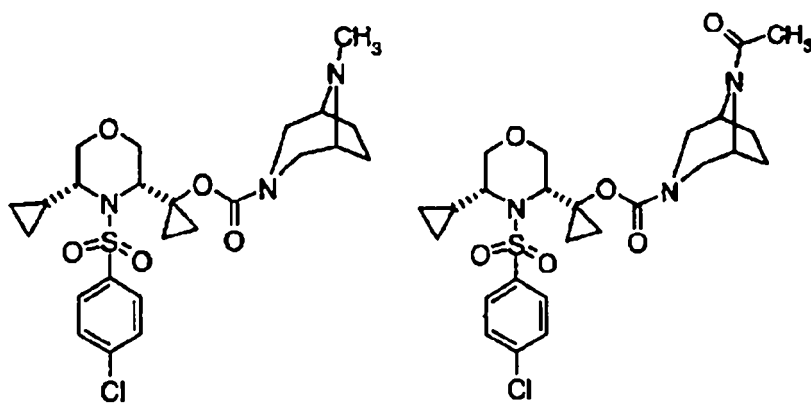
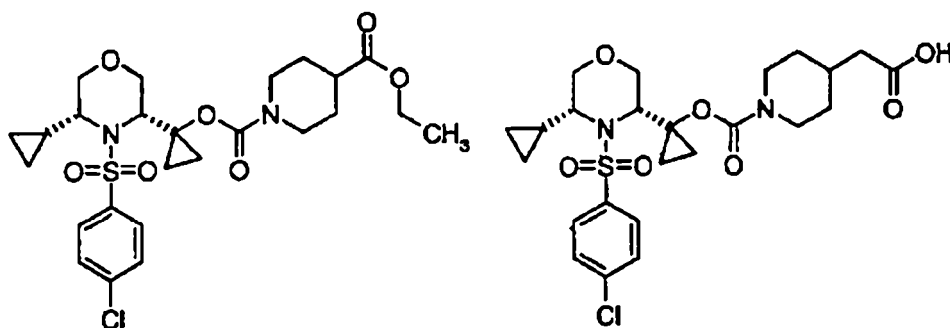
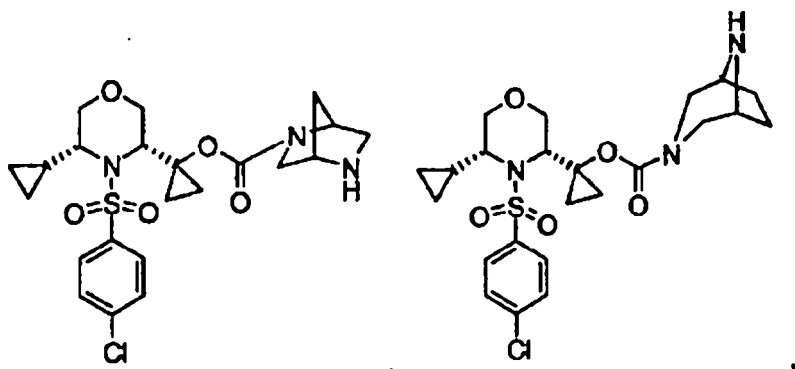
45

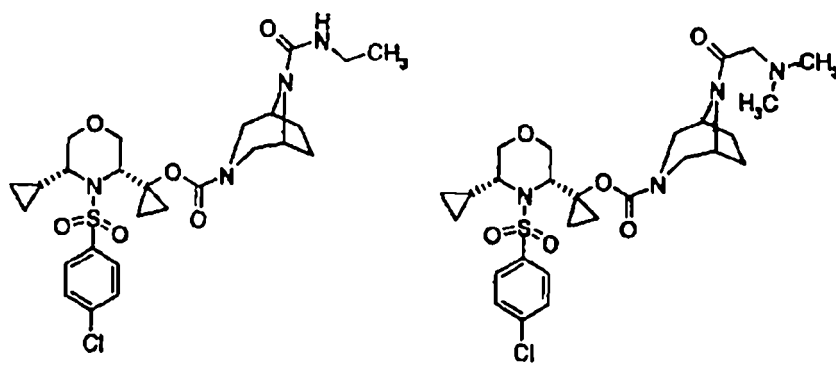
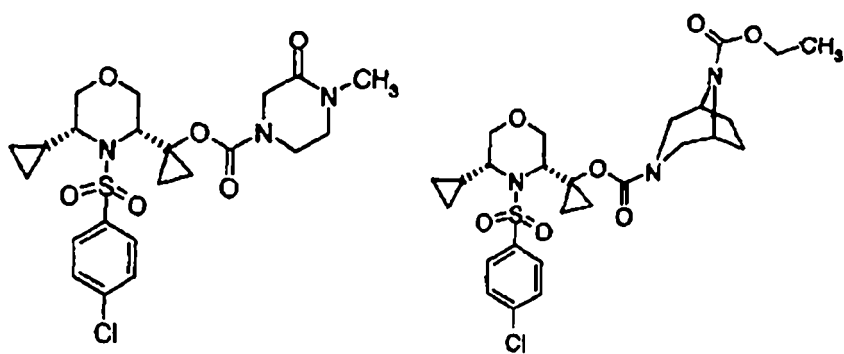
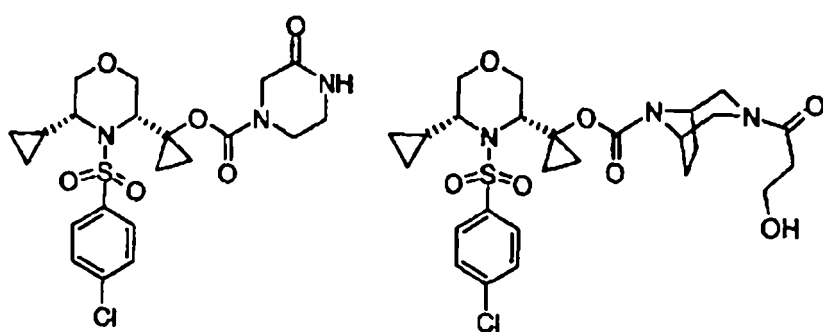
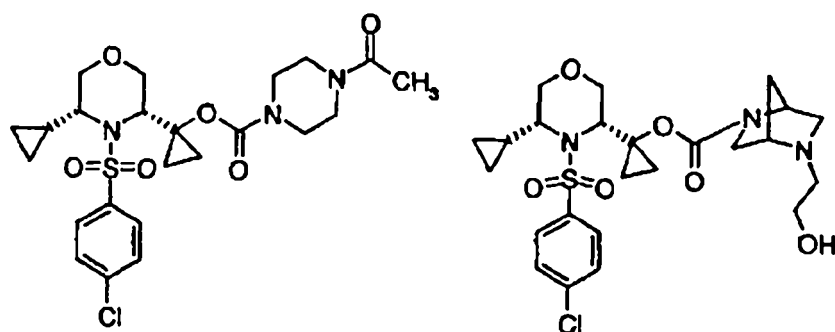
50

55

60

65





5

10

15

20

25

30

35

40

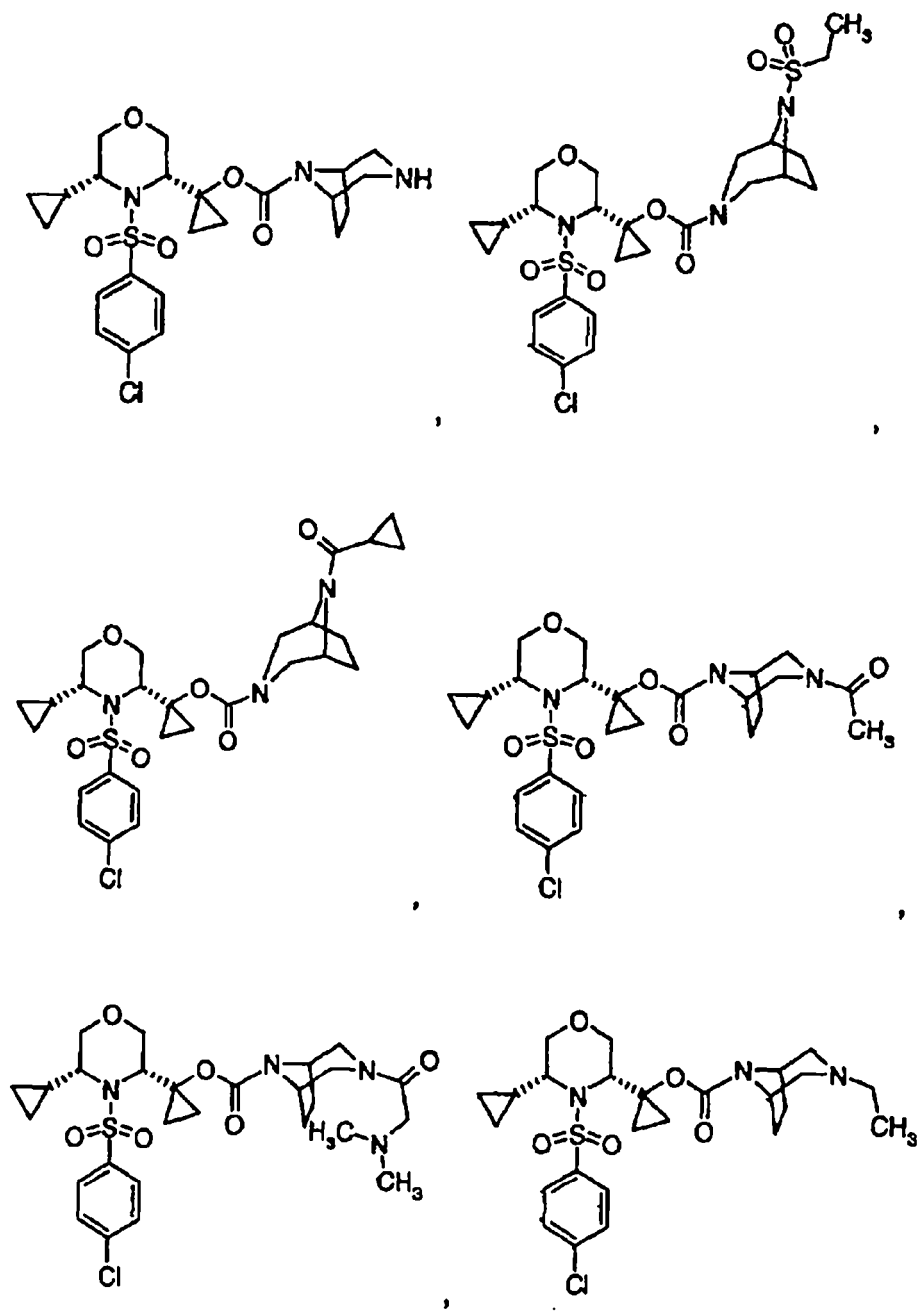
45

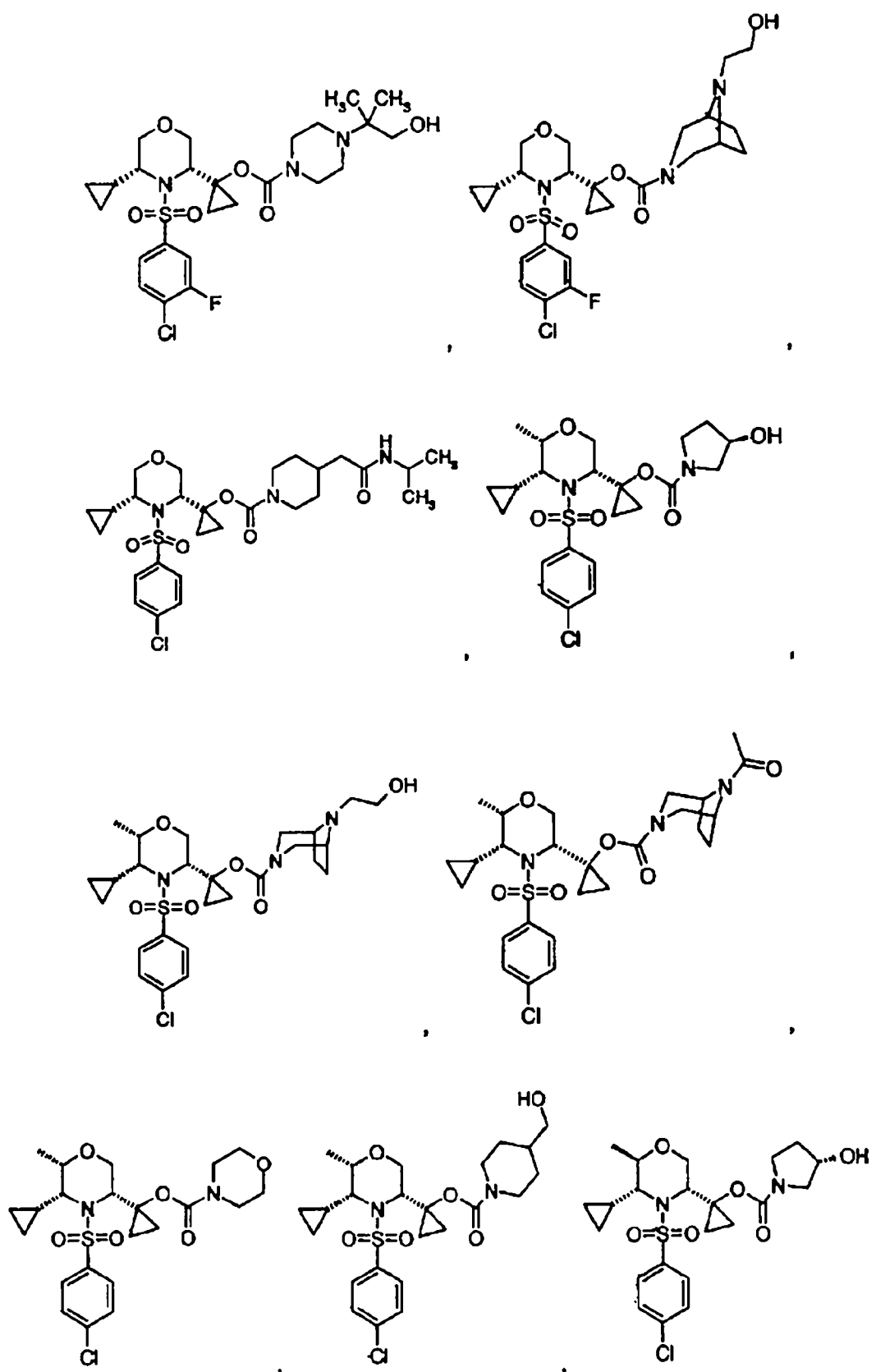
50

55

60

65

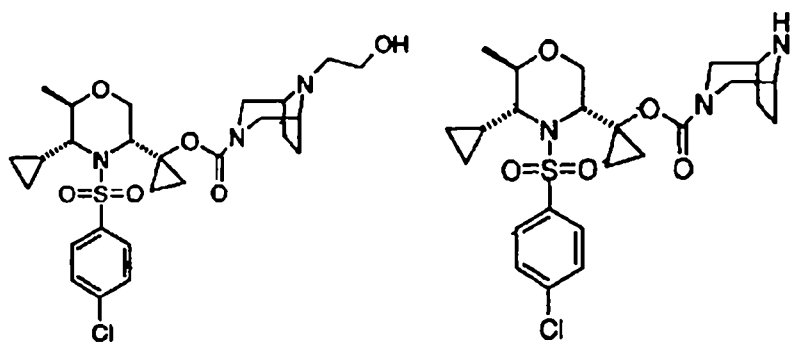




5

10

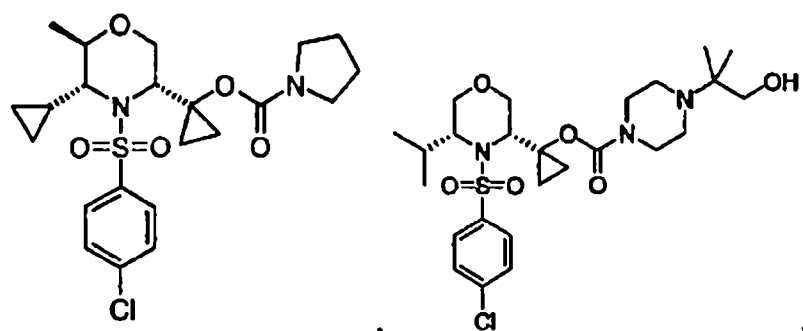
15



20

25

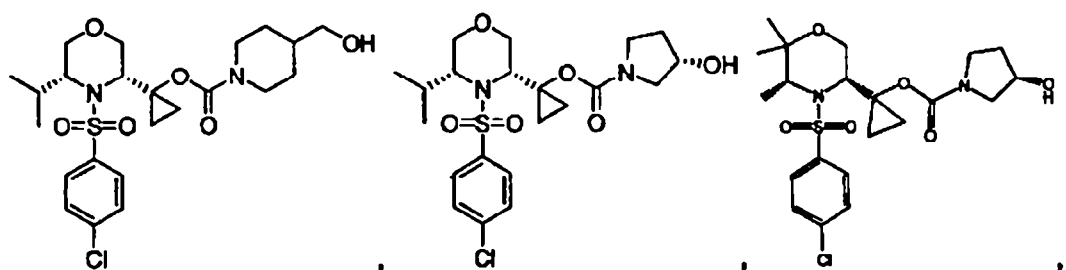
30



35

40

45

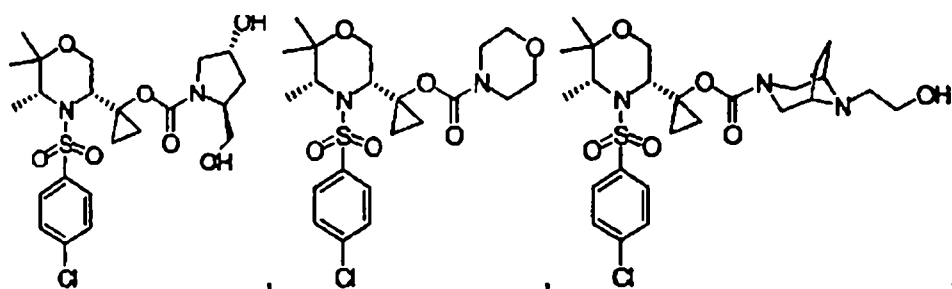


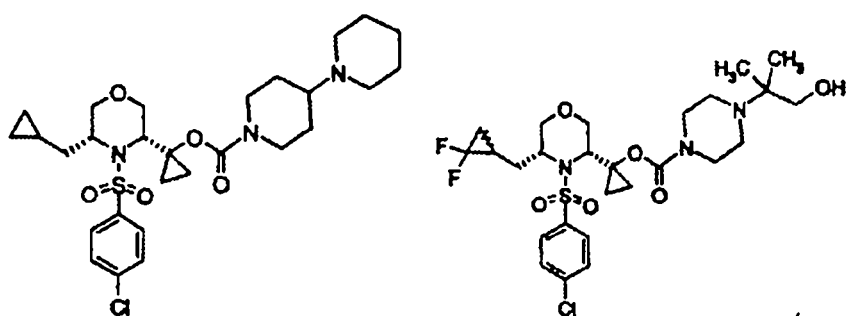
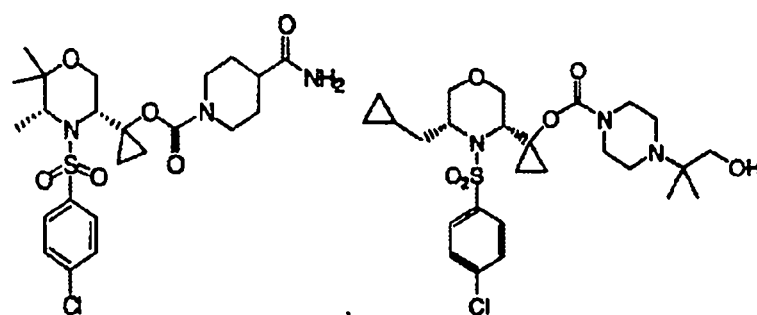
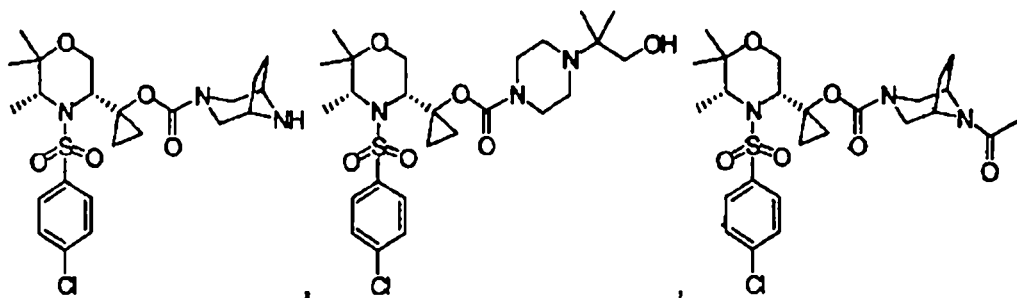
50

55

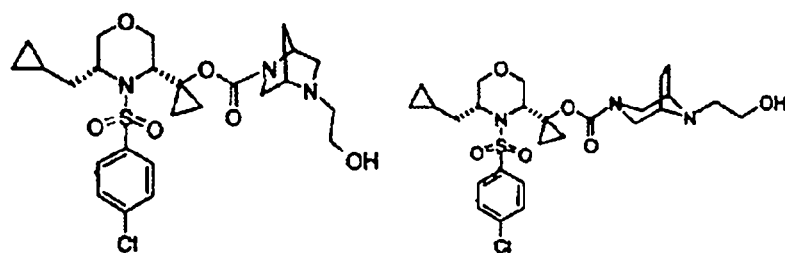
60

65

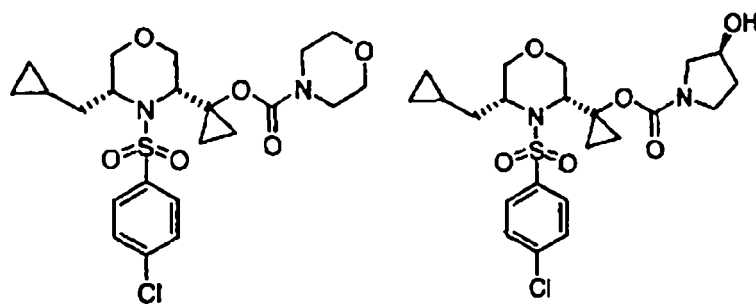
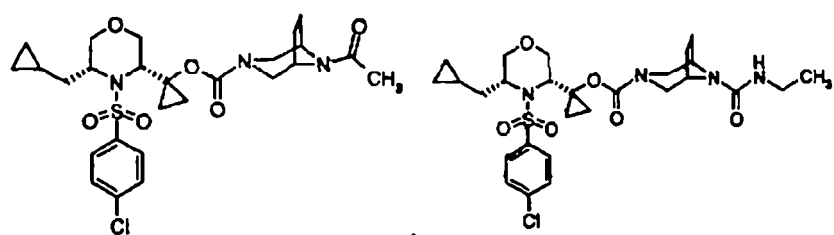
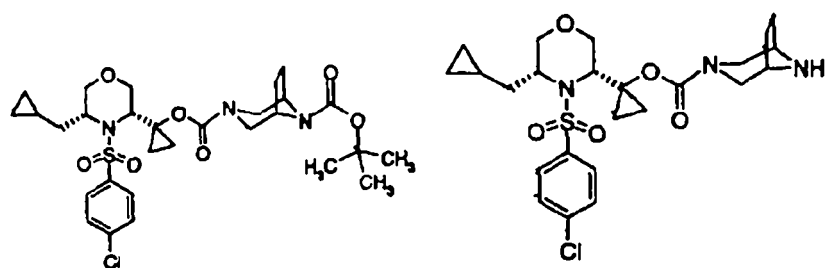
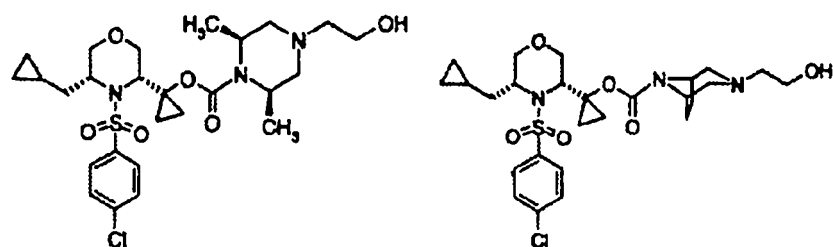
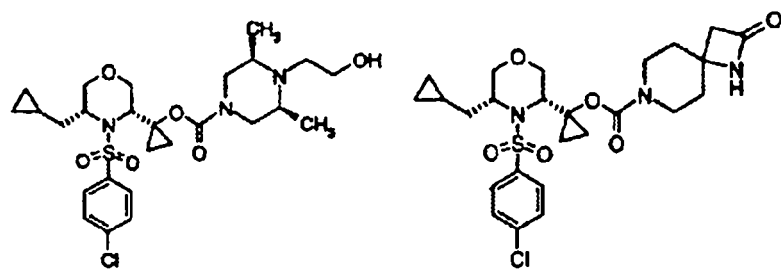


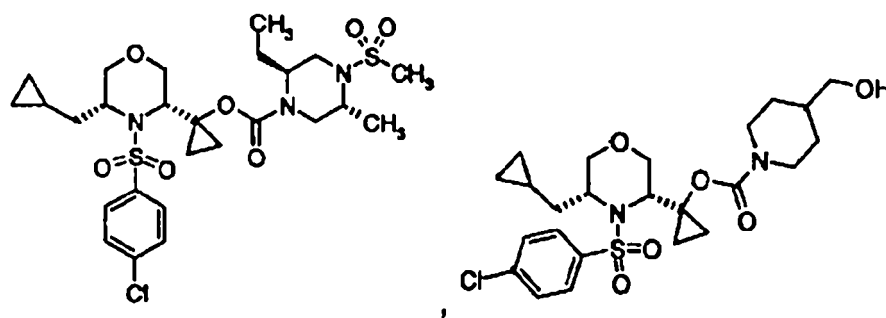
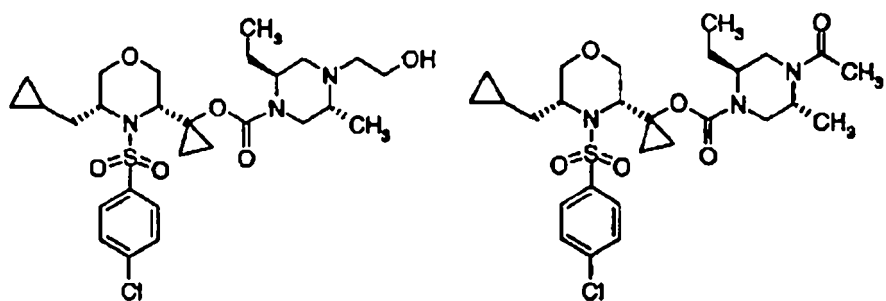
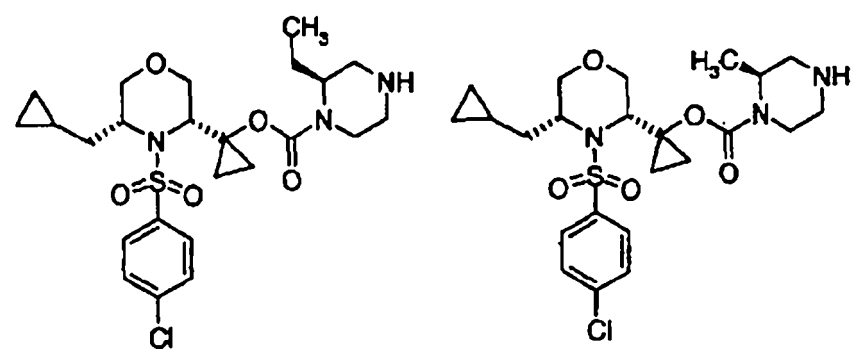
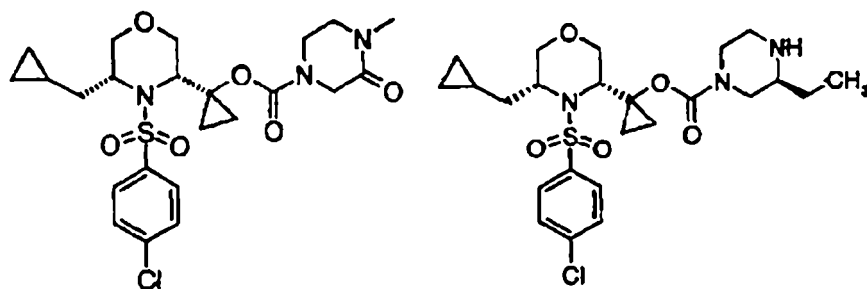


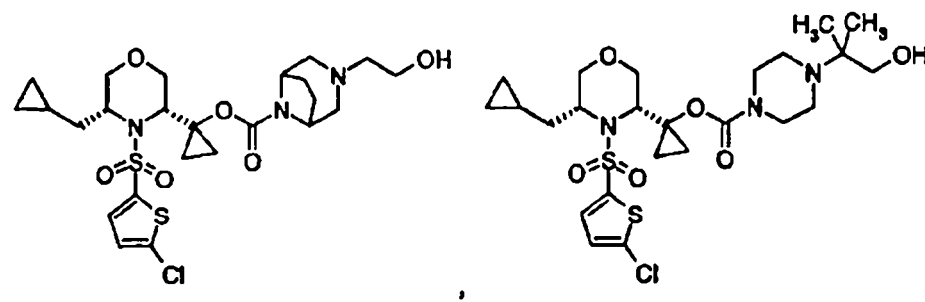
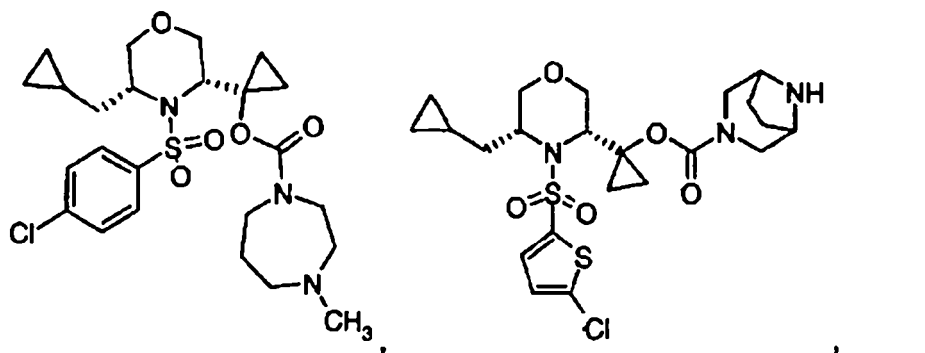
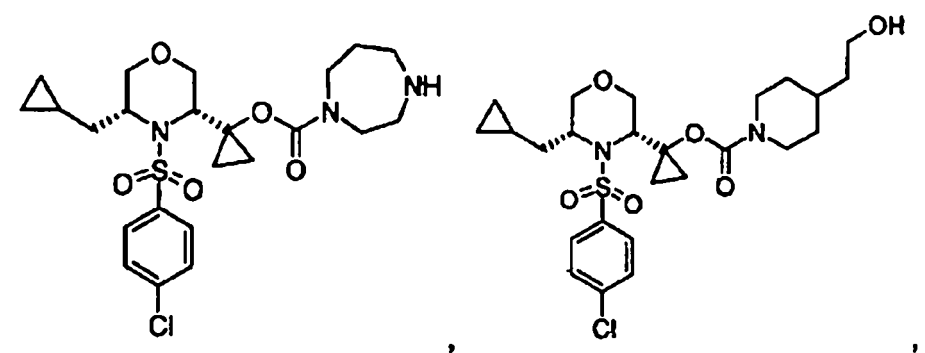
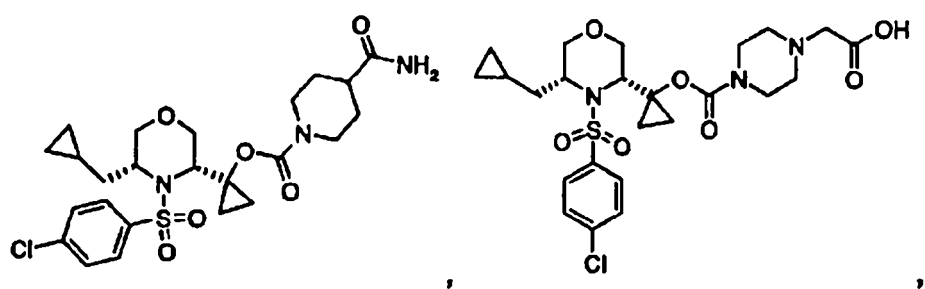
(ambos

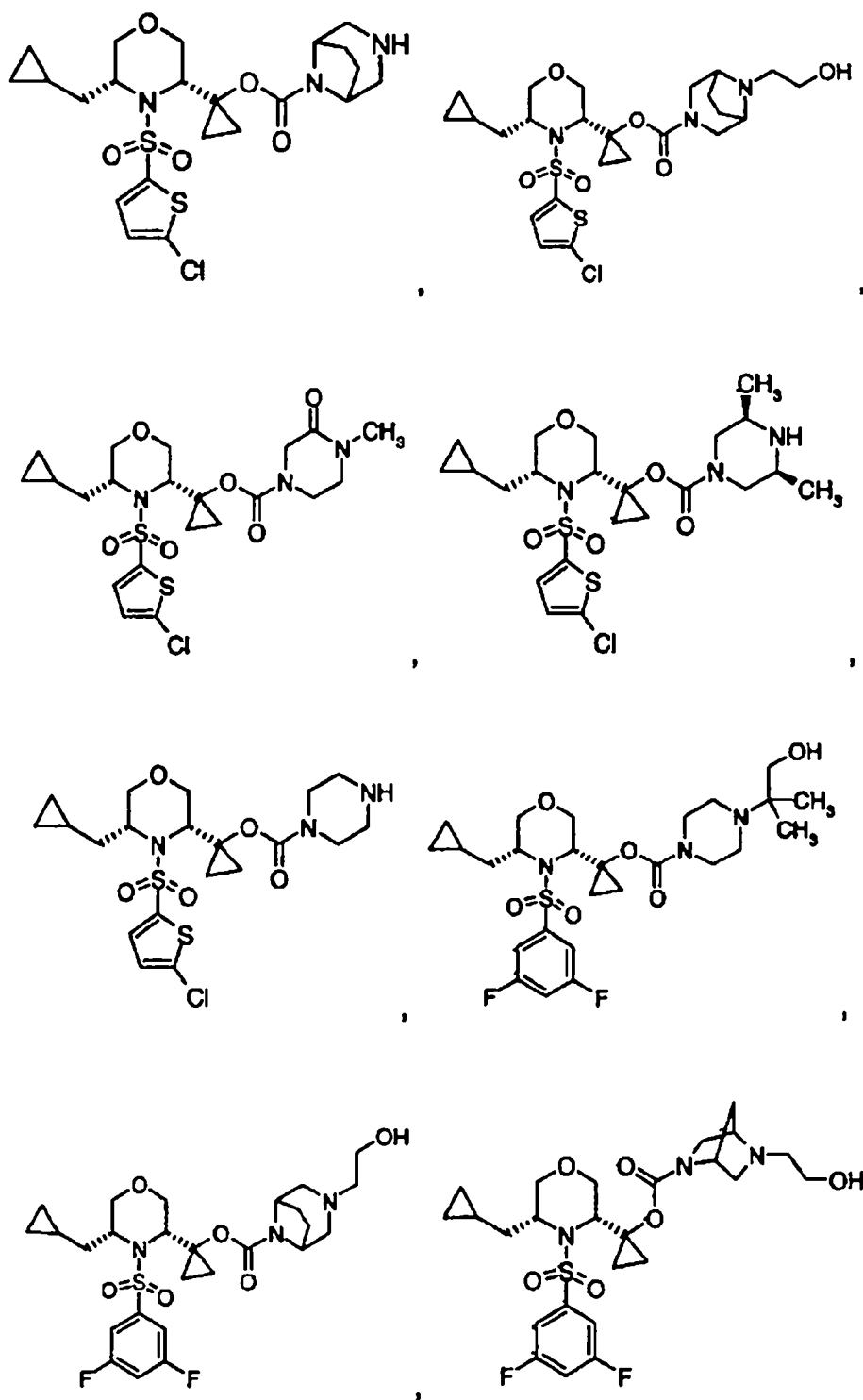


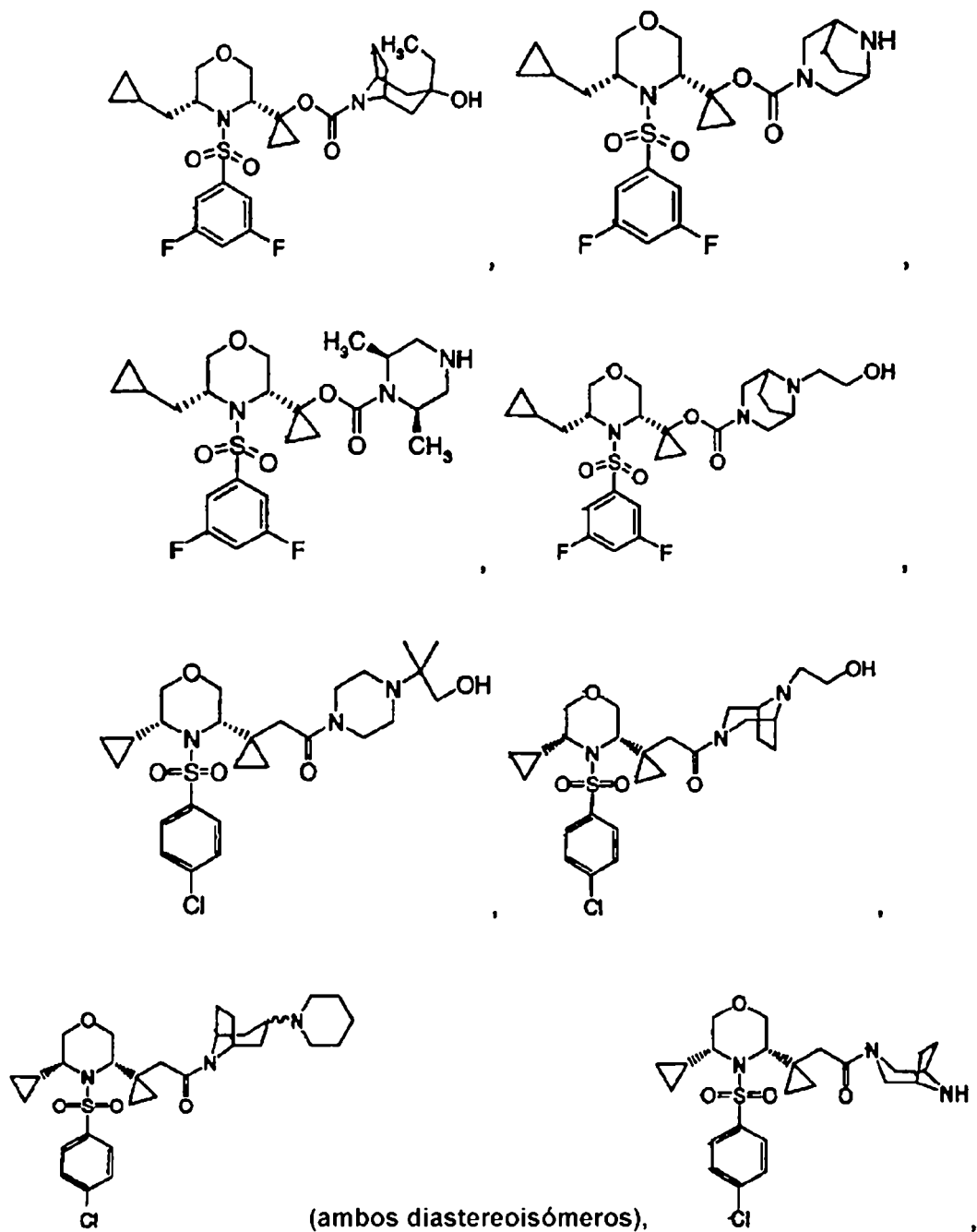
diastereoisómeros),

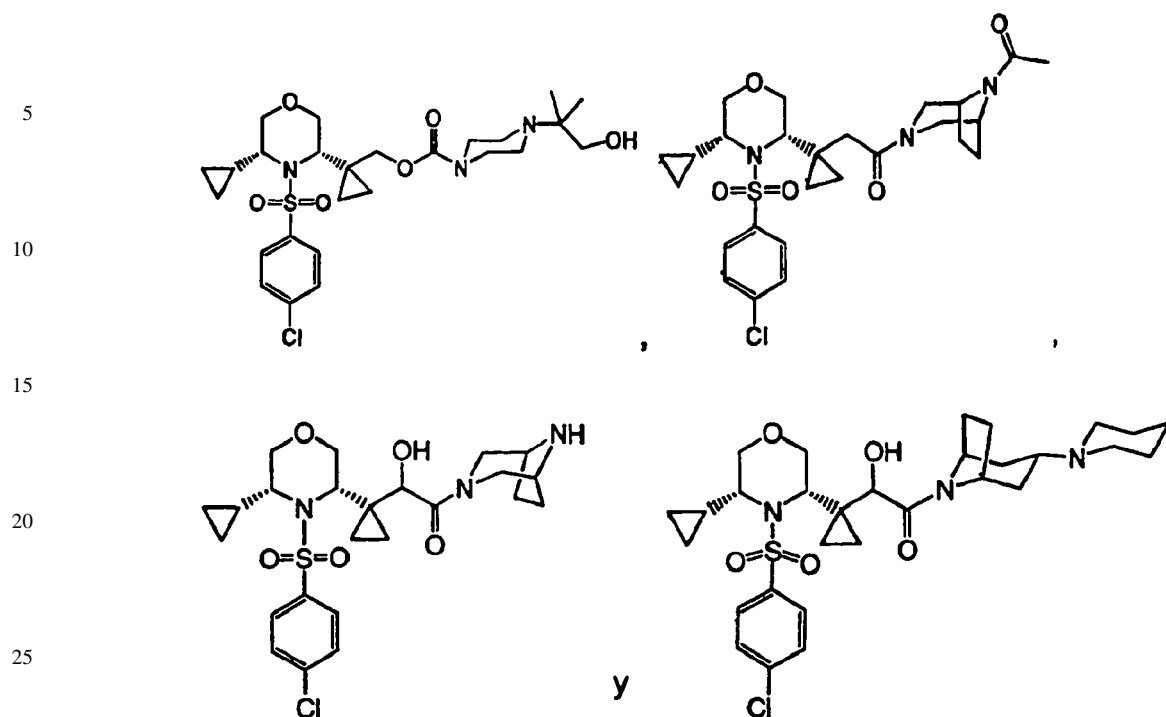












Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de esta descripción, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

“Paciente” incluye tanto seres humanos como animales.

“Mamífero” significa seres humanos u otros animales mamíferos.

“Alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. “Alquilo inferior” significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificado. El término “alquilo sustituido” significa que el grupo alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquil)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo (a menos que se indique otra cosa). Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

“Alquilenilo” significa un radical hidrocarburo alifático divalente obtenido a partir de un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Ambas valencias “abiertas” pueden estar en el mismo átomo de carbono, o en diferentes átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilenilo incluyen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, etc.

“Alquinilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquinilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. “Alquinilo inferior” significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que pueden ser lineales o ramificados. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. El término “alquinilo sustituido” significa que el grupo alquinilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

“Arilo” significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema anular” que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en este documento. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

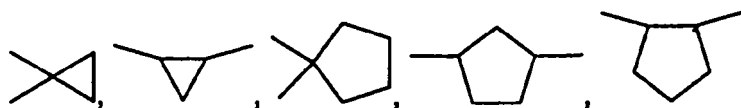
“Heteroarilo” significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El “heteroarilo” puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema anular” que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en este documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente en forma de un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término “heteroarilo” también se refiere a restos de heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

“Arilalquilo” (o “aralquilo”) significa un grupo aril-alquil- en el que el arilo y alquilo son como se ha descrito anteriormente. Los arilalquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos arilalquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenitilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto de partida es a través del alquilo.

“Alquilarilo” significa un grupo alquil-aril- en el que el alquilo y arilo son como se han descrito anteriormente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitante de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace al resto de partida es a través del arilo.

“Cicloalquilo” significa un sistema anular no aromático mono o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema anular” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en este documento. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos saturados monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, y los ejemplos no limitantes de cicloalquilos no aromáticos insaturados monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares, así como especies parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares.

“Cicloalquilenio” significa un radical cicloalquilo divalente obtenido a partir de un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente. Ambas valencias abiertas pueden estar en el mismo átomo de carbono del anillo o pueden estar en diferentes átomos de carbono del anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilenos incluyen

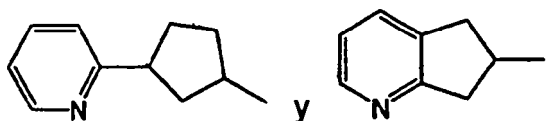


etc.

“Aricicloalquilo” significa un grupo aril-cicloalquil- en el que el arilo y cicloalquilo son como se han descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos aricicloalquilo adecuados incluyen fenilciclopentilo e indanilo.

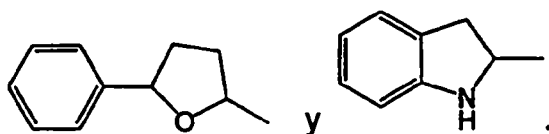
“Heteroarilalquilo” significa un grupo heteroaril-alquil- en el que el heteroarilo y alquilo son como se ha descrito anteriormente. Los heteroarilalquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. El enlace al resto de partida es a través del grupo alquilo.

“Heteroarilcicloalquilo” significa un grupo heteroaril-cicloalquil- en el que el heteroarilo y cicloalquilo son como se han descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilcicloalquilo adecuados incluyen



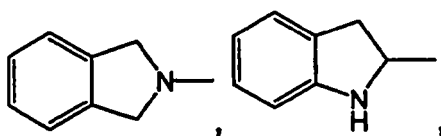
El enlace al resto de partida es a través del grupo cicloalquilo.

“Arlheterocicloalquilo” significa un grupo aril-heterocicloalquil- en el que el arilo y heterocicloalquilo son como se han descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de arilheterocicloalquilos adecuados incluyen



El enlace al resto de partida es a través del grupo heterocicloalquilo.

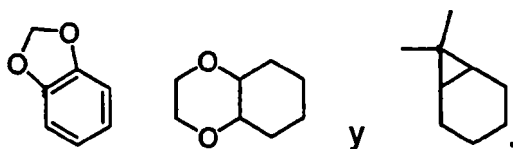
“Heterocicloalquilo benzo-condensado” significa un grupo arilheterocicloalquilo como se ha definido previamente en el que un anillo benceno del grupo arilo se condensa (es decir, comparte dos átomos de carbono del anillo) con el grupo heterocicloalquilo. Los heterocicloalquilos benzo-condensados adecuados incluyen



etc.

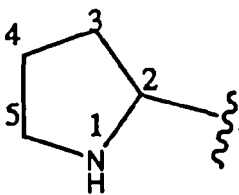
“Halógeno” o “halo” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren fluoro, cloro y bromo.

“Sustituyente del sistema anular” significa un sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático, que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema anular. Los sustituyentes del sistema anular pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, arilalcocarbonilo, arilalcocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, arilalquiltio, heteroarilalquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(alquilo)$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-alquilo-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, en el que Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo (a menos que se indique otra cosa). El término “sustituyente del sistema anular” también significa un único resto en el que dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes se reemplazan simultáneamente (por ejemplo, un H en cada carbono) en un sistema anular. Son ejemplos de dicho resto metilendioxio, etilendioxio, $-C(CH_3)_2-$ y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



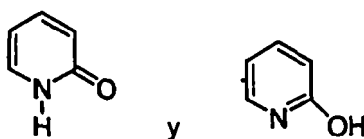
“Heterocicloalquilo” significa un sistema anular no aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema anular. Los heterocicloalquilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterocicloalquilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente en forma de un átomo del anillo. Cualquier $-NH$ en un anillo heterocicloalquilo puede existir en forma protegida, por ejemplo, en forma de un grupo $-N(Boc)$, $-N(CBz)$, $-N(Tos)$ y similares; dichas formas protegidas también se consideran parte de esta invención. El heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema anular” que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en este documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares. Los ejemplos no limitantes de anillos de heterocicloalquilo no aromáticos, insaturados monocíclicos incluyen tiazolinilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotiofenilo, etc.

Debe observarse que en el heteroátomo que contiene sistemas anulares de esta invención, no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes a un átomo de N, O o S, así como no hay grupos N o S en los átomos de carbono adyacentes a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



no tiene -OH unido directamente a los carbonos 2 y 5.

También debe observarse que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



se consideran equivalentes en esta invención.

“Heteroaralquilo” significa un grupo heteroaril-alquil- en el que los restos heteroarilo y alquilo son como se han descrito anteriormente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace al resto de partida es a través del alquilo.

“Hidroخالquilo” significa un grupo HO-alquil- en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los hidroخالquilos preferidos contienen alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroخالquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

“Acilo” significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)- en el que diversos grupos son como se han descrito anteriormente. El enlace al resto de partida es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

“Aroilo” significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. El enlace al resto de partida es a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoilo y 1-naftoilo.

“Alcoxi” significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace al resto de partida es a través del oxígeno de éter.

“Arioxi” significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto de partida es a través del oxígeno de éter.

“Alquiltio” significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace al resto de partida es a través del azufre.

“Arlitio” significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilitio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace al resto de partida es a través del azufre.

“Arlalquiltio” significa un grupo aralquil-S- en el que el grupo arilalquilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de un grupo arilalquiltio adecuado es benciltio. El enlace al resto de partida es a través del azufre.

“Alcoxycarbonilo” significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace al resto de partida es a través del carbonilo.

“Arlloxycarbonilo” significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos arilloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace al resto de partida es a través del carbonilo.

ES 2 341 560 T3

“Arilalcoxycarbonilo” significa un grupo arilalquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitante de un grupo de arilalcoxycarbonilo adecuado es benciloxycarbonilo. El enlace al resto de partida es a través del carbonilo.

5 “Alquilsulfonilo” significa un grupo alquil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es un alquilo inferior. El enlace al resto de partida es a través del sulfonilo.

“Arilsulfonilo” significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace al resto de partida es a través del sulfonilo.

10 El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se exceda y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por “compuesto estable” o “estructura estable” se refiere a un compuesto que es lo suficientemente fuerte para aguantar el aislamiento a un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

15 Cuando un grupo está sustituido con “uno o más” sustituyentes, el grupo indicado puede estar sustituido con un sustituyente, dos sustituyentes, etc., con la condición de que el grupo sustituido resultante forme una estructura estable, como se ha descrito anteriormente.

20 El término “opcionalmente sustituido” significa la sustitución opcional con los grupos especificados, radicales o restos. Por ejemplo, un arilo opcionalmente sustituido con un grupo indicado de sustituyentes incluye arilo sin sustituir así como arilo sustituido con cualquiera de los sustituyentes indicados.

25 El término “aislado” o “de forma aislada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de aislarse de un proceso sintético o fuente natural o combinación de los mismos. El término “purificado” o “de forma purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en este documento o bien conocidos por los expertos en la técnica, con suficiente pureza para caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en este documento bien conocidas por los expertos en la materia.

30 También debe apreciarse que cualquier átomo de carbono así como cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, Tablas, etc. en este documento se asume que tiene el número de átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

35 Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina “protegido”, esto significa que el grupo está presente de forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados se reconocerán por los expertos en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York, incorporado en este documento como referencia en su totalidad.

40 Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterocicloalquilo, R², etc.) más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente (a menos que se indique otra cosa).

45 Como se usa en este documento, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto se obtenga, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes en las cantidades especificadas.

50 También se contemplan profármacos y solvatos de los compuestos de la invención en este documento. El término “profármaco”, como se emplea en este documento, representa un compuesto que es un precursor de fármaco que, tras la administración a un sujeto, experimenta conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la invención o una sal y/o solvato del mismo. Se proporciona un análisis de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, ambos de los cuales se incorporan en este documento como referencia al mismo.

55 “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolventes. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlazamiento de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolventes se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” incluyendo tanto solvatos de fase en solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un “hidrato” es un solvato en el que la molécula o moléculas de disolvente son H₂O.

65 “Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a que describe una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz en la prevención de la formación y/o deposición de proteína amiloide, produciendo por tanto la producción del efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado.

Los compuestos de la invención pueden formar sales, que también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la invención en este documento se entenderá que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término “sal” o “sales”, como se emplea en este documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones (“sales internas”) y se incluyen en el término “sal” o “sales” como se usa en este documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la invención pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, en P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web). Estas descripciones se incorporan en este documento como referencia al mismo.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como dicalohexilaminas, t-butil aminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas estas sales ácidas y sales de bases pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los compuestos de la invención, y sales, solvatos y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en este documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la presente invención (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos así como las sales y solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención, como lo son los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la IUPAC 1974. El uso de los términos “sal”, “solvato”, “profármaco” y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos en la presente invención.

Las formas polimórficas de los compuestos de la invención y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de la invención, pretenden incluirse en la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos la invención pueden inhibir gamma-secretasa y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero sin limitación, a los compuestos de los ejemplos 1-35.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más de los compuestos de la invención. Para preparar las composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables, puede ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento del compuesto activo. Los vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólida adecuadas para administración

oral. Pueden encontrarse ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de preparación de diversas composiciones en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, incorporado en este documento por referencia en su totalidad.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales son ejemplos. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse inmediatamente antes del uso, en preparaciones en forma líquida tanto para administración oral como parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden estar en forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito como los convencionales en la técnica para este propósito.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica es una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias dimensionadas adecuadamente que contienen cantidades apropiadas del compuesto activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

La cantidad del compuesto activo en una dosis de preparación unitaria puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg y más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se va a tratar. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular está dentro de la especialidad de la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en partes durante el día si se requiere.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regulará de acuerdo con el criterio del médico tratante considerando factores tales como la edad, el estado y el tamaño del paciente así como la gravedad de los síntomas a tratar. Un régimen de dosificación diario típicamente recomendado para administración oral puede variar de aproximadamente 0,04 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, de una a cuatro dosis divididas.

Ejemplos

La invención descrita en este documento se ilustra mediante las siguientes preparaciones y ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la descripción. Las rutas mecánicas y estructuras análogas alternativas serán evidentes para los expertos en la materia.

Cuando están presentes datos de RMN, los espectros de ^1H se obtuvieron en un Varian Gemini-300 (300 MHz) o XL-400 (400 MHz) y se indican como ppm campo abajo de Me_4Si con número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hertzios indicados entre paréntesis. Cuando se presentan los datos de LC/MS, los análisis realizaron usando un espectrómetro de masas Applied Biosystems API-100 y una columna Shimadzu SCL-10A LC: Alltech platinum C18, 3 micrómetros, 33 mm x 7 mm de D.I; gradiente de flujo: 0 min- CH_3CN al 10% en agua, 5 min- CH_3CN al 95% en agua, 7 min- CH_3CN al 95% en agua, 7,5 min- CH_3CN al 10% en agua, 9 min. Se proporcionan el tiempo de retención y el ión de partida observado.

Los siguientes disolventes y reactivos pueden referirse a sus abreviaturas entre paréntesis:

“AcOH” significa ácido acético.

“Boc” significa *tert*-butoxicarbonilo.

“reactivo BOP” significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio.

“CBz” significa el grupo protector carbobencilo.

“DCM” significa diclorometano.

“DCE” significa 1,2-dicloroetileno.

“DDQ” significa 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

ES 2 341 560 T3

“DIBAH” significa diisobutilaluminio hidruro.

“DEAD” significa dietilazodicarboxilato.

5 “DMF” significa dimetilformamida.

“EDCI” significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

“Et₂O” significa éter dietílico.

10 “EtOAc” significa acetato de etilo.

“EtOH” significa alcohol etílico.

15 “HOBT” significa 1-hidroxibenzotriazol.

“LAH” o “LiAlH₄” significa hidruro de litio y aluminio.

“LCMS” significa cromatografía líquida de baja resolución-espectrometría de masas.

20 “mCPBA” significa ácido meta-cloroperbenzoico.

“Me” significa metilo.

“MeOH” significa metanol.

25 “MS” significa espectrometría de masas.

“NaOH” significa hidróxido sódico.

30 “RMN” significa resonancia magnética nuclear.

“HRMS” significa espectrometría de masas de alta resolución.

“OTBDMS” significa t-butildimetilsililoxi (o t-butildimetilsilil éter).

35 “OTBDPS” significa t-butildifenilsililoxi (o t-butildifenilsilil éter).

“P” significa un grupo protector (excepto que se indique otra cosa, por ejemplo, cuando P se refiere a un átomo de fósforo, como en PPh₃).

40 “Ph” significa fenilo.

“PMBCl” significa cloruro de 4-metoxibencilo,

“PPh₃” significa trifenilfosfina.

45 “TA” significa temperatura ambiente.

“TBAF” significa fluoruro de tetrabutilamonio.

50 “TBDMS” significa t-butildimetilsililo.

“TBDMSCh” significa cloruro de t-butildimetilsililo.

“TBDMSOTf” significa triflato de t-butildimetilsililo.

55 “TBDPSCI” significa cloruro de t-butildifenilsililo.

“TBDMS” o “TBS” significa t-butildimetilsililo.

“TFA” significa ácido trifluoroacético.

60 “THF” significa tetrahidrofurano.

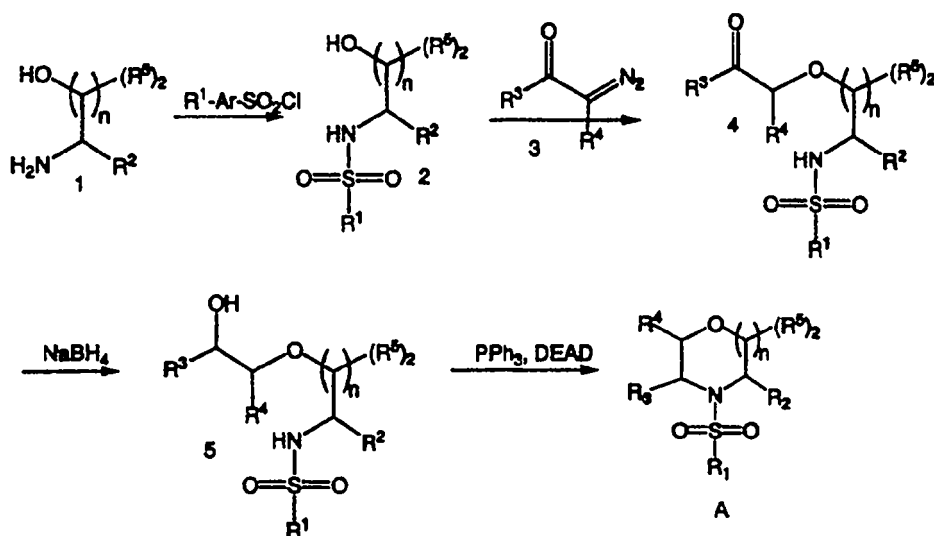
“TMS” significa trimetilsilano.

65 “TMSCl” significa cloruro de trimetilsililo. “Tos” o “tosilo” significa tolueno sulfonilo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por diversos métodos bien conocidos por los expertos en la materia, y por los métodos que se describen a continuación. Los siguientes métodos son típicos:

Método 1

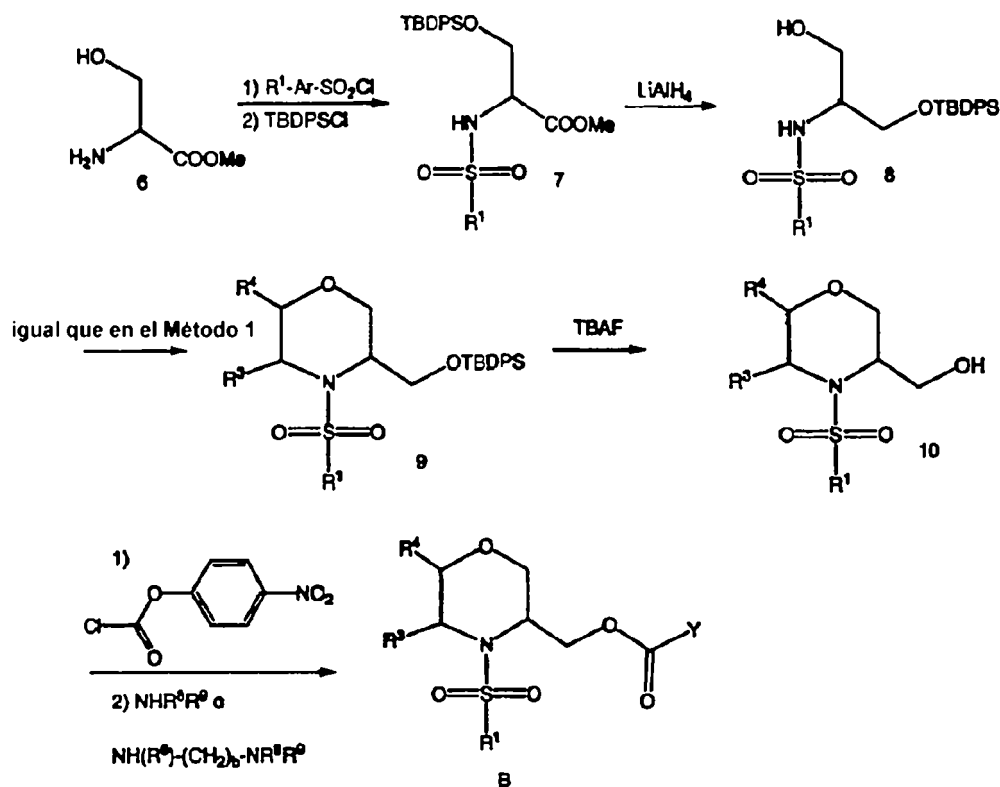
En el Método 1, se preparan compuestos de Fórmula I que tienen la estructura A.



Un aminoalcohol 1 se convierte en una sulfonamida 2 por reacción con un haluro de sulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato potásico. Después, la sulfonamida 2 se hace reaccionar con una diazoacetona 3 en presencia de un catalizador tal como triflato de indio (III). Después, la cetona resultante 4 se reduce usando un agente reductor tal como borohidruro sódico, y el intermedio del sulfonamida alcohol 5 se cicla para dar el compuesto final de estructura A usando una fosfina tal como trifenilfosfina y un diazoéster tal como DEAD o una diazoamida.

Método 2

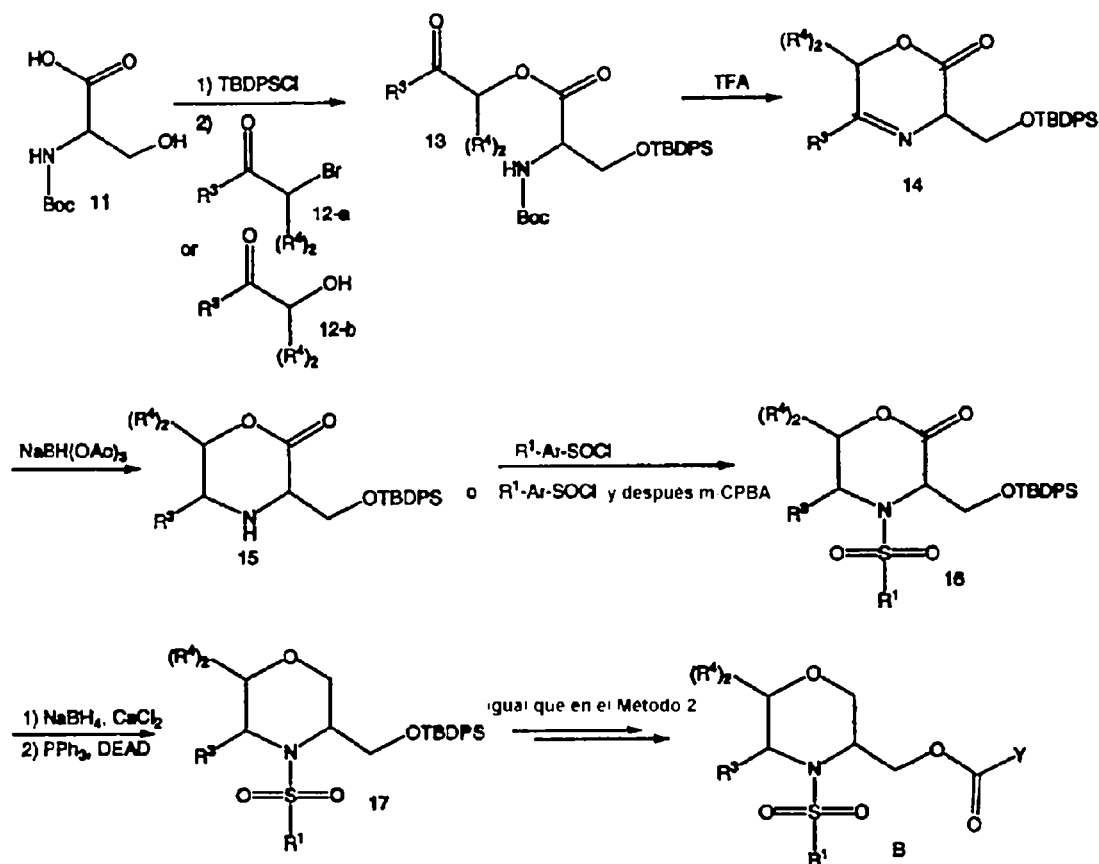
En el Método 2, se preparan compuestos de Fórmula I que tienen la estructura B.



Una serina éster tal como la serina metil éster 6 se convierte en una sulfonamida por reacción con un haluro de sulfinilo seguido de protección del alcohol usando un grupo protector típico tal como un t-butildifenilsililo (TBDPS) éter. Después, el éster 7 resultante se reduce usando un agente de reducción típico tal como hidruro de litio y aluminio, y el intermedio 8 se somete a la secuencia de etapas que se describen en el Método 1 para dar una morfolina sulfonamida cíclica 9. Después, el grupo protector de alcohol se retira en condiciones convencionales tal como tratamiento con TBAF. El alcohol 10 resultante puede convertirse en una diversidad de compuestos de tipo B usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse carbamatos por reacción de 10 con cloroformiato de 4-nitrofenilo seguido de la reacción del carbonato resultante con una amina primaria o secundaria.

Método 3

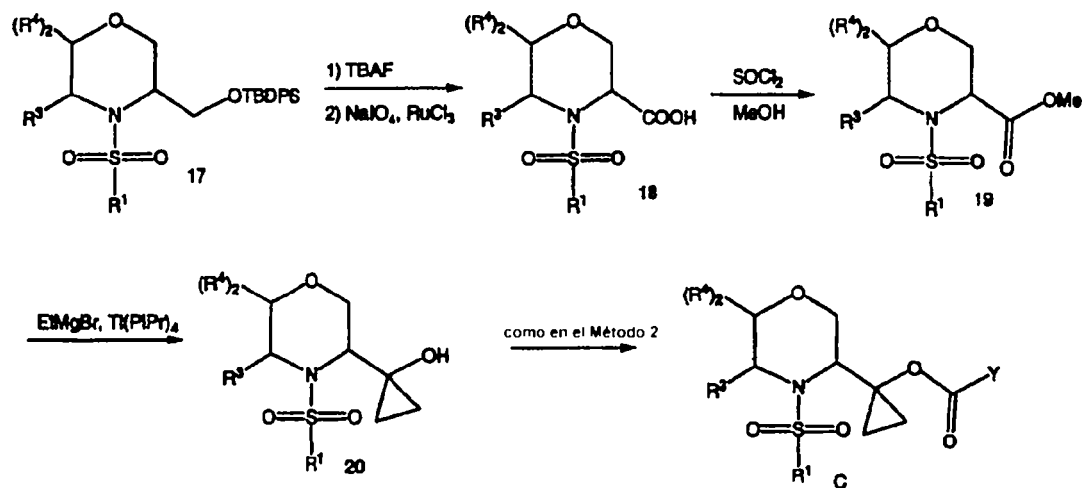
El Método 3 ilustra otro método para preparar compuestos de Fórmula I que tienen la estructura B.



Una serina protegida en su nitrógeno con un grupo protector tal como Boc está protegido en el alcohol con un grupo protector típico tal como un t-butildifenilsilil éter, y el ácido resultante se hace reaccionar con una haloalquilcetona (tal como 12-a) en presencia de una base tal como hidróxido potásico, o como alternativa con un hidroxialquilcetona (tal como 12-b) en presencia de agentes de activación tales como N,N'-díciclohexicarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina, para dar cetoéster 13. Después, el grupo protector N de serina se retira en condiciones convencionales tales como TFA en el caso de un grupo protector de Boc seguido opcionalmente por neutralización con una base tal como carbonato potásico, y el intermedio 14 se reduce con un agente de reducción típico tal como triacetoxi borohidruro sódico, con o sin la ayuda de un agente de activación tal como TMSCl para proporcionar una amina 15. Después, la amina 15 se convierte en una sulfonamida 16 mediante la reacción con un haluro de sulfinilo, o como alternativa mediante la reacción con un haluro de sulfinilo seguido de oxidación con un agente de oxidación tal como mCPBA. Después, la parte éster de la sulfonamida 16 se abre y se reduce con un agente de reducción típico tal como borohidruro sódico con cloruro cálcico, y el diol resultante se cicla de nuevo para dar una morfolina 17 usando una diversidad de métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo usando trifenilfosfina y DEAD (procedimiento de tipo Mitsunobu), o cloruro de tosilo y piridina. Después, la morfolina 9 puede convertirse en compuestos de estructura B usando los procedimientos que se han descrito en el Método 2.

Método 4

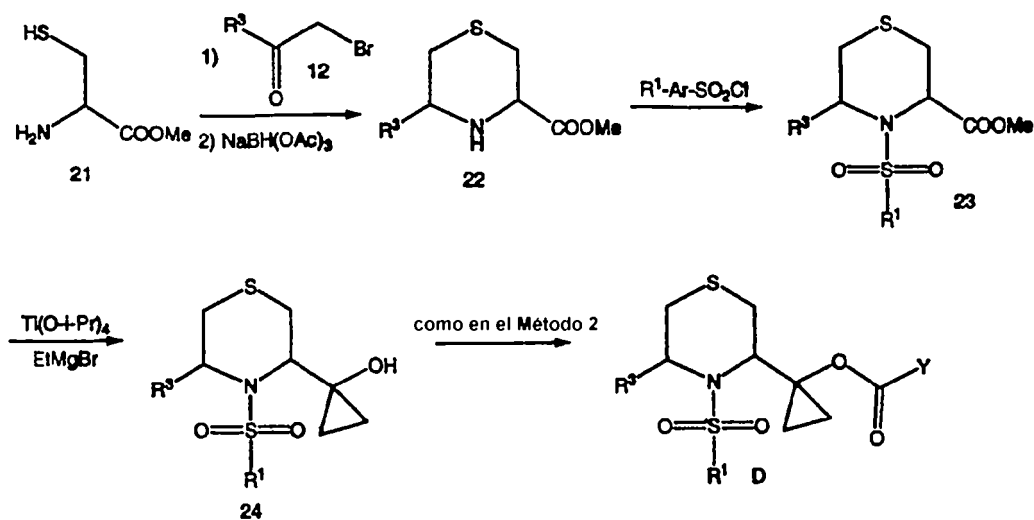
En el Método 4, se preparan compuestos de Fórmula I que tienen la estructura C.



El intermedio de alcohol protegido **17** se desprotege con un agente de desprotección típico tal como TBAF y después se oxida para dar un ácido **18** usando un procedimiento convencional tal como peryodato sódico y cloruro de rutenio. Después, el ácido se convierte en un éster tal como el éster metílico **19** usando un procedimiento de esterificación convencional tal como cloruro de tionilo y metanol. Después, el éster **19** se convierte en un ciclopropanol **20** usando procedimientos convencionales tales como la reacción de Kulinkovich usando condiciones tales como bromuro de etilmagnesio e isopropóxido de titanio IV. Finalmente, este alcohol **20** se convierte en compuestos de estructura **C** usando los procedimientos que se han descrito en el Método 2.

Método 5

En el Método 5, se preparan compuestos que tienen la estructura **D**.



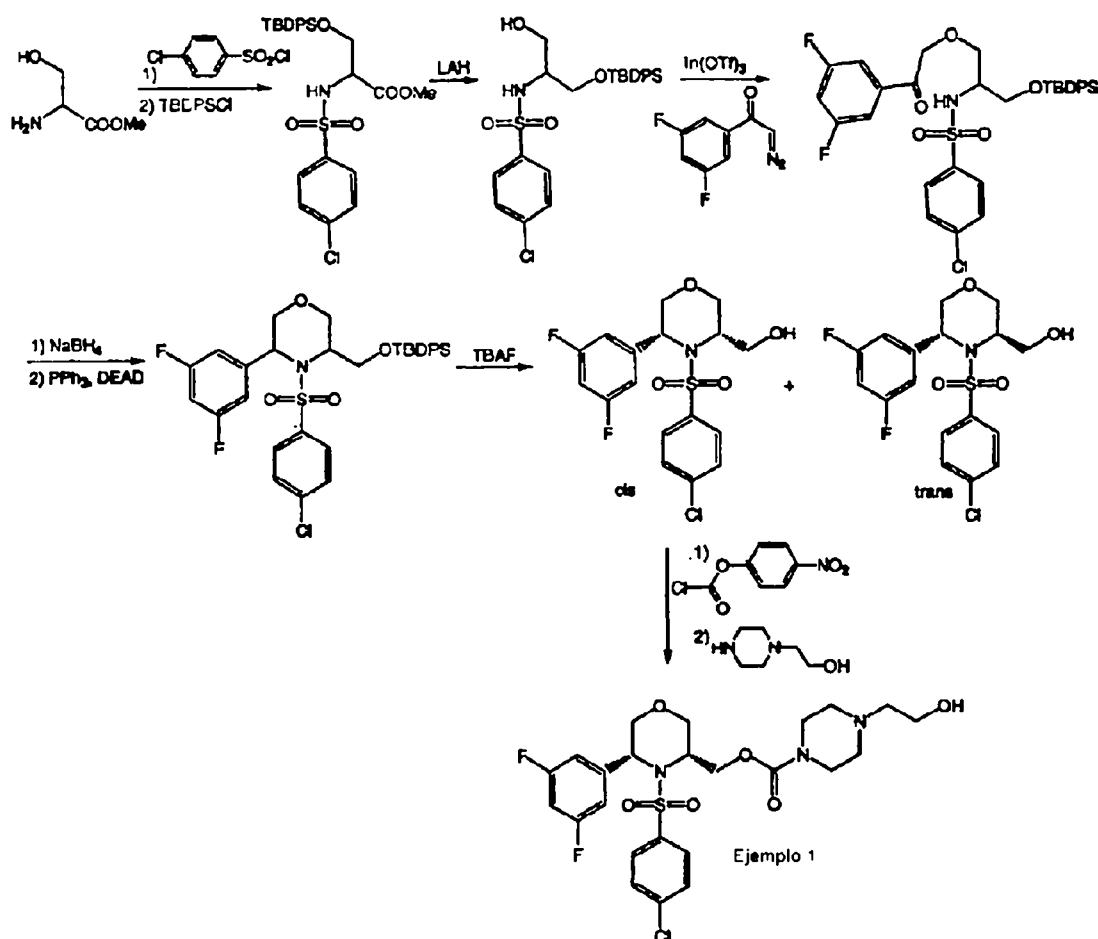
Un éster de cisteína tal como cisteína metil éster 21 se hace reaccionar con una halometilcetona tal como la bromocetona 12 en presencia de una base tal como hidróxido potásico y el intermedio de imina se reduce con un agente de reducción típico tal como triacetoxiborohidruro sódico para dar una tiomorfolina 22. Después, esta tiomorfolina 22 se convierte en una sulfonamida 23 por reacción con un haluro de sulfonilo y después la parte éster de la molécula se convierte en un ciclopropan alcohol 24 usando una reacción de Kulinkovich (Kulinkovich, O.G. Chem Review 100 (2000), 2789; incorporado en este documento como referencia en su totalidad). Finalmente, el alcohol 24 se convierte en los compuestos de estructura D usando los procedimientos que se han descrito en el Método 2.

Los compuestos quirales de esta invención pueden resolverse usando métodos conocidos, por ejemplo por cromatografía sobre una fase estacionaria quiral.

La invención que se describe en este documento se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. Serán evidentes para los expertos en la materia rutas mecánicas y estructuras análogas alternativas dentro del alcance de la invención.

Ejemplo 1

4-(4-Clorobencenosulfonil)-5-(3,5-difluoro-fenil)-morfolin-3-ilmetil éster del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carboxílico



Etapas 1

A una solución de clorhidrato de DL-serina metil éster (30 g, 0,19 mol) en agua (150 ml) a 0°C se le añadieron carbonato potásico (79 g, 0,57 mol) y después cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (44 g, 0,21 mol) en THF (150 ml)

ES 2 341 560 T3

y la reacción se dejó calentar a TA durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución al 5% de ácido cítrico y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 48,5 g (88%) de sulfonamida.

5

Etapa 2

Una solución del producto de sulfonamida de la Etapa 1 (10 g, 34,0 mmol), TBDPSCI (10,3 g, 37,4 mmol) e imidazol (2,8 g, 41 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se vertió en una mezcla de agua y salmuera (1:1), se extrajo con Et₂O, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 1:1 de hexanos/DCM con DCM) para obtener 16,0 g (89%) de sulfonamida O-protegida.

15

Etapa 3

A una solución del producto de sulfonamida O-protegida de la Etapa 2 (55,8 g, 0,10 mol) en THF (600 ml) se le añadió LAH 1 N en DCM (100 ml, 0,10 mol) a 0°C y la solución se dejó calentar a TA durante 1 h. La mezcla se inactivó con exceso de EtOAc y NaOH 0,5 N, se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite, después se extrajo con EtOAc y DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 100:0 a 70:30 de DCM/EtOAc) para dar 39,5 g (75%) de alcohol.

25

Etapa 4

A una solución del producto de alcohol de la Etapa 3 (28,8 g, 0,057 mol) en DCM (200 ml) se le añadió 2-diazo-1-(3,5-difluorofenil)-etanona (9,6 g, 0,052 mol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos. Después, se añadió en cuatro porciones iguales triflato de indio (III) (5,7 g, 0,012 mol) cada hora durante 4 h y la mezcla se agitó a TA durante una noche. A la reacción se le añadió de nuevo en cuatro porciones más cantidad de triflato de indio (III) (1,4 g, 0,0028 mol), como antes, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 100:0 a 1:1 de hexanos/EtOAc) para proporcionar 4,0 g del producto de cetona así como 23,5 g del material de partida de alcohol recuperado (de la Etapa 3). Después, este alcohol (23,5 g) se sometió a las mismas condiciones que se han descrito anteriormente para proporcionar 3,30 g más del producto de cetona así como 18,5 g de material de partida del alcohol recuperado de la Etapa 3. Finalmente, este alcohol (18,5 g) se sometió a las mismas condiciones que se han descrito anteriormente para proporcionar 2,60 g más del producto de cetona así como 14,8 g del alcohol de material de partida recuperado de la Etapa 3 (51% de recuperación). Se obtuvieron 9,90 g (26%) del producto de cetona combinado.

40

Etapa 5

A una solución del producto de cetona de la Etapa 4 (12,2 g, 18,5 mmol) en MeOH (150 ml) a 0°C se le añadió borohidruro sódico (700 mg, 18,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con salmuera semisaturada, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 100:0 a 40:60 de DCM/EtOAc) para dar 8,0 g (67%) de alcohol.

50

Etapa 6

A una solución del producto de alcohol de la Etapa 5 (9,5 g, 14,4 mmol) y trifenilfosfina (5,7 g, 21,7 mmol) en THF (90 ml) se le añadió DEAD (3,4 ml, 21,7 mmol), la mezcla se agitó a TA durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc) para dar 6,0 g (65%) de morfolina O-protegida.

55

Etapa 7

A una solución del producto de morfolina O-protegido de la Etapa 6 (9,5 g, 14,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió TBAF 1 N en THF (9,3 ml, 9,3 mmol) y la reacción se agitó 1 h a TA. Después, se concentró, se diluyó con DCM y NaHCO₃ al 50% y después se extrajo con DCM y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de DCM/EtOAc) para producir, en orden de elución, 1,5 g (41%) de cis-morfolina alcohol, seguido de 1,5 g (41%) de trans-morfolina alcohol.

ES 2 341 560 T3

Etapa 8

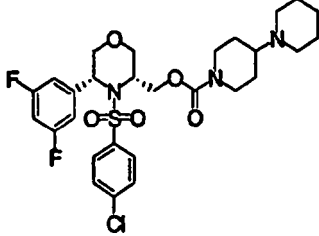
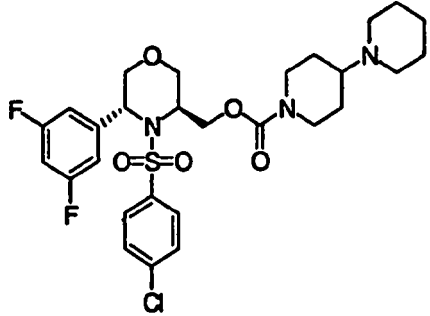
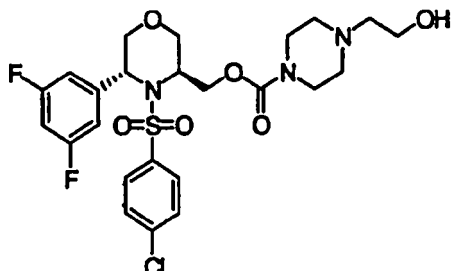
A una solución del producto de cis-morfolina alcohol de la Etapa 7 (52 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo/THF (1/1 ml) se le añadieron piridina (50 μ l) y después cloroforniato de 4-nitrofenilo (40 mg, 0,2 mmol) y la reacción se calentó a 65°C durante una noche. La mezcla se concentró y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexanos/DCM) para proporcionar 61 mg de carbonato de nitrofenilo.

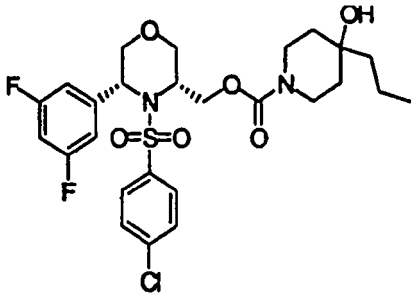
Etapa 9

A una solución del producto de nitrofenilcarbonato de la Etapa 8 (19 mg, 0,033 mmol) en DCE (1 ml) se le añadió N-(2-hidroxietil)piperazina (100 mg) y la reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla final se diluyó con DCM y NaOH 0,5 N, se extrajo con EtOAc y DCM, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y el residuo se purificó por gel de sílice preparativo (eluyendo con 9:1 de DCM/MeOH) seguido de tratamiento con HCl 1 N en Et₂O para obtener 20,2 mg del producto, es decir, el Ejemplo 1, en forma de una sal clorhidrato. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,40-3,75 (m, 10H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,40-2,65 (m, 5H); HRMS (MH⁺) = 560,1434.

Siguiendo los procedimientos similares a los del Ejemplo 1 y usando cis-morfolina alcohol o trans-morfolina alcohol, es decir, los productos de la Etapa 7, se prepararon los compuestos de la Tabla 2:

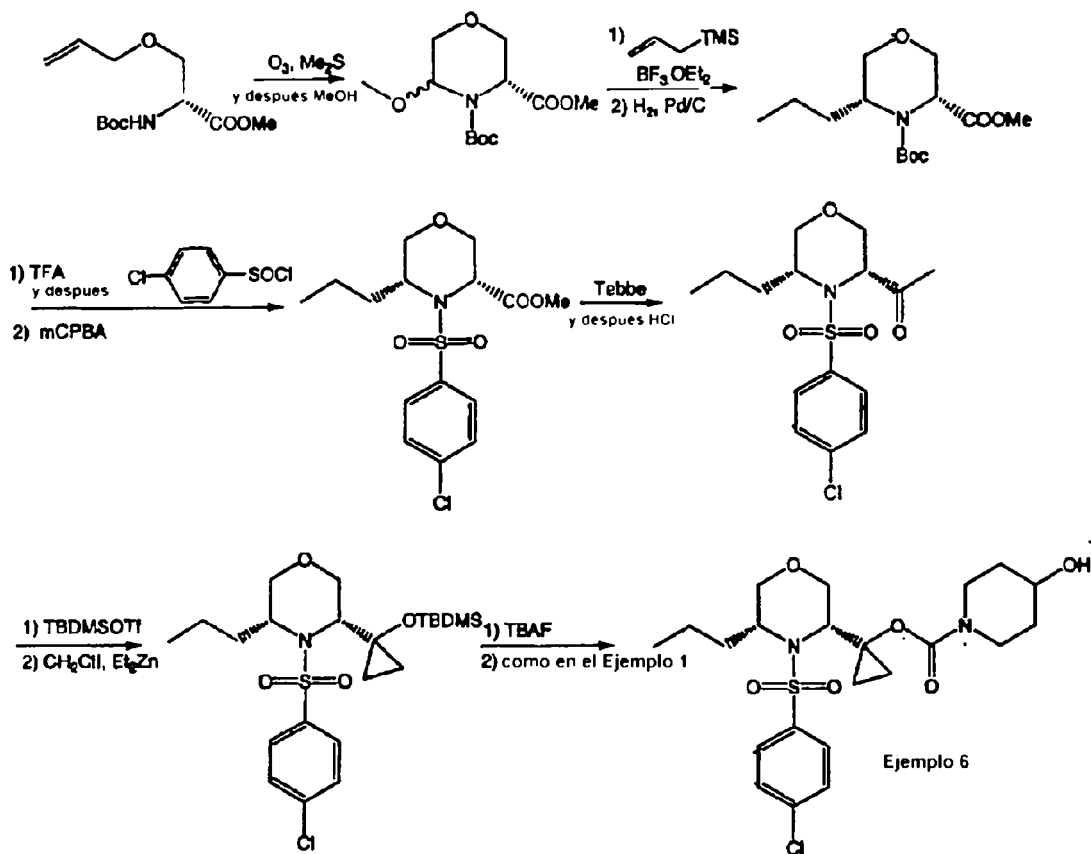
TABLA 2

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 2 |  | 598,1; 3,73 |
| 3 |  | 598,1; 3,77 |
| 4 |  | 560,1; 3,44 |

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 5 |  | 573,1; 4,51 |

Ejemplo 6

1-[4-(4-Clorobencenosulfonil)-5-propil-morfolina-3-il]-ciclopropil éster del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico



Se preparó 3-metil éster de 4-terc-butil éster del ácido 5-metoxi-morfolina-3,4-dicarboxílico (producto de la Etapa 1) de acuerdo con los procedimientos que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 2003236296 y 2004014753 que se incorporan en este documento como referencia.

ES 2 341 560 T3

Etapa 1

Una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-alil-D-serina metil éster (9,55 g, 36,8 mmol) en DCM (100 ml) y MeOH (50 ml) se enfrió a -78°C y se trató con ozono hasta que se mantuvo el color verdoso. Después, la solución se purgó con gas nitrógeno, se trató con dimetilsulfuro (11,2 ml) y se dejó calentar a TA durante una noche. Después de la concentración, el producto en bruto se recogió en MeOH (120 ml), se trató con ácido p-toluenosulfónico (150 mg) durante 4 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 90:10 a 50:50 de hexanos/EtOAc) para producir 5,02 g (50%) de aminor.

Etapa 2

A una solución del producto de amina de la Etapa 1 (5,02 g, 18,2 mmol) en DCM (80 ml) a -78°C se le añadieron sucesivamente aliltrimetilsilano (6,00 ml, 37,8 mmol) y después dietílicoato del éter de trifluoruro de boro (560 µl) y la reacción se agitó durante 1 h a -78°C. Después, la solución se inactivó en agua, se extrajo dos veces con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 90:10 a 60:40 de hexanos/EtOAc) para dar 3,16 g (61%) de producto de alilo.

Etapa 3

Una solución del producto de alilo de la Etapa 2 (3,00 g, 10,5 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (300 mg) en EtOAc (10 ml) y MeOH (10 ml) se hidrogenó a 1 atm durante 6 h, se filtró sobre Celite y se concentró para producir 3,02 g (100%) de producto de n-propilo.

Etapa 4

Una solución del producto de n-propilo de la Etapa 3 (1,96 g, 6,82 mmol) en DCM (15 ml) y TFA (5 ml) se agitó a TA durante 2 h y después se concentró. El residuo se recogió en DCM y NaOH 0,1 N enfriado con hielo, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se recogió en DCM (20 ml), se trató con trietilamina (2,00 ml, 14,3 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (2,07 g, 10,6 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Después, se diluyó con agua y se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 95:5 a 40:60 de hexanos/EtOAc) para dar 712 mg del isómero de sulfonamida A y 434 mg del isómero B (rendimiento total del 49%).

Etapa 5

Una solución de sulfonamida de los productos de los isómeros A y B de la Etapa 4 (1,15 g, 3,33 mmol) en DCM (20 ml) se trató con mCPBA (1,20 g, 6,96 mmol) y la reacción se agitó a TA durante una noche. Después, la solución se vertió en carbonato sódico al 5% y se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 90:10 a 50:50 de hexanos/EtOAc) para dar 1,08 g (89%) de éster de sulfonamida.

Etapa 6

A una solución del producto de éster de sulfonamida de la Etapa 5 (653 mg, 1,80 mmol) en THF (22 ml) a 0°C se le añadió lentamente una solución 1 N en tolueno de reactivo de Tebbe (Aldrich) (14,5 ml) seguido, 10 min más tarde, de piridina (1,20 ml, 14,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con EtOAc y se vertió lentamente sobre hielo. Después, se añadieron Celite y salmuera y la suspensión resultante se agitó 30 min a TA. Después, la suspensión se filtró sobre Celite, se aclaró con EtOAc/MeOH (9:1) y salmuera, después se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 75:25 a 0:100 de hexanos/DCM) para dar 352 mg de un intermedio de enol éter. Este enol éter (352 mg) se recogió en THF (10 ml) y se trató con HCl 1N (10 ml) a TA durante 2 h. Después, el producto en bruto se diluyó con agua, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 335 mg (54%) de cetona.

Etapa 7

A una solución del producto de cetona de la Etapa 6 (345 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (310 µl, 0,22 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C se le añadió lentamente triflato de t-butildimetilsililo (250 µl, 1,10 mmol) y la reacción se dejó calentar a TA durante una noche. La mezcla final se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida

ES 2 341 560 T3

sobre gel de sílice (eluyendo con 7:3 de hexanos/DCM con DCM) para proporcionar 417 mg (91%) de enol silil éter.

Etapa 8

A una solución de dietilcinc 1 N en hexanos (6,4 ml, 6,4 mmol) en DCM (12 ml) a 0°C se le añadió lentamente cloroyodometano (465 μ l, 6,4 mmol) seguido, 10 min más tarde, del producto de enol silil éter de la Etapa 7 (417 mg, 0,91 mmol) en DCM (12 ml). La solución se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 3 h. Después, se vertió en una solución al 20% de cloruro de amonio, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 417 mg (97%) de ciclopropanol O-protégido.

Etapa 9

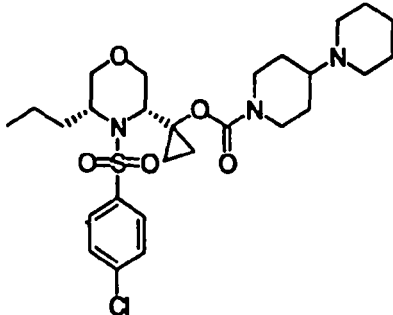
Una solución del producto de ciclopropanol O-protégido de la Etapa 8 (417 mg, 0,68 mmol) y TBAF 1 N (2,0 ml, 2,0 mmol) en THF (4 ml) se agitó a TA durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 85:15 a 0:100 de hexanos/EtOAc) para dar 257 mg (81%) de ciclopropanol.

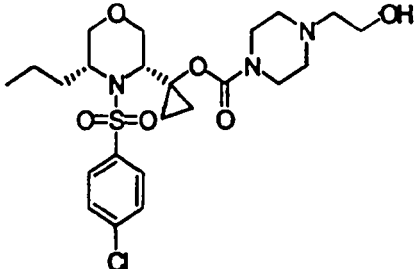
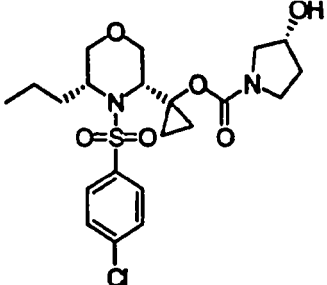
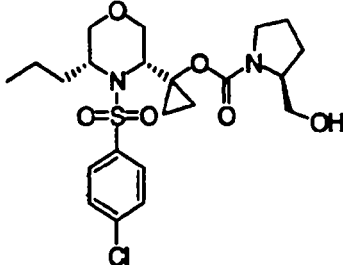
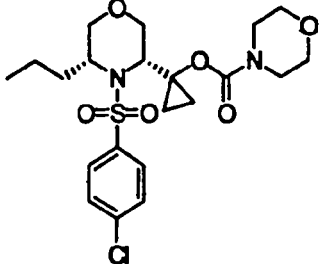
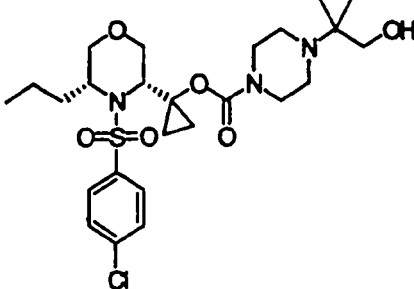
Etapa 10

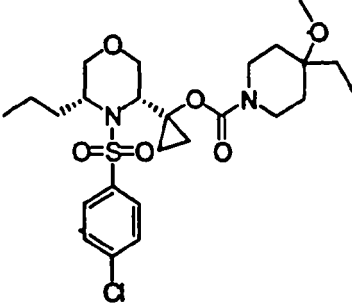
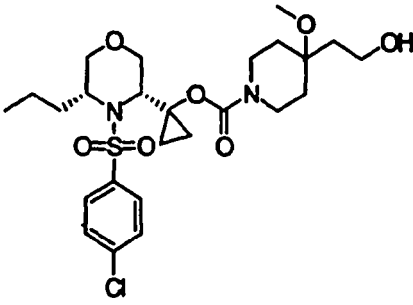
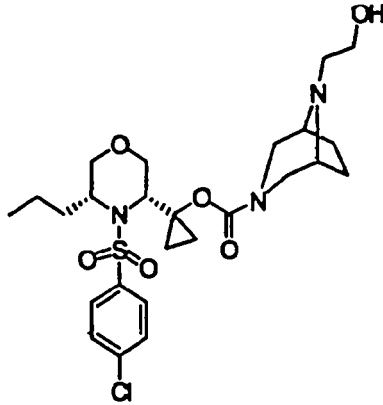
El producto de ciclopropanol de la Etapa 9 se sometió a condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 1, Etapas 8 y 9, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de N-(2-hidroxietil)piperazina en la última etapa, para dar el producto deseado, es decir, el Ejemplo 6. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,65-4,10 (m, 3H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 1,40-2,20 (m, 9H), 1,20-1,40 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H); HRMS (MH⁺) = 487,1658.

Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 6:

TABLA 3

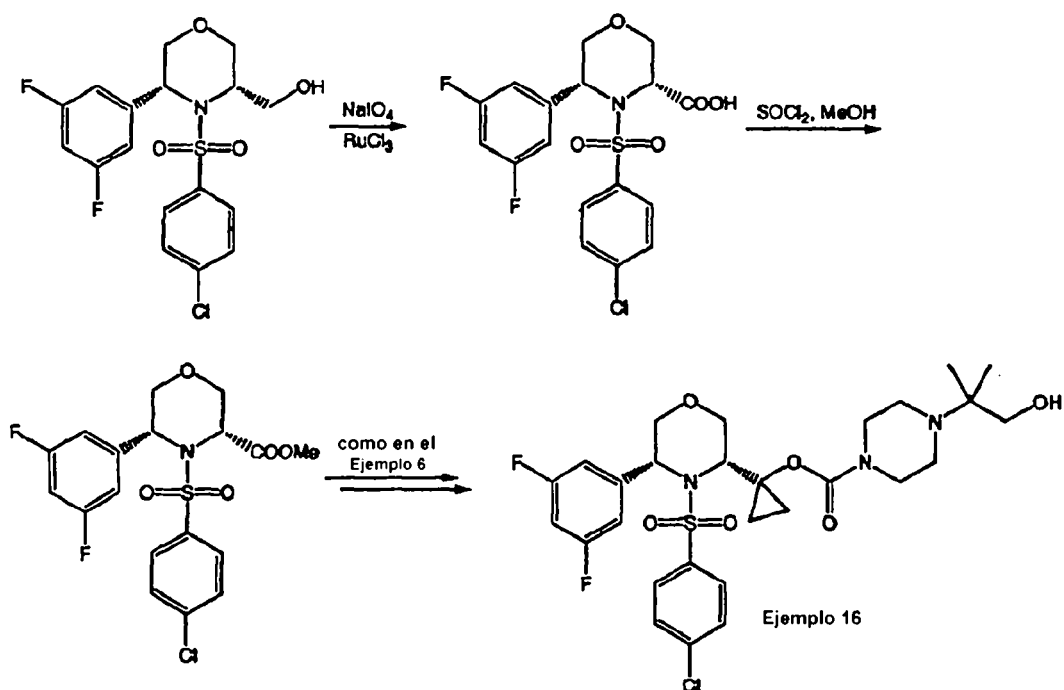
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 7 |  | 554,3; 3,37 |

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺): tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 8 |  | 516.3; 2.95 |
| 9 |  | 473.3; 3.69 |
| 10 |  | 487.3; 4.12 |
| 11 |  | 473.3; 4.29 |
| 12 |  | 544.3; 3.12 |

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M^+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 13 |  | 529,3; 5,18 |
| 14 |  | 545,3; 3,88 |
| 15 |  | 542,1; 3,06 |

Ejemplo 16

1-[4-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-(3,5-difluoro-fenil)-morfolin-3-il]-ciclopropil éster del ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperazina-1-carboxílico



Etapa 1

A una solución del producto de cis-morfolina alcohol del Ejemplo 1, Etapa 7 (520 mg, 1,3 mmol) en EtOAc (4 ml), acetonitrilo (4 ml) y agua (8 ml), se le añadieron peryodato sódico (770 mg, 3,6 mmol) y después cloruro de rutenio (III) hidrato (50 mg) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 580 mg del ácido en bruto.

Etapa 2

A una solución del ácido en bruto de la Etapa 1 (477 mg, 1,15 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,25 ml, 3,5 mmol) y después la reacción se calentó a 60°C durante 2 h. Después, la mezcla se concentró, se neutralizó con bicarbonato sódico saturado, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 453 mg (92%) de éster.

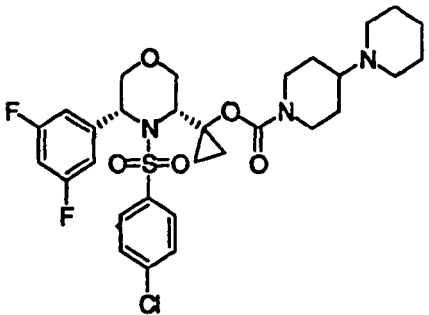
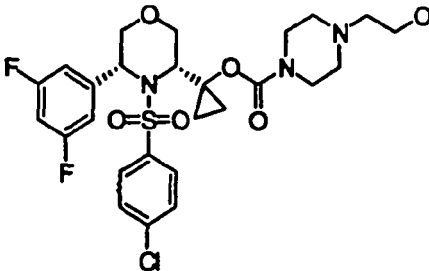
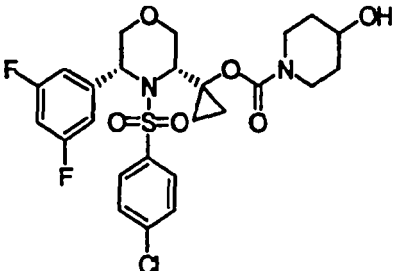
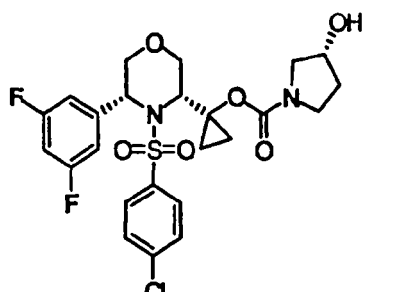
Etapa 3

El producto de éster de la Etapa 2 se sometió a condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 6, Etapas 6 a 10, usando 2-metil-2-piperazina-1-il-propan-1-ol en lugar de N-(2-hidroxietil)piperazina en la última etapa, para dar el producto deseado, es decir, el Ejemplo 16. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,20-3,70 (m, 4H), 2,95-3,15 (m, 2H), 2,40-2,80 (m, 2H), 1,40-1,80 (m, 6H), 1,08 (s, 6H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), -0,10 (m, 1H); HRMS (MH^+) = 614,1892.

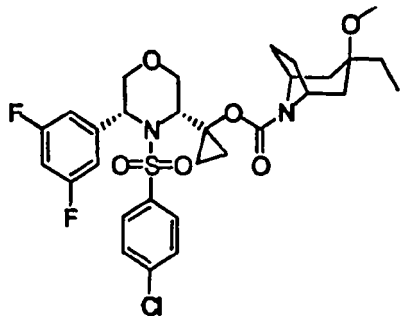
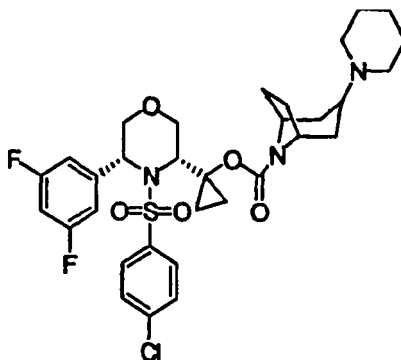
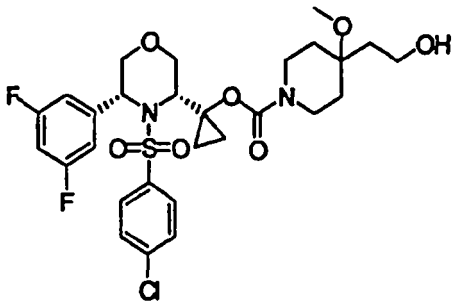
ES 2 341 560 T3

Los compuestos en la Tabla 4 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 16:

TABLA 4

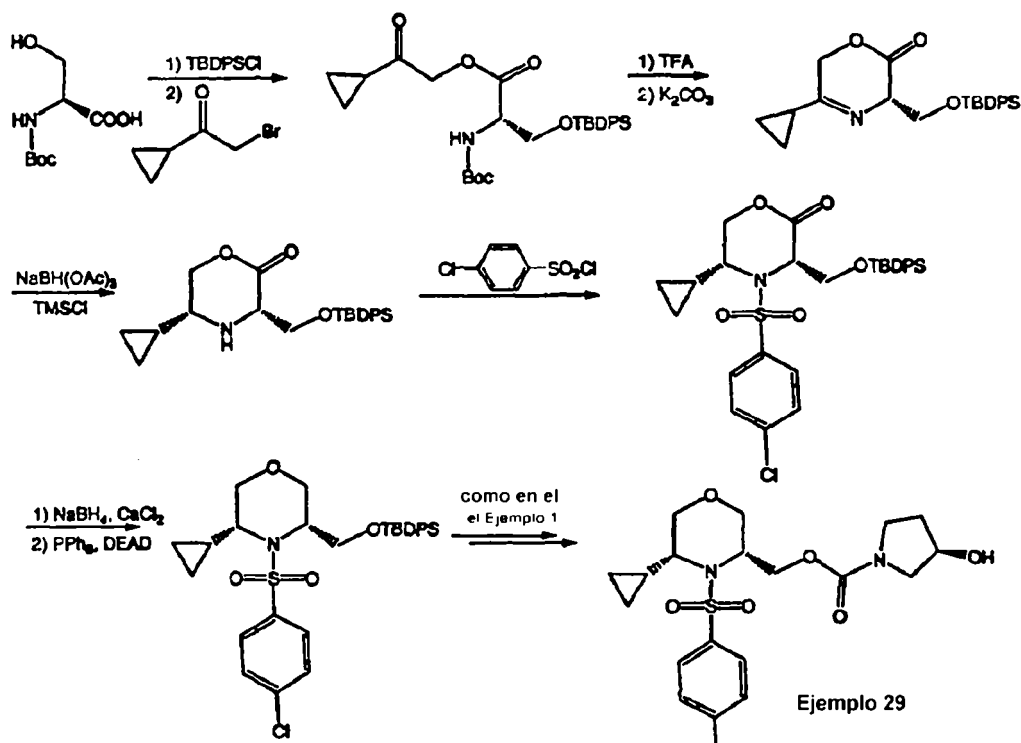
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺): tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 17 |  | 624.1; 3.84 |
| 18 |  | 586.1; 3.42 |
| 19 |  | 557.1; 4.25 |
| 20 |  | 543.1; 4.15 |

[illegible]

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M^+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 26 |  | 625,1; 5,76 |
| 27 |  | 650,2; 4,02 |
| 28 |  | 583,3; 4,00 |

Ejemplo 29

4-(4-Clorobencenosulfonil)-5-ciclopropil-morfolin-3-il metil éster del ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico



Ejemplo 29

Etapa 1

A una solución de Boc-L-serina (12,95 g, 63,1 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió trietilamina (19,7 ml, 140 mmol) seguido de TBDPSCl (16,7 ml, 65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. Después, la mezcla se trató con ácido cítrico al 5% enfriado con hielo, se extrajo con DCM, EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 28,0 g (100%) de serina O-protégida.

Etapa 2

A una solución del producto de serina O-protégida de la Etapa 1 (18,71 g, 42,2 mmol) en MeOH (100 ml) y DCM (30 ml) se le añadió lentamente hidróxido potásico (2,37 g, 42,2 mmol) en MeOH (100 ml) y después la mezcla de reacción se concentró. El sólido resultante y yoduro potásico (700 mg, 4,2 mmol) se recogió en DMF (70 ml) y se añadió lentamente una solución de 2-bromo-1-ciclopropil-etanona (6,88 g, 42,2 mmol) en DMF (30 ml). La reacción se agitó a TA durante 2 días. Después, se concentró, se diluyó con DCM, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 85:15 a 50:50 de hexanos/EtOAc) para proporcionar 22,3 g (100%) de cetona.

Etapa 3

Una solución del producto de cetona de la Etapa 2 (22,3 g, 42,2 mmol) se agitó en TFA (30 ml) y DCM (100 ml) durante 2 h y se concentró. El residuo resultante se recogió en DCM (250 ml), se añadió carbonato potásico en exceso y la reacción se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla se filtró sobre Celite y se concentró para proporcionar 16,7 g (97%) de imina.

Etapa 4

A una mezcla del producto de imina de la Etapa 3 (16,7 g, 41,0 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (12,2 g, 57,5 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 0°C se le añadió lentamente TMSCl (5,6 ml, 44,0 mmol), después la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite, se concentró, el residuo se recogió en una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc y DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 16,3 g (97%) de amina.

ES 2 341 560 T3

Etapla 5

A una mezcla del producto de amina de la Etapa 4 (18,07 g, 44,1 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (11,60 g, 55 mmol), la reacción se agitó a TA durante 6 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 90:10 a 70:30 de hexanos/EtOAc) para proporcionar 19,50 g (76%) de sulfonamida.

Etapla 6

A una solución del producto de sulfonamida de la Etapa 5 (4,50 g, 7,7 mmol) y cloruro de calcio (5,10 g, 46,2 mmol) en THF (45 ml) y EtOH (65 ml) se le añadió en una porción borohidruro sódico (0,87 g, 23,1 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 20 min y después se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla final se diluyó con EtOAc, se trató con una solución acuosa enfriada con hielo al 5% de ácido cítrico, se extrajo con EtOAc y DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 98:2 de hexanos/EtOAc con AcOEt) para producir 3,21 g (71%) de diol.

Etapla 7

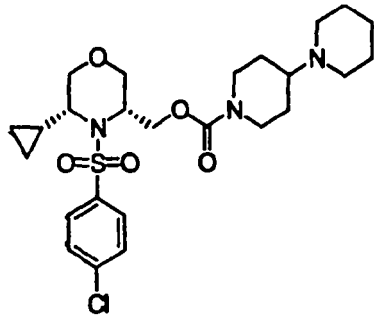
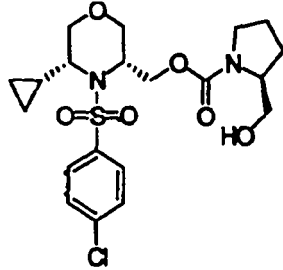
A una solución del producto de diol de la Etapa 6 (1,68 g, 2,86 mmol) y trifenilfosfina (1,57 g, 6,00 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió DEAD (1,05 g, 6,00 mmol) y la solución se agitó durante una noche a TA. Después, la mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 75:25 a 0:100 de hexanos/DCM) para proporcionar 1,03 g (63%) del alcohol protegido con morfolina.

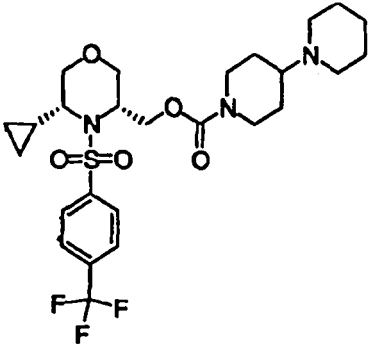
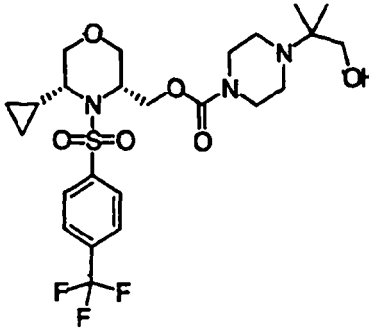
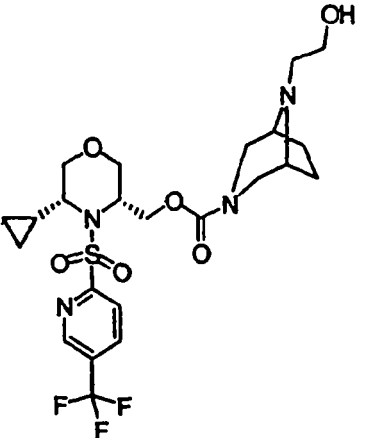
Etapla 8

El producto de alcohol protegido con morfolia de la Etapa 7 se sometió a condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7 a Etapa 9, usando (R)-3-hidroxipirrolidina en lugar de N-(2-hidroxietil)piperazina en la última etapa, para producir el producto deseado, es decir, el Ejemplo 28. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,40-4,55 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,70-3,85 (m, 2H), 3,40-3,70 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 0,60-0,75 (m, 3H), 0,36 (m, 1H). LCMS (MH⁺) = 445,2, pureza al >99%.

Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon siguiendo los procedimientos similares a los del Ejemplo 29:

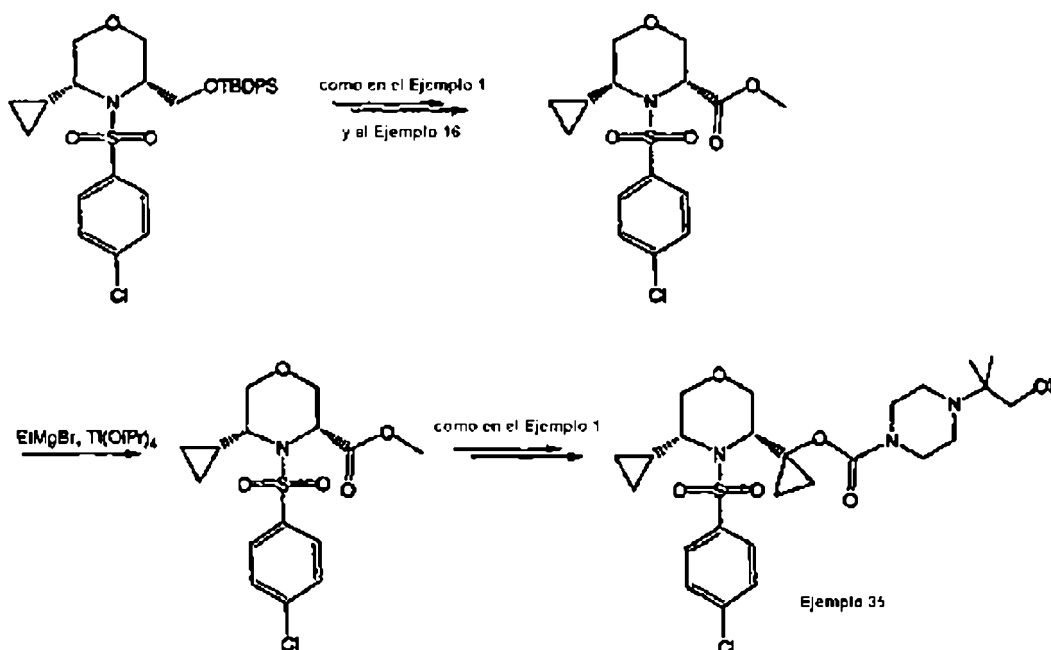
TABLA 5

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺): tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 30 |  | 526.3; 2.88 |
| 31 |  | 459.3; 3.70 |

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M^+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 32 |  | 560,1; 3,27 |
| 33 |  | 549,6; 3,04 |
| 34 |  | 549,3; 2,86 |

Ejemplo 35

1-[4-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-ciclopropil-morfolin-3-il]-ciclopropil éster del ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperazina-1-carboxílico



Etapa 1

El producto de alcohol protegido con morfolina del Ejemplo 29, Etapa 7 se desprotegió siguiendo condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7 y el alcohol resultante se sometió a condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 16, Etapas 1 a 2, para dar un éster.

Etapa 2

A una solución del producto de éster de la Etapa 1 (1,90 g, 5,3 mmol) en THF (100 ml) se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (1,50 g, 5,3 mmol) y la solución se enfrió a 0°C. Después, se añadió bromuro de etilmagnesio 3 N en éter (9,0 ml, 26,5 mmol) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 1 h y la reacción se agitó durante 30 min más a esta temperatura. La mezcla final se diluyó con EtOAc, se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc y DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 95:5 de hexanos/EtOAc con AcOEt) para dar 1,16 g (61%) de morfolina ciclopropanol.

Etapa 3

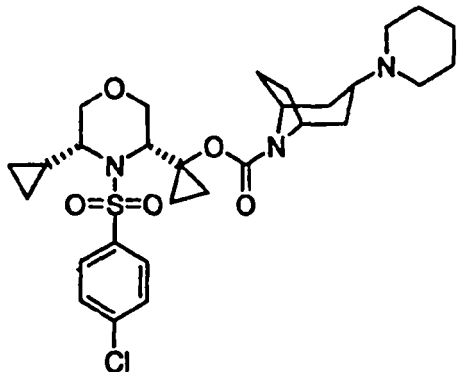
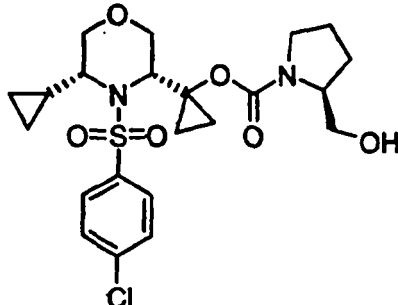
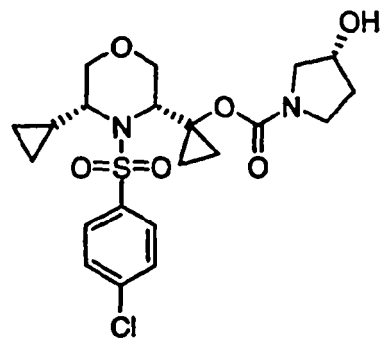
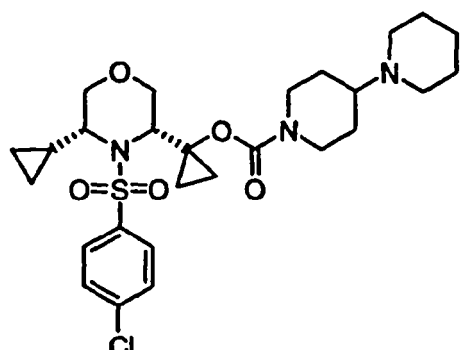
El producto de morfolina ciclopropanol de la Etapa 2 se sometió a condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 1, Etapas 8 y 9, usando 2-metil-2-piperazin-1-il-propan-1-ol en lugar de N-(2-hidroxietil)piperazina en la última etapa, para dar el producto deseado, es decir, Ejemplo 35. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 3H), 3,30-3,50 (m, 4H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,45-2,85 (m, 5H), 1,60-1,85 (m, 3H), 1,38 (m, 1H), 0,90-1,25 (m, 3H), 1,05 (s, 6H), 0,88 (m, 1H), 0,55-0,70 (m, 2H), 0,30 (m, 1H); HRMS (MH⁺) = 542,2079.

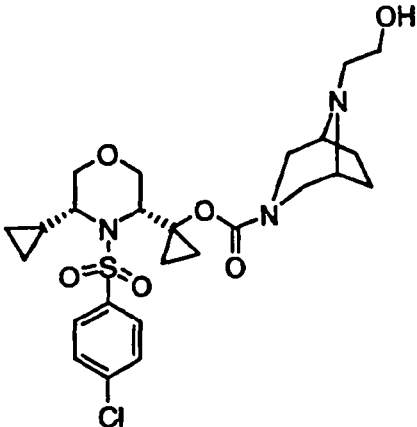
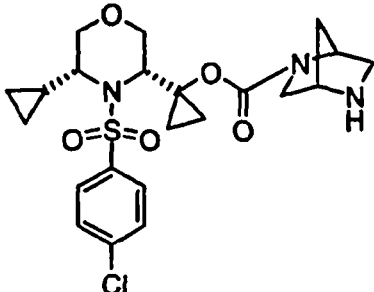
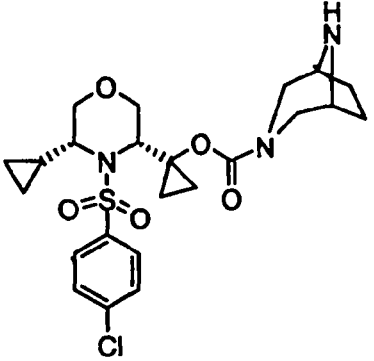
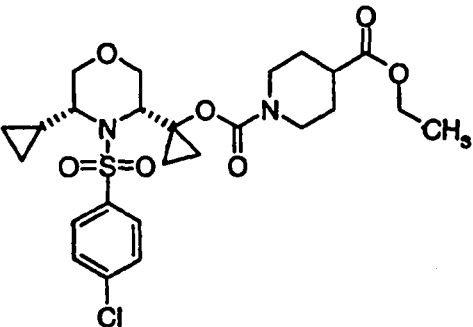
ES 2 341 560 T3

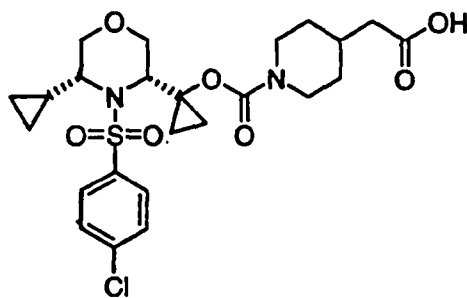
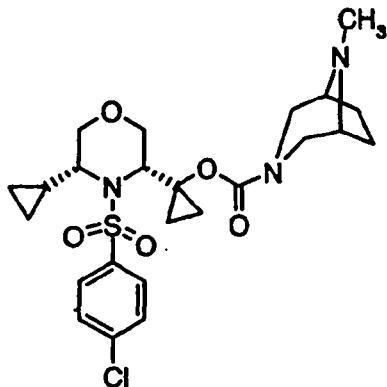
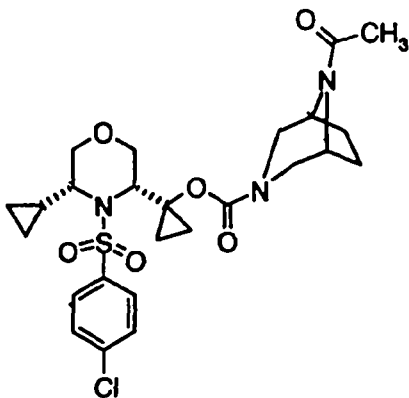
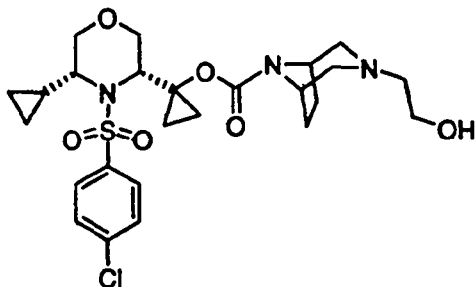
Los compuestos en la Tabla 6 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 35:

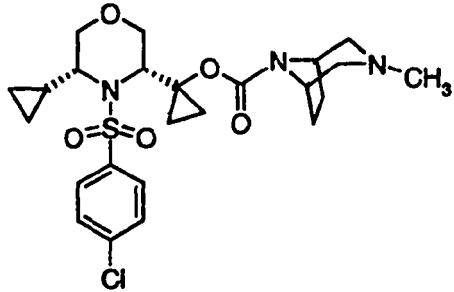
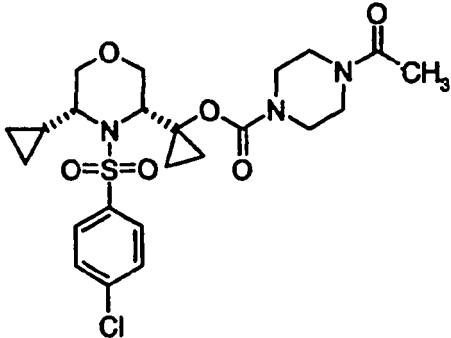
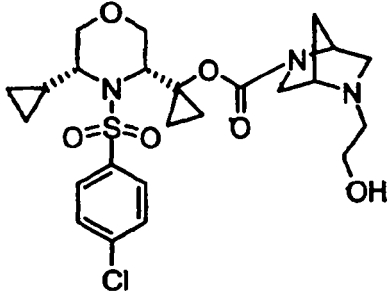
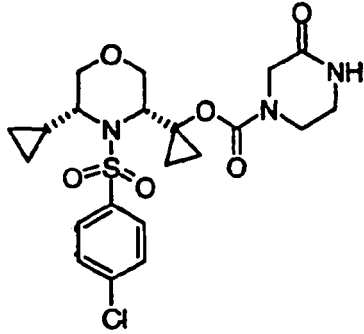
TABLA 6

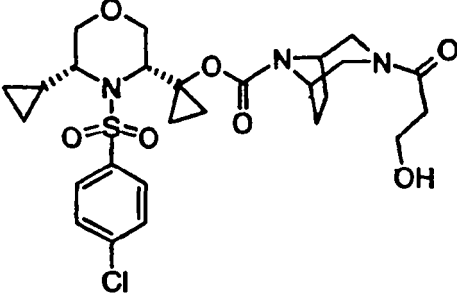
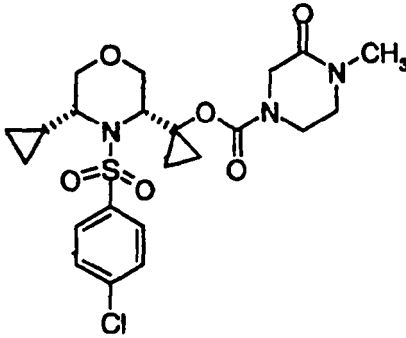
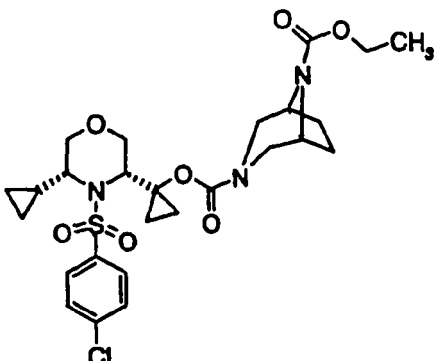
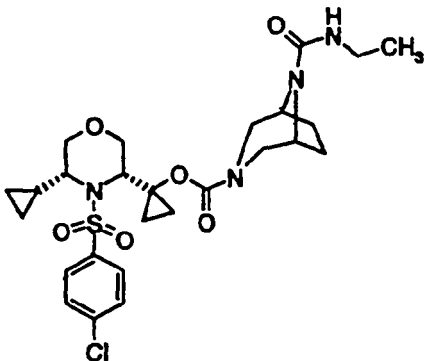
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|-----------|--|
| 36 | | 513,1; 3,85 |
| 37 | | 528,1; 2,95 |
| 38 | | 539,1; 3,88 |

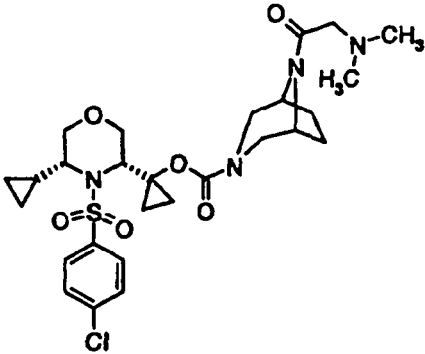
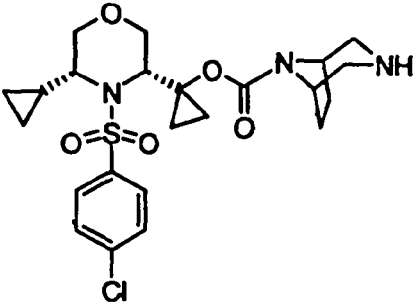
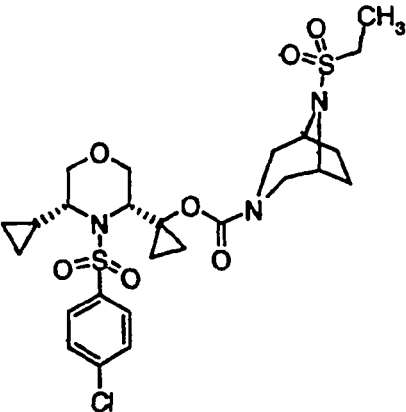
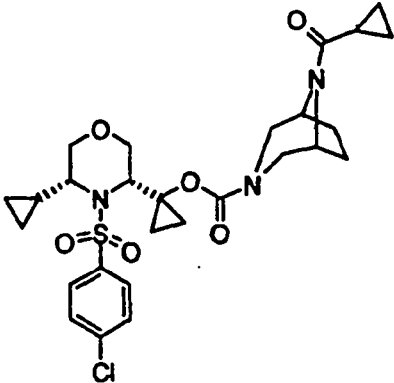
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 39 |  | 578,1; 3,43 |
| 40 |  | 485,1; 3,64 |
| 41 |  | 471,1; 3,36 |
| 42 |  | 552,1; 3,30 |

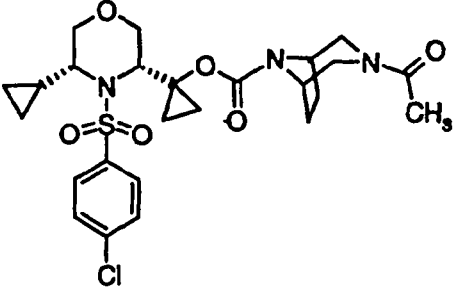
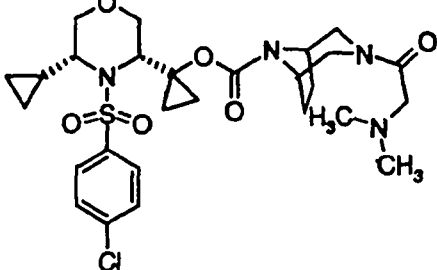
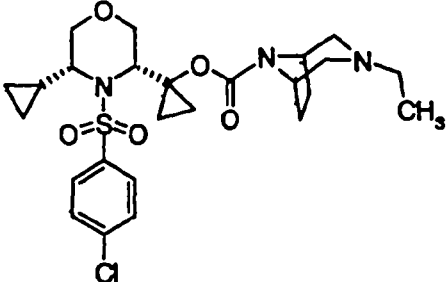
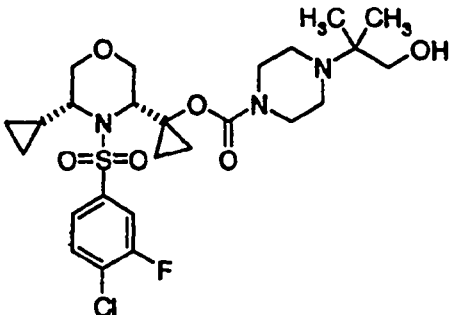
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 43 |  | 540,1; 2,97 |
| 44 |  | 482,1; 2,89 |
| 45 |  | 496,3; 2,95 |
| 46 |  | 541,3; 4,77 |

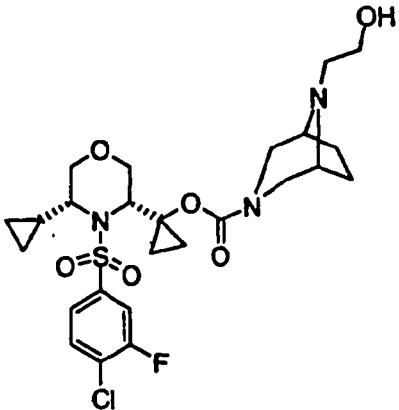
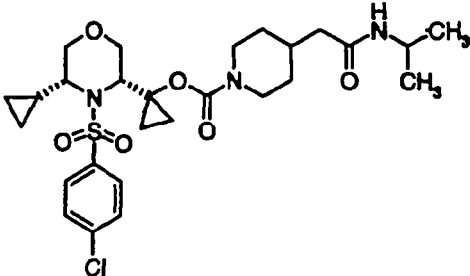
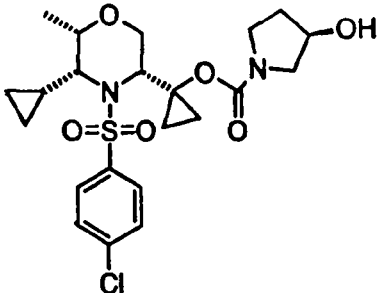
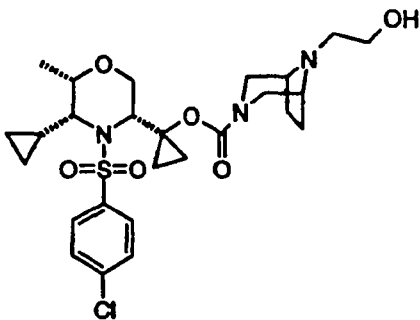
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 47 |  | 527,3; 3,89 |
| 48 |  | 510,1; 3,21 |
| 49 |  | 538,1; 3,91 |
| 50 |  | 540,1; 3,10 |

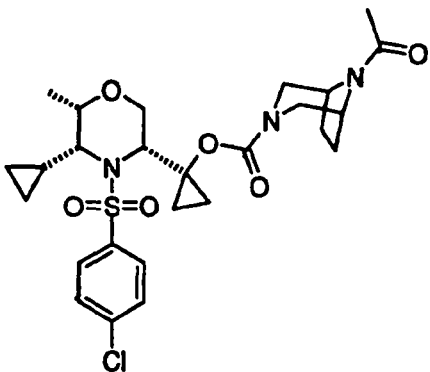
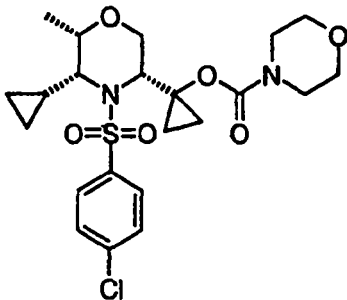
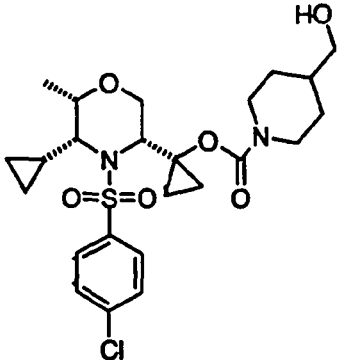
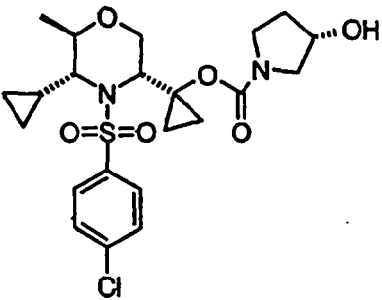
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 51 |  | 510,1; 3,15 |
| 52 |  | 512,1; 3,84 |
| 53 |  | 526,1; 2,99 |
| 54 |  | 484,3; 3,28 |

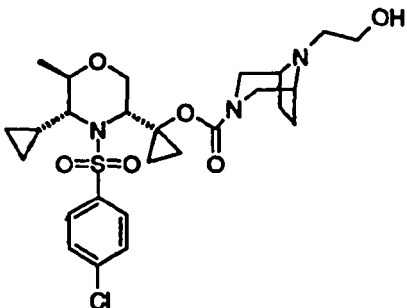
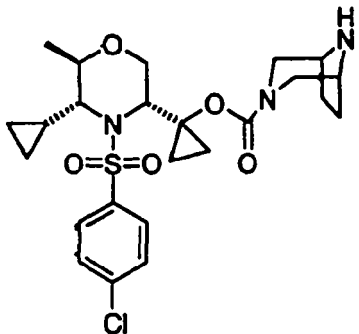
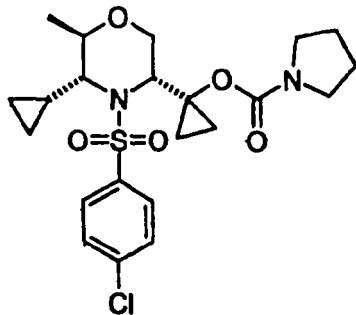
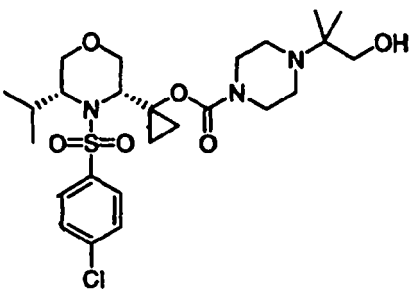
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 55 |  | 568.3; 3.42 |
| 56 |  | 498.1; 3.81 |
| 57 |  | 568.3; 4.69 |
| 58 |  | 588.3; 4.41 |

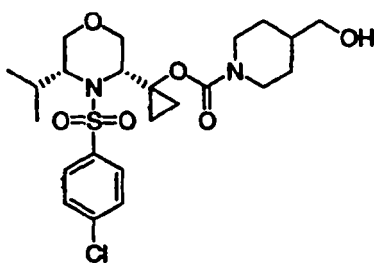
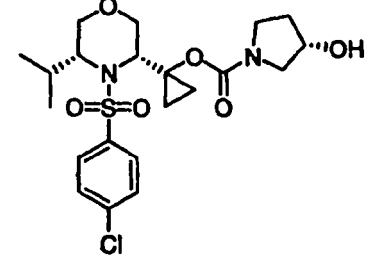
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 59 |  | 581,3; 3,06 |
| 60 |  | 496,3; 3,00 |
| 61 |  | 588,3; 4,41 |
| 62 |  | 564,3; 4,17 |

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 63 |  | 538,1; 4,29 |
| 64 |  | 581,3; 3,43 |
| 65 |  | 524,3; 3,39 |
| 66 |  | 560,3; 3,15 |

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 67 |  | 558,3; 3,09 |
| 68 |  | 568,3; 4,20 |
| 69 |  | 485,1; 4,13 |
| 70 |  | 554,1; 3,01 |

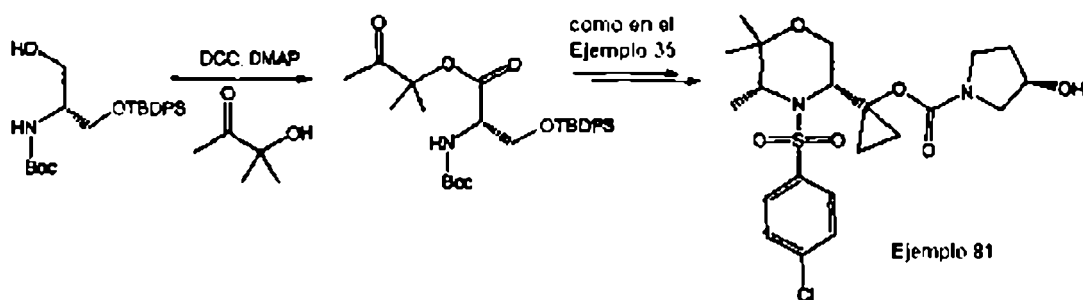
| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 71 |  | 552,3; 4,01 |
| 72 |  | 485,3; 4,57 |
| 73 |  | 513,3; 4,35 |
| 74 |  | 485,1; 4,02 |

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 75 |  | 554,1; 2,95 |
| 76 |  | 510,1; 3,17 |
| 77 |  | 469,3; 4,94 |
| 78 |  | 544,1; 2,93 |

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|--|
| 79 |  | 501,3; 4,12 |
| 80 |  | 473,3; 3,85 |

Ejemplo 81

1-[4-(4-Clorobencenosulfonil)-5,6,6-trimetil-morfolin-3-il]-ciclopropil éster del ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico



Etapa 1

Una solución del producto de L-serina O-protégida del Ejemplo 29, Etapa 1 (37,8 g, 85,2 mmol), 3-hidroxi-3-metil-2-butanona (9,05 ml, 86 mmol), DCC (17,8 g, 86 mmol) y DMAP (10,5 g, 86 mmol) en DCM (200 ml) se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó y se concentró. El residuo se filtró con un disco sinterizado y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 95:5 a 80:20 de Hexanos/EtOAc) para dar 29,95 g (67%) de cetona.

Etapa 2

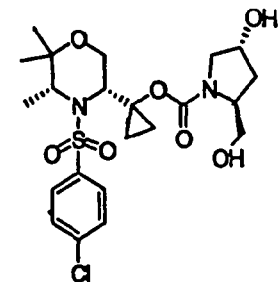
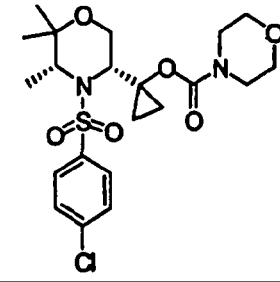
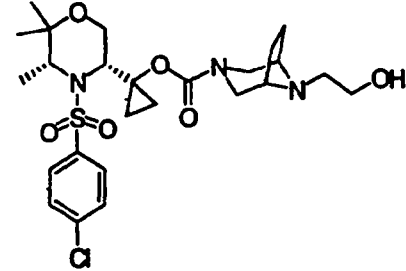
El producto de cetona de la Etapa 1 se sometió a condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 29, Etapas 3 a 7, y el alcohol de morfolina protegido resultante se sometió a condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 35, Etapas 1 a 3, usando (R)-3-hidroxipirrolidina en la última etapa, para dar el producto deseado, es

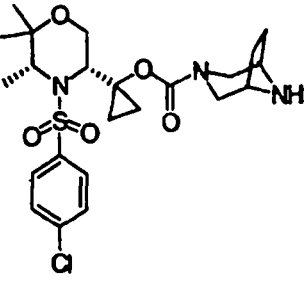
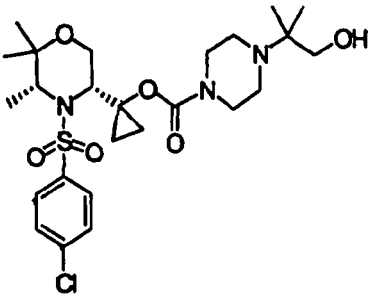
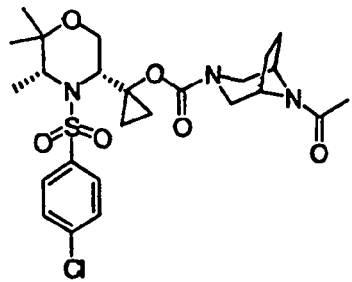
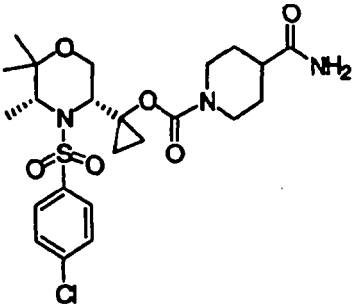
ES 2 341 560 T3

decir, el Ejemplo 81. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,55-4,70 (m, 1H), 4,20-4,50 (m, 1H), 3,20-3,90 (m, 6H), 3,05-3,20 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,80-1,65 (m, 5H), 1,06 (s a, 3H), 0,56 (m, 3H); LCMS (MH⁺) = 473,3, pureza al >99%.

Los compuestos en la Tabla 7 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 81:

TABLA 7

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 82 |  | 503,3; 3,58 |
| 83 |  | 473,3; 4,50 |
| 84 |  | 542,3; 3,29 |

| Ejemplo Nº | COMPUESTO | Espec. De Masas (M^+); tiempo de retención (min) |
|---------------|---|---|
| 85 |  | 498,3; 3,38 |
| 86 |  | 544,3; 3,38 |
| 87 |  | 540,1; 4,02 |
| 88 |  | 514,3; 3,59 |

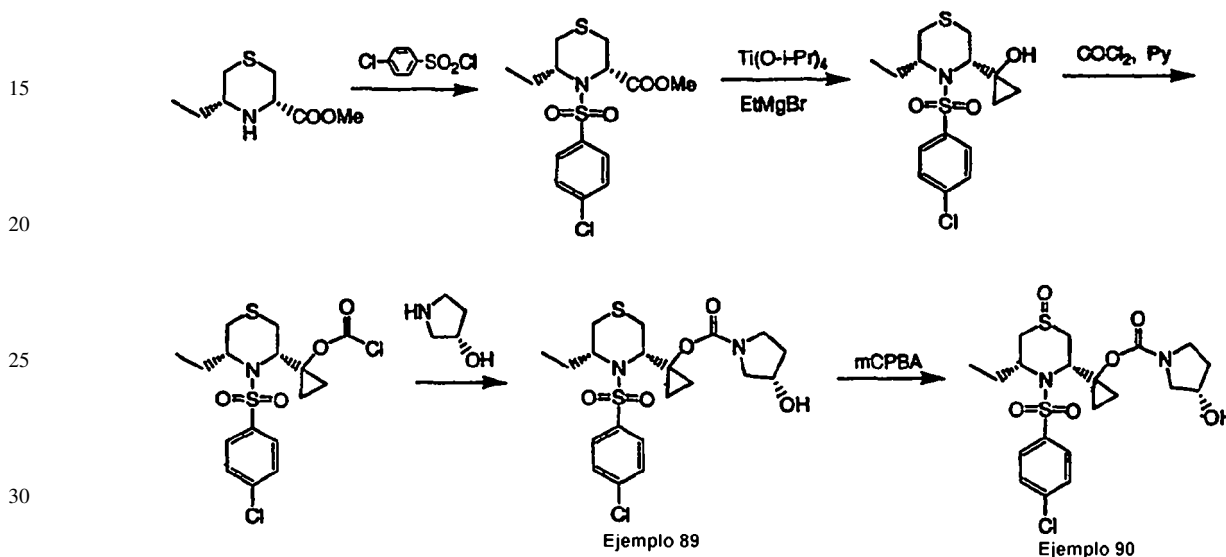
Ejemplos 89

1-[4-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-etil-tiomorfolin-3-il]-ciclopropil éster del ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico

5 y

Ejemplo 90

10 *1-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-5-etil-1-oxo-1-[4-tiomorfolin-3-il]-ciclopropil éster del ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico*



35 Se sintetizó éster metílico del ácido 5(R)-etil-1,4-tiomofolinil-3(S)-carboxílico de acuerdo con el método de Sakai (Kazuo Sakai y Naoto Yoneda, Chem. Pharm. Bull. 29 (1981), 1554; incorporado en este documento referencia en su totalidad).

Etapa 1

40

Se calentaron éster metílico del ácido 5(R)-etil-1,4-tiomofolinil-3(S)-carboxílico (2,6 g, 13,7 mmol), cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (3,5 g, 16,5 mmol) y piridina (100 ml) a 80°C durante una noche. La piridina se retiró y se añadió EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato sódico (100 ml), una solución 1 N de HCl (100 ml) y salmuera (100 ml) y después se secó sobre sulfato sódico. Después de que el disolvente se retirara, el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 100:0 a 75:25 de hexanos/EtOAc). El producto se purificó adicionalmente por recristalización en una mezcla de hexanos/EtOAc para dar 1,75 g (35%) de sulfonamida.

Etapa 2

50

El producto de sulfonamida de la Etapa 1 (1,0 g, 2,75 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (234 mg, 0,8 mmol) se disolvieron en THF (30 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Después, se añadió bromuro de etil magnesio (3,0 M en éter, 2,8 ml, 8,3 mmol) mediante una bomba de jeringa durante 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos más, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo EtOAc (50 ml) y después la mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). El precipitado se filtró a través de una capa de Celite. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de que el disolvente se retirara, el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 100:0 a 75:25 de hexanos/EtOAc) para dar 0,60 g (60%) de ciclopropanol.

Etapa 3

60

El producto de ciclopropanol de la Etapa 2 (1,0 g, 2,75 mmol) y titanio (IV) (450 mg, 1,25 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadieron piridina (4 ml) y fosgeno al 20% en tolueno (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h más. Se añadió DCM (50 ml), la capa orgánica se lavó con una solución 1 N de cloruro de hidrógeno (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de que se retirara el disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 100:0 a 75:25 de hexanos/EtOAc) para dar 0,20 g del producto de cloruro de carbonilo y 70 mg de material de partida sin reaccionar (el producto de ciclopropanol de la Etapa 2).

65

ES 2 341 560 T3

Etapa 4

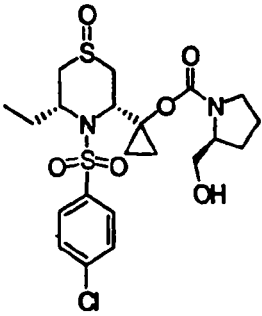
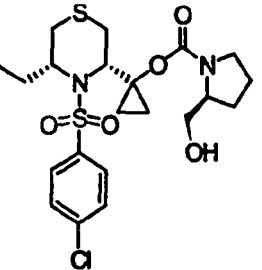
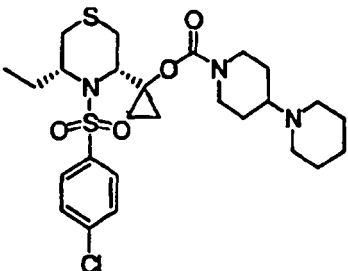
El producto de cloruro de carbonilo de la Etapa 3 (70 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y después se añadió 3(S)-hidroxipirrolidina (28 mg, 0,32 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante diez minutos, se añadió DCM (50 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto, es decir, el Ejemplo 89, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 100:0 a 50:50 de hexanos/EtOAc). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,3-4,5 (m, 1H), 3,9-4,05 (m, 1H), 3,2-3,8 (m, 4H), 1,7-2,5 (m, 8H), 1,0-1,2 (m, 7H). HRMS (MH⁺) = 475,1128.

Etapa 5

El producto de la Etapa 4 (34 mg, 0,072 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió mCPBA (77%, 16,1 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadieron DCM (40 ml) y una solución 1 N de hidróxido sódico (40 ml). Las capas orgánica y acuosa se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto, es decir, el Ejemplo 90, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,76 (dd, J = 8,8 Hz y 2 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 8,8 Hz y 2 Hz, 2H), 4,86 (dd, J = 6,4 Hz and 5,2 Hz, 1H), 4,3-4,5 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 6H), 1,75-2,1 (m, 6H), 1,05-1,3 (m, 7H). LCMS (MH⁺) = 491,3, pureza = 99%.

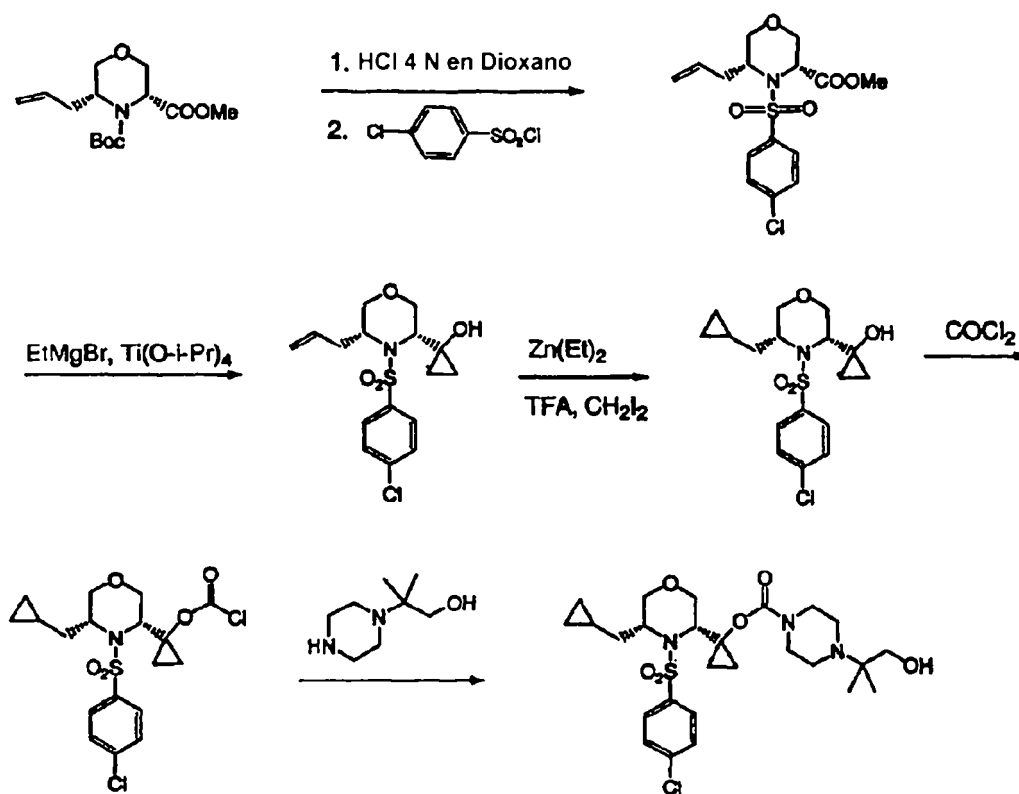
Los compuestos en la Tabla 8 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los de los Ejemplos 89 y 90:

TABLA 8

| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|---|--|
| 91 |  | 505,3; 3,21 |
| 92 |  | 489,3; 4,28 |
| 93 |  | 556,3; 3,58 |

Ejemplo 94

1-[4-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-ciclopropilmetil-morfolin-3-il]-ciclopropil éster del ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperazina-1-carboxílico



Ejemplo 94

Etapa 1

El producto del Ejemplo 6, Etapa 2 (6,9 g, 24,2 mmol) y HCl 4 N en dioxano (50 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo se secó al vacío durante 2 horas. Se añadieron cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (7,6 g, 36,3 mmol) y piridina (100 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y una solución acuosa 1 N de HCl (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0:100 a 25:75 de EtOAc/hexanos) para dar 5,3 g (61%) de sulfonamida.

Etapa 2

Se añadió dietil cinc 1 N en hexanos (44,2 ml, 44,2 mmol) a DCM (200 ml) a 0°C. Se añadió lentamente en un minuto TFA (5,0 g, 44,2 mmol) en DCM (20 ml) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió diiodometano (11,8 g, 44,2 mmol) en DCM (20 ml) y la reacción se agitó durante 5 minutos más. Después, se añadió el producto de sulfonamida de la Etapa 1 (5,3 g, 14,8 mmol) en DCM (50 ml) y la reacción se dejó calentar lentamente a TA durante una noche. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) para interrumpir la reacción y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0:100 a 25:75 de EtOAc/hexanos) para dar 5,2 g (94%) de producto de ciclopropilmetilo.

Etapa 3

El producto de ciclopropilmetilo de la Etapa 2 (4,5 g, 12 mmol) se sometió a condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 35, Etapa 2 para dar 2,7 g (60%) de ciclopropanol.

ES 2 341 560 T3

Etapa 4

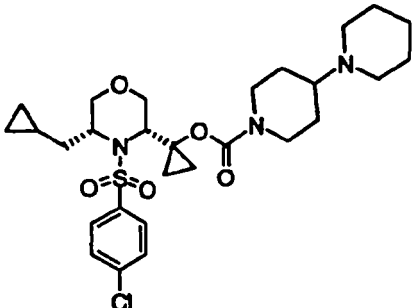
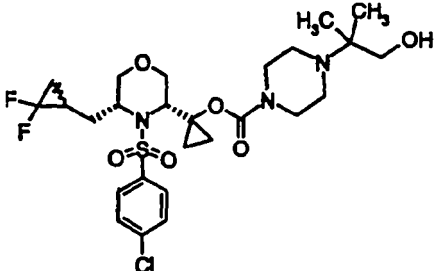
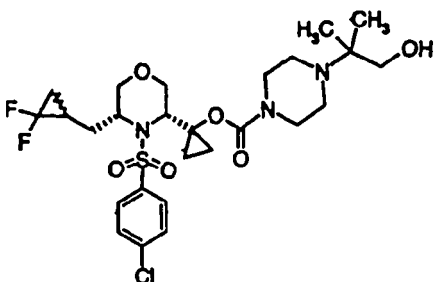
El producto de ciclopropanol de la Etapa 3 (2,7 g, 7,3 mmol) se disolvió en DCM (30 ml), se añadieron piridina (2 ml) y fosgeno (al 20% en tolueno) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió DCM (20 ml) y la reacción se interrumpió añadiendo lentamente agua (10 ml). La reacción se diluyó adicionalmente con DCM (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0:100 a 25:75 de EtOAc/hexanos) para dar 2,4 g (76%) de cloruro de carbonilo.

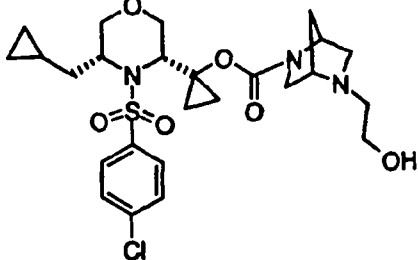
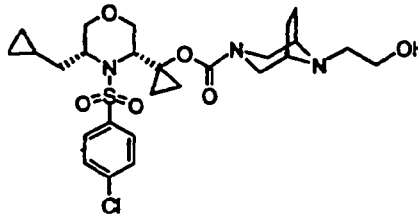
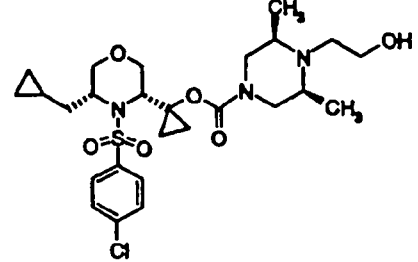
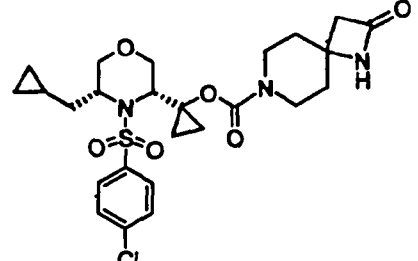
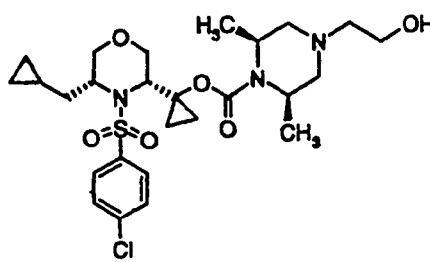
Etapa 5

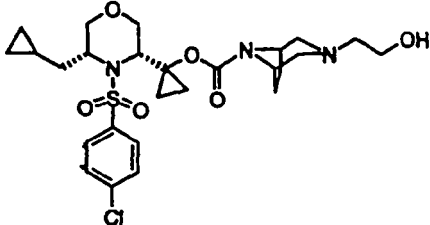
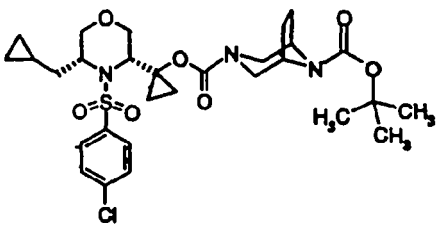
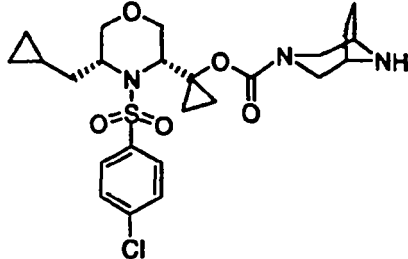
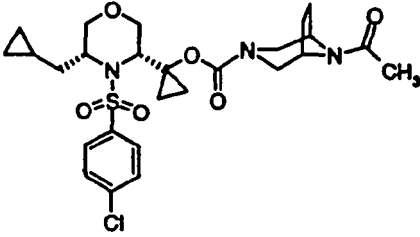
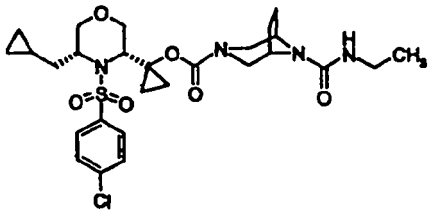
El producto de cloruro de carbonilo de la Etapa 4 (40 mg, 0,092 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron diclorhidrato de 4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1-piperazina (23 mg, 0,1 mmol) y unas gotas de diisopropilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con DCM (40 ml) y una solución saturada de carbonato sódico (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 50:50 a 100:0 de EtOAc/hexanos) para formar el producto deseado, por ejemplo el Ejemplo 94. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,1 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 4,39 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,41 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,99 (dd, J = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 1,00 (s, 6H), 0,99 (m, 2H), 0,72 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,15 (m, 2H). HRMS (MH⁺) = 556,2250.

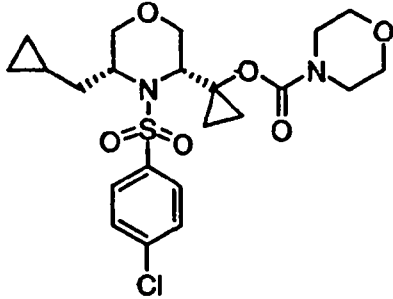
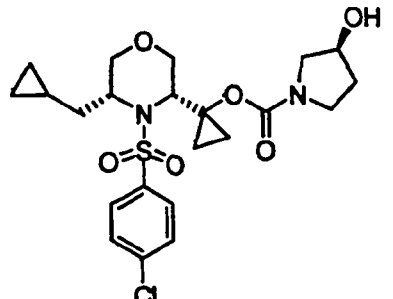
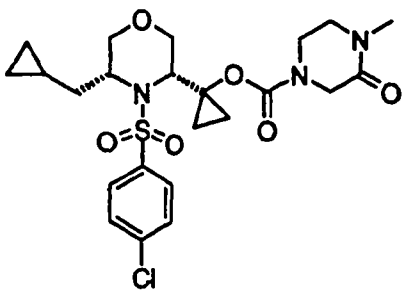
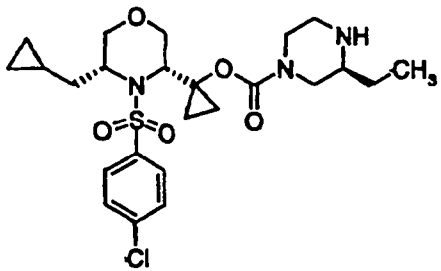
Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 94, se prepararon los compuestos de la Tabla 9:

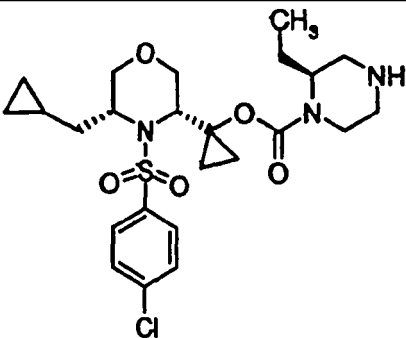
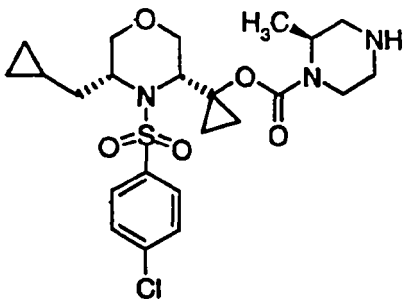
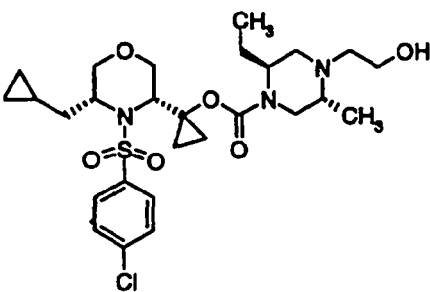
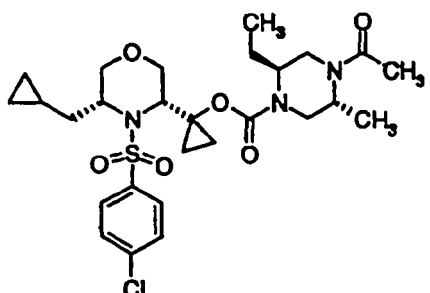
TABLA 9

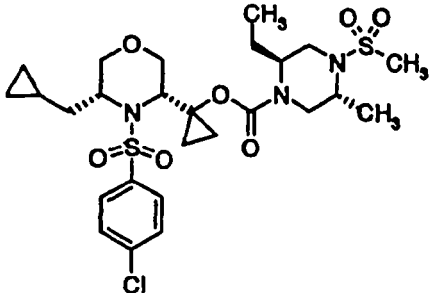
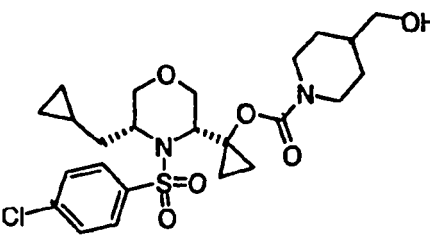
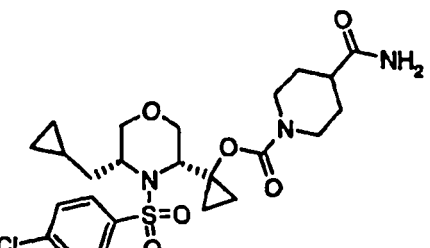
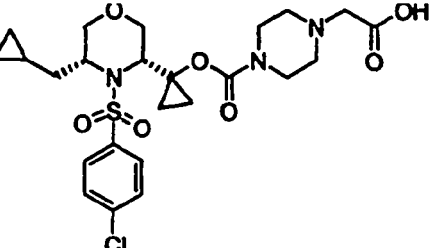
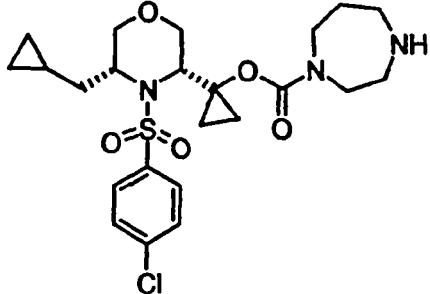
| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|----------------------------|---|--|
| 95 |  | 566,1; 3,51 |
| 96 (diastereoisómero 1) |  | 592,1; 3,26 |
| 97 (diastereoisómero 2) |  | 592,1; 3,25 |

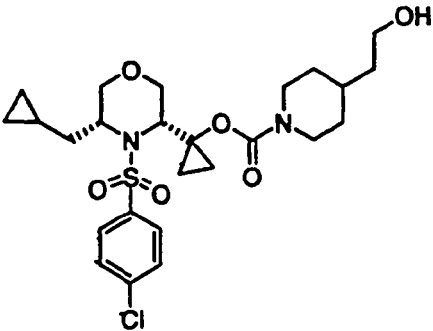
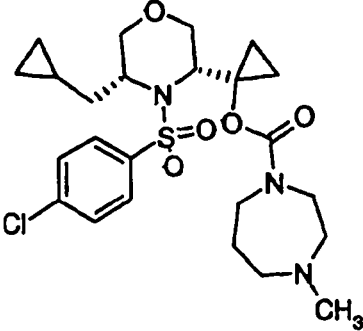
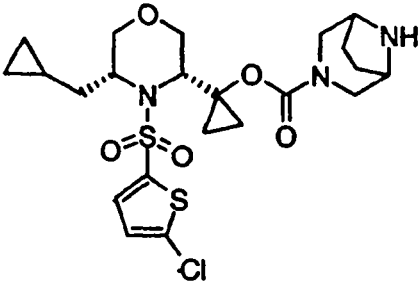
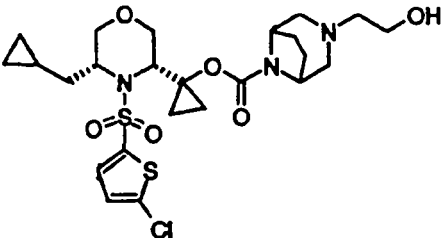
| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|---|--|
| 98 |  | 540.1; 3.47 |
| 99 |  | 554.1; 1.25 |
| 100 |  | 556.1; 3.14 |
| 101 |  | 538.1; 4.02 |
| 102 |  | 556.1; 3.40 |

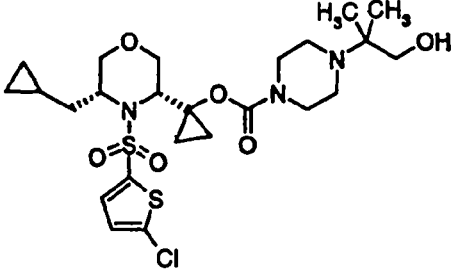
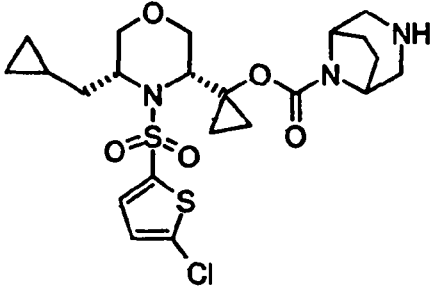
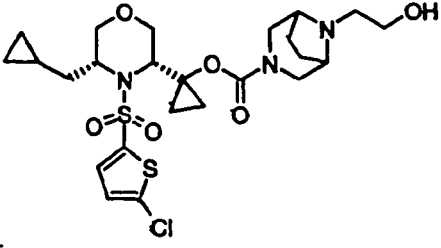
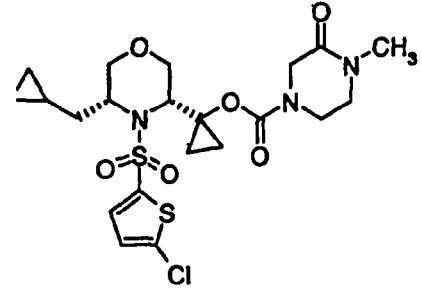
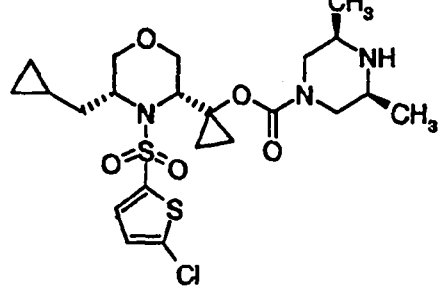
| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|---|--|
| 103 |  | 554,1; 3,36 |
| 104 |  | 610,3; 5,33 |
| 105 |  | 510,3; 3,22 |
| 106 |  | 552,1; 3,97 |
| 107 |  | 581,1; 3,97 |

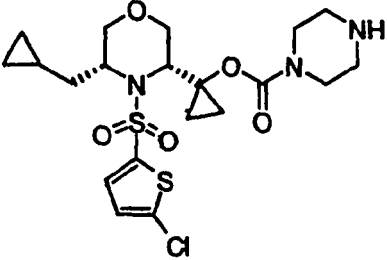
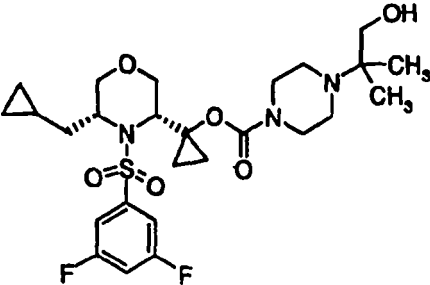
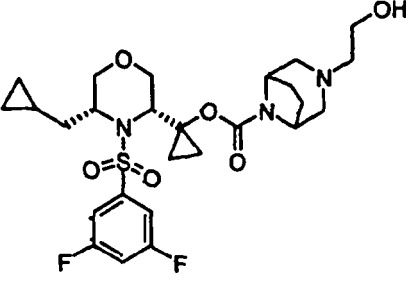
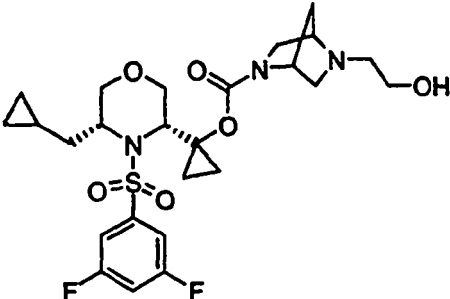
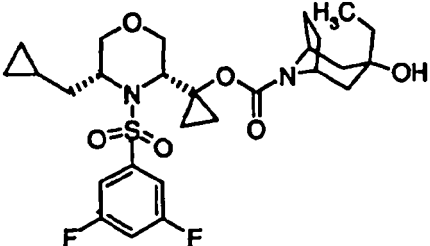
| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|--|--|
| 108 |  | 485,3; 5,18 |
| 109 |  | 485,3; 3,77 |
| 110 |  | 512,1; 4,15 |
| 111 |  | 512,3; 3,33 |

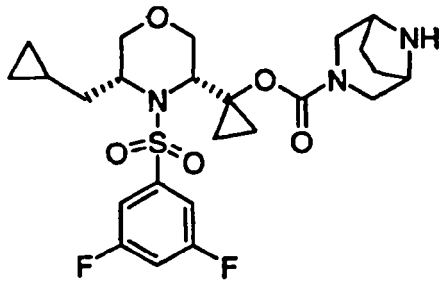
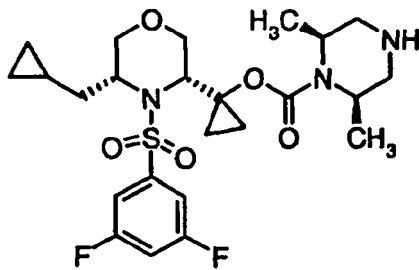
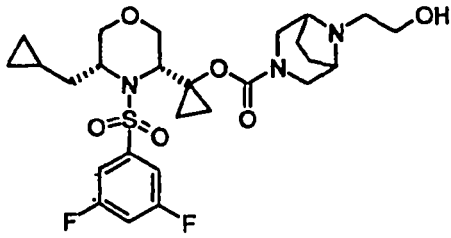
| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|---|--|
| 112 |  | 512,3; 3,38 |
| 113 |  | 498,1; 3,07 |
| 114 |  | 570,1; 3,16 |
| 115 |  | 568,1; 4,62 |

| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|---|--|
| 116 |  | 604,1; 4,98 |
| 117 |  | 513,3; 4,19 |
| 118 |  | 526,3; 3,78 |
| 119 |  | 542,3; 3,21 |
| 120 |  | 498,3; 3,25 |

| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|---|--|
| 121 |  | 527,3; 4,34 |
| 122 |  | 512,3; 3,25 |
| 123 |  | 516,1; 3,01 |
| 124 |  | 560,3; 3,16 |

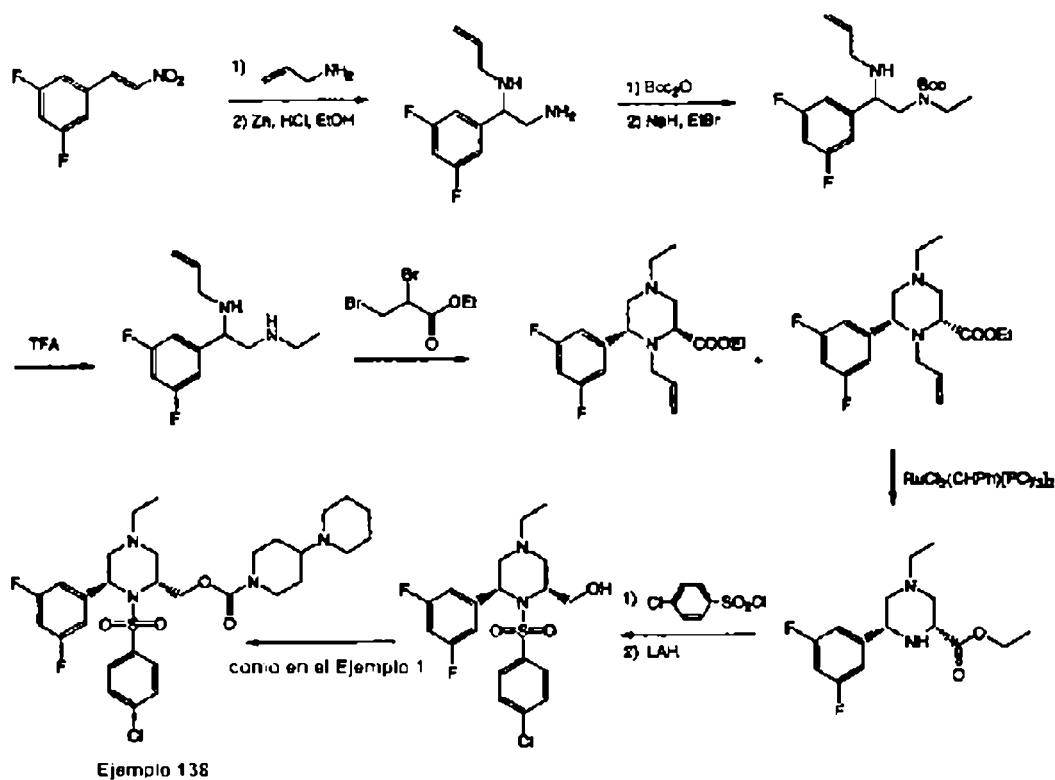
| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|--|--|
| 125 |  | 562,3; 3,22 |
| 126 |  | 516,3; 3,56 |
| 127 |  | 560,3; 3,59 |
| 128 |  | 518,3; 4,24 |
| 129 |  | 520,3; 3,65 |

| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|---|--|
| 130 |  | 490,3; 3,23 |
| 131 |  | 558,1; 3,30 |
| 132 |  | 556,1; 3,24 |
| 133 |  | 542,1; 3,13 |
| 134 |  | 555,1; 4,64 |

| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|------------|--|--|
| 135 |  | 512,1; 3,24 |
| 136 |  | 514,1; 3,33 |
| 137 |  | 556,3; 3,11 |

Ejemplo 138

1-(4-Cloro-bencenosulfonyl)-6-(3,5-difluoro-fenil)-4-etil-piperazin-2-il metil éster del ácido [1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico



Etapa 1

Una solución de 1,3-difluoro-5-(2-nitro-vinil)-benceno (11,3 g, 61 mmol) en THF (100 ml) se trató con alilamina (18,3 ml, 240 mmol) a TA durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se trató con un exceso de HCl concentrado y después se concentró para producir 16,02 g (100%) de clorhidrato de nitroamina en bruto.

Etapa 2

A una suspensión del producto de clorhidrato de nitroamina de la Etapa 1 (16,02 g, 61 mmol) en EtOH (120 ml) y HCl concentrado (120 ml) a 0°C se le añadió lentamente cinc (20,0 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0°C y después durante 2 h a TA. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo se diluyó con agua, se trató con un exceso de hidróxido de amonio concentrado, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 11,08 g (86%) de diamina.

Etapa 3

A una solución del producto de diamina de la Etapa 2 (10,31 g, 48,6 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió bicarbonato de di-terc-butilo (11,2 g, 51 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 90 min y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 85:15 a 60:40 de hexanos/EtOAc) para producir 9,12 g (60%) de diamina monoprottegida con alilo.

ES 2 341 560 T3

Etapa 4

A una suspensión de NaH (al 60% en hexanos, 1,28 g, 32 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió el producto de diamina monoprotegida con alilo de la Etapa 3 (9,10 g, 29,1 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó 30 min a TA. Después, se añadió bromoetano (2,45 ml, 33 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA y durante 2 h a 70°C. La mezcla final se vertió en EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 90:10 a 70:30 de hexanos/EtOAc) para producir 7,31 g (74%) de diamina monoprotegida con aliletilo.

Etapa 5

Una solución del producto de diamina monoprotegida con aliletilo de la Etapa 4 (7,31 g, 21,44 mmol) en DCM (20 ml) y TFA (10 ml) se agitó a TA durante 2 h y después se concentró. El residuo en bruto resultante se trató con NaOH diluido, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 5,35 g (100%) de aliletil diamina.

Etapa 6

A una solución del producto de aliletil diamina de la Etapa 5 (5,35 g, 21,44 mmol) y diisopropiletilamina (9,75 ml, 54 mmol) en DCE (25 ml) a 0°C se le añadió lentamente 2,3-dibromopropionato de etilo (3,44 ml, 23,6 mmol) en DCE (25 ml) y la reacción se agitó a TA durante una noche. Después del tratamiento, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluido con 90:10 a 10:90 de hexanos/éter) para proporcionar, por orden de elución, 2,68 g (37%) de éster de trans-alilpiperazina y 1,69 g (23%) de éster de cis-alilpiperazina éster.

Etapa 7

Una solución del producto de éster de cis-alilpiperazina de la Etapa 6 (1,80 g, 5,32 mmol) y clorotris(trifenilfosfina) rodio (I) (700 mg) en EtOH (20 ml) y agua (2 ml) se agitó a 100°C durante 3 días. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 85:15 a 40:60 de hexanos/EtOAc) para proporcionar 1,29 g (75%) de éster de cis-piperazina.

Etapa 8

Una solución del producto de éster de cis-piperazina de la Etapa 7 (1,28 g, 4,29 mmol), cloruro de 4-clorobenzenosulfonilo (1,10 g, 5,2 mmol) y piridina (865 μ l, 10,7 mmol) en DCE (15 ml) se calentó a 40°C durante 6 h y después se enfrió. La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 50:50 de DCM/hexanos con DCM) para dar 674 mg (33%) de éster de cis-piperazinasulfonamida.

Etapa 9

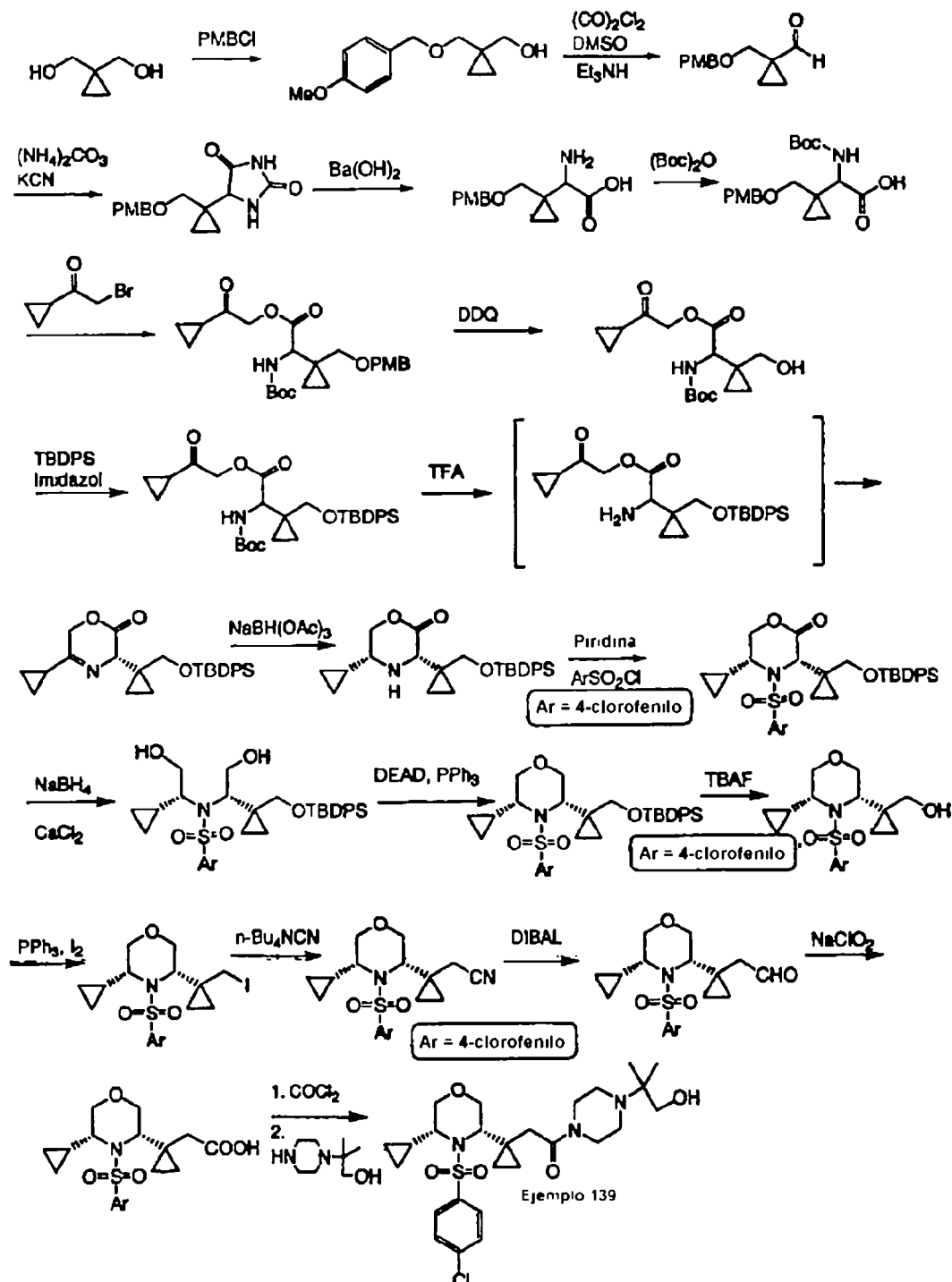
Una solución del producto de éster de cis-piperazinasulfonamida de la Etapa 8 (307 mg, 0,65 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se trató con LAH (1 N en THF, 0,65 ml, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 30 min. Después, se inactivó con EtOAc, se diluyó con agua, se filtró sobre Celite, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con DCM con 1:1 de DCM/EtOAc) para producir 257,7 mg (92%) de alcohol de cis-piperazinasulfonamida.

Etapa 10

El producto de alcohol de cis-piperazinasulfonamida de la Etapa 9 se sometió a condiciones similares a las que se han descrito en el Ejemplo 1, Etapa 8 y Etapa 9, usando 4-(N-piperidino)piperidina en lugar de N-(2-hidroxietil)piperazina en la última etapa, para producir el producto deseado, por ejemplo el Ejemplo 138. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,10-4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,40-2,90 (m, 8H), 2,20-2,35 (m, 2H), 1,40-1,95 (m, 10H) 1,20-1,35 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (MH⁺) = 625,1, pureza al >99%.

Ejemplo 139

4-[[1-[cis-4-[(4-clorofenil)sulfonyl]-5-ciclopropil-3-morfolinil]ciclopropil]acetil]-beta, beta-dimetil-1-piperazinaetanol



Etapa 1

A 14,7 g (0,368 mol) de dispersión al 60% de NaH en aceite mineral se le añadió rápidamente DMF (300 ml). A la suspensión resultante se le añadió gota a gota con agitación una solución de (1-hidroximetil-ciclopropil)-metanol (35,8 g, 0,350 mol) en DMF (400 ml). La mezcla se agitó durante 20 min más hasta que paró el desprendimiento de hidrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de PMBCl en DMF (300 ml). La mezcla se agitó

ES 2 341 560 T3

durante 2 h a 0°C y a TA durante una noche. Después, se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (1000 ml) y se lavó dos veces con agua (300 ml) y salmuera (300 ml). Después, los lavados acuosos se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo en primer lugar con EtOAc al 10-30%/hexanos para eluir el subproducto bis-alquilado de la reacción y después 43,96 g del alcohol monoprotegido deseado.

Etapa 2

A una solución de 23,3 ml de cloruro de oxalilo en DCM (750 ml) enfriada de -65°C a -70°C se le añadió gota a gota una solución de DMSO (23,6 ml) en DCM (106 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más antes de la adición de una solución del producto de alcohol mono-protegido de la Etapa 1 (29,6 g) en DCM (372 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. La mezcla se agitó durante 20 min más seguido de la adición rápida de trietilamina (186 ml) mientras se mantuvo la temperatura interna entre -55 y -60°C. La reacción se dejó calentar a 0°C durante 1 h, después se trató, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó usando una mezcla de EtOAc al 20% en hexanos para dar 23,65 g de aldehído.

Etapa 3

Una mezcla del producto de aldehído de la Etapa 2 (18,2 g, 0,083 mol), cianuro potásico (8,1 g, 0,124 mol), amonio carbonato (23,9 g, 0,249 mol), trietilamina (50 ml) y etanol acuoso al 50% (100 ml) se puso en un recipiente de vidrio a presión de 350 ml. Después de 2 min de ultrasonificación, la mezcla se agitó a 60°C durante una noche, seguido de enfriamiento y tratamiento con DCM/agua. Se procesó de forma similar un segundo lote de reacción partiendo del producto de aldehído recién preparado de la Etapa 2. El producto en bruto de los dos lotes combinados se recrystalizó en un disolvente que contenía MeOH, DCM y hexanos para formar 32,99 g de hidantoína.

Etapa 4

Una mezcla del producto de hidantoína de la Etapa 3 (21,4 g, 73,7 mmol), hidróxido de bario (20,82 g, 147,4 mmol) y 275 ml de agua se calentó a reflujo durante una noche. El precipitado resultante se retiró por filtración a través de un filtro de vidrio mientras la mezcla estaba caliente. El filtrado se dejó enfriar a 60°C y se trató con carbonato de amonio (16,4 g, 171 mmol). La mezcla se hirvió durante 1 h y el precipitado formado de hidróxido de bario se retiró por filtración a través de un filtro de vidrio mientras la mezcla estaba caliente. El filtrado se hirvió durante 1 h en un matraz abierto en una campana extractora para destruir el exceso de carbonato de amonio, mientras el volumen de la solución se mantuvo a 300 ml añadiendo agua para evitar la evaporación (pág. 89). El producto deseado precipitó tras la refrigeración de la mezcla a 5°C y se recogió por filtración para producir 11,6 g de aminoácido.

Etapa 5

A una suspensión del aminoácido de la Etapa 4 (26,3 g, 99,2 mmol) en una mezcla de dioxano (80 ml) y agua (80 ml) se le añadieron Boc₂O (38,98 g, 179 mmol) y trietilamina (27,9 ml). Después de una noche en agitación, los volátiles se evaporaron, el residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó con ácido cítrico al 20% y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos en EtOAc al 20%/hexanos para eluir mezclas no polares, y después MeOH al 5-10%/DCM para eluir el aminoácido Boc-protegido deseado.

Etapa 6

A una mezcla del aminoácido Boc-protegido de la Etapa 5 (113,5 g, 0,391 mol) en DCM (250 ml) y MeOH (750 ml) a 0°C se le añadió una solución de KOH (22,0 g, 0,39 mol) en MeOH (500 ml). Después de la concentración de los disolventes, el residuo se disolvió en DMF (250 ml) y se añadió enfriando con hielo una mezcla de 2-bromo-1-ciclopropil-etanona (63,8 g, 0,391 mol) en DMF (150 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Después del tratamiento acuoso convencional (DCM/agua) el producto se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30%/hexanos para formar 114,7 g de éster.

Etapa 7

A una mezcla del producto de éster de la Etapa 6 (15,2 g, 33,96 mmol) en DCM (240 ml) y agua (4,8 ml) se le añadió DDQ (8,4 g, 37,0 mmol). La reacción se agitó durante una noche, los sólidos se retiraron por filtración y la solución se concentró. Se prepararon dos lotes más de una manera similar, conteniendo cada uno 50 g del producto de éster de la Etapa 6. Los productos en bruto se combinaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30%/hexanos, seguido de EtOAc al 40%/hexanos y el producto final se recrystalizó en DCM, EtOAc y hexanos para dar 61,88 g de alcohol.

Etapa 8

A una solución del producto de alcohol de la Etapa 7 (61,88 g, 189 mmol) en THF (500 ml) se le añadió imidazol (25,75 g, 378 mmol) seguido de TBDPSCl (62,38 g, 227 mmol) en THF (100 ml). La reacción se agitó a TA durante una noche, los sólidos se retiraron por filtración usando Celite y el filtrado se concentró. El residuo se repartieron entre

ES 2 341 560 T3

EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se recrystalizó en EtOAc y hexanos para formar 83 g de alcohol protegido. Se aislaron 12,5 g más de alcohol protegido a partir de las aguas precursoras por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

5 Etapa 9

A una mezcla del alcohol protegido de la Etapa 8 (30 g, 53 mmol) en 300 ml de DCM se le añadió TFA (90 ml). Después de 1 h de agitación, los volátiles se evaporaron. El producto se disolvió de nuevo en 300 ml de DCM, se agitó con 250 ml de bicarbonato sódico saturado y se extrajo adicionalmente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó, el residuo resultante se co-evaporó 2 veces con EtOAc y se mantuvo sobre un evaporador rotatorio en un baño caliente (60°C) durante 20 min. El producto se recrystalizó en EtOAc/hexanos para formar 17,0 g de imina. Además, se aislaron 4,41 g de imina a partir de las aguas precursoras por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

15 Etapa 10

A una mezcla del producto de imina de la Etapa 9 (4,41 g, 9,86 mmol) y NaHB(OAc)₃ (2,19 g, 10,35 mmol) en 50 ml de DCM a 0°C se le añadió lentamente TMSCl (1,37 ml, 10,84 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se trató usando bicarbonato sódico saturado y DCM y la imina resultante (2,90 g) se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos).

Etapa 11

Una mezcla del producto de amina de la Etapa 10 (12,3 g, 27,4 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (28,9 g, 137 mmol) en 230 ml de piridina se calentó a 85°C durante una noche en un recipiente a presión. La concentración de los disolventes seguido de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 30% EtOAc en hexanos) proporcionó 9,01 g de sulfonamida.

Etapa 12

A una mezcla del producto de sulfonamida de la Etapa 11 (8,82 g, 14,15 mmol), cloruro de calcio (9,4 g, 84,9 mmol), 70 ml de THF y 105 ml de etanol se le añadió en porciones borohidruro sódico (2,67 g, 70,76 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se interrumpió con ácido cítrico ac. al 20%, se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 30% en hexanos) para formar 8,2 g de diol.

Etapa 13

Una mezcla del producto de diol de la Etapa 12 (8,2 g, 13,1 mmol), trifenilfosfina (10,3 g, 39,3 mmol) y 1,5 g de tamices moleculares (4 Å) en tolueno (120 ml) se agitó durante unos pocos minutos antes de la adición lenta de DEAD. La reacción se agitó a TA durante una noche. El producto de morfolina deseado (5,44 g) se aisló después de la cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20%/Hexanos).

Etapa 14

A una mezcla del producto de morfolina de la Etapa 13 (5,44 g, 8,93 mmol) en 75 ml de THF se le añadió una solución 1 N de TBAF en THF (17,86 ml, 17,86 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El alcohol de morfolina deseado (3,4 g) se aisló después de la cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30%/hexanos).

Etapa 15

A una mezcla del producto de alcohol de morfolina de la Etapa 14 (478 mg, 1,29 mmol) en 4,0 ml acetonitrilo y 8,0 ml de tolueno se le añadieron trifenilfosfina (406 mg, 1,55 mmol), yodo (393 mg, 1,55 mmol) e imidazol (263,5, 3,87 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h, se interrumpió con cloruro de amonio ac. al 20% y se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de DCM de 0 al 80%/hexanos) para formar 550 mg de yoduro.

Etapa 16

Una suspensión del producto de yoduro de la Etapa 15 (550 mg, 1,14 mmol) y cianuro tetrabutylamonio (371 mg (1,38 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc de 0 al 30%/hexanos) para formar 393 mg de nitrilo.

ES 2 341 560 T3

Etapa 17

Una solución del producto de nitrilo de la Etapa 16 (393 mg, 1,03 mmol) en DCM (7,0 ml) se trató a -78°C con una solución 1 M de DIBAL en DCM (1,55 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 4 h y se interrumpió con metanol (2,0 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió ácido sulfúrico 1 M (2,0 ml) y la agitación continuó durante 45 min. El producto se extrajo dos veces con DCM, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 30%/hexanos) para formar 393 mg de aldehído.

Etapa 18

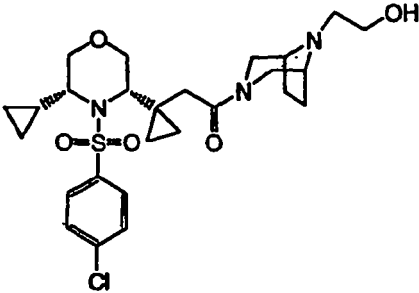
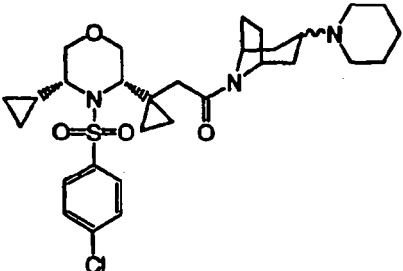
A una mezcla del producto de aldehído de la Etapa 17 (325 mg, 0,85 mmol) en terc-butanol (12,0 ml) y agua (3,0 ml) se le añadieron 2-metil-2-buteno (0,361 ml, 3,4 mmol) y clorito sódico (246 mg, 2,72 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h, después se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para formar 390 mg de ácido carboxílico en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 19

Al producto de ácido carboxílico de la Etapa 18 (60 mg, 0,15 mmol) en 2,0 ml de DCM se le añadió cloruro de oxalilo (0,105 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se transfirió a un vial que contenía 70 mg (0,30 mmol) de sal clorhidrato de 2-metil-2-piperazin-1-il-propan-1-ol y trietilamina (0,126 ml) en 1,0 ml de DCM. La mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró, y el producto se purificó en una placa por TLC prep. sobre gel de sílice usando MeOH al 7%/DCM como disolvente para formar 62 mg del Ejemplo 139. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,74-3,30 (ser m, 9H), 2,91 (m, 1H), 2,81 -2,45 (ser m, 6H), 2,20 (a, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,85-0,61 (m, 5H), 0,48 (m, 1H), 0,28 (m, 1H); LCMS (M+H⁺) m/z = 540,3, tiempo de retención 2,91 min.

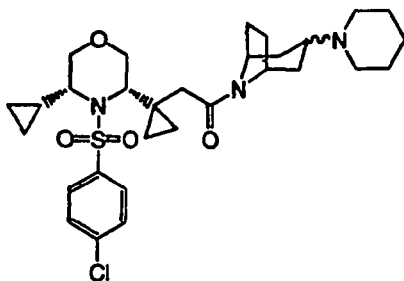
Los compuestos en la Tabla 9 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo 139:

TABLA 10

| Ejemplo N° | COMPUESTO | Espec. De Masas (M ⁺); tiempo de retención (min) |
|-----------------------------|--|--|
| 140 |  | 538,1; 2,91 |
| 141 (diastereoisómero 1) |  | 576,1; 3,35 |

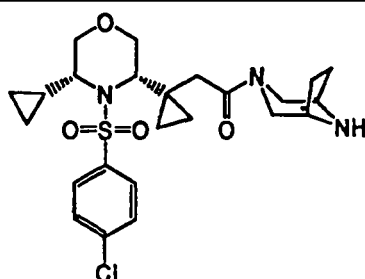
10

15



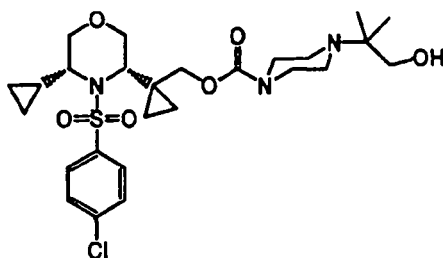
20

25



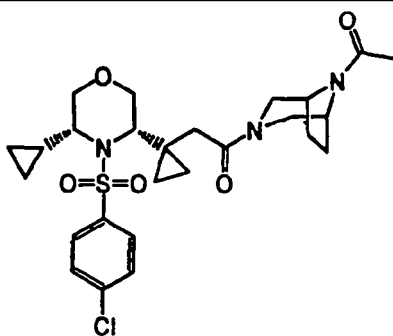
30

35



40

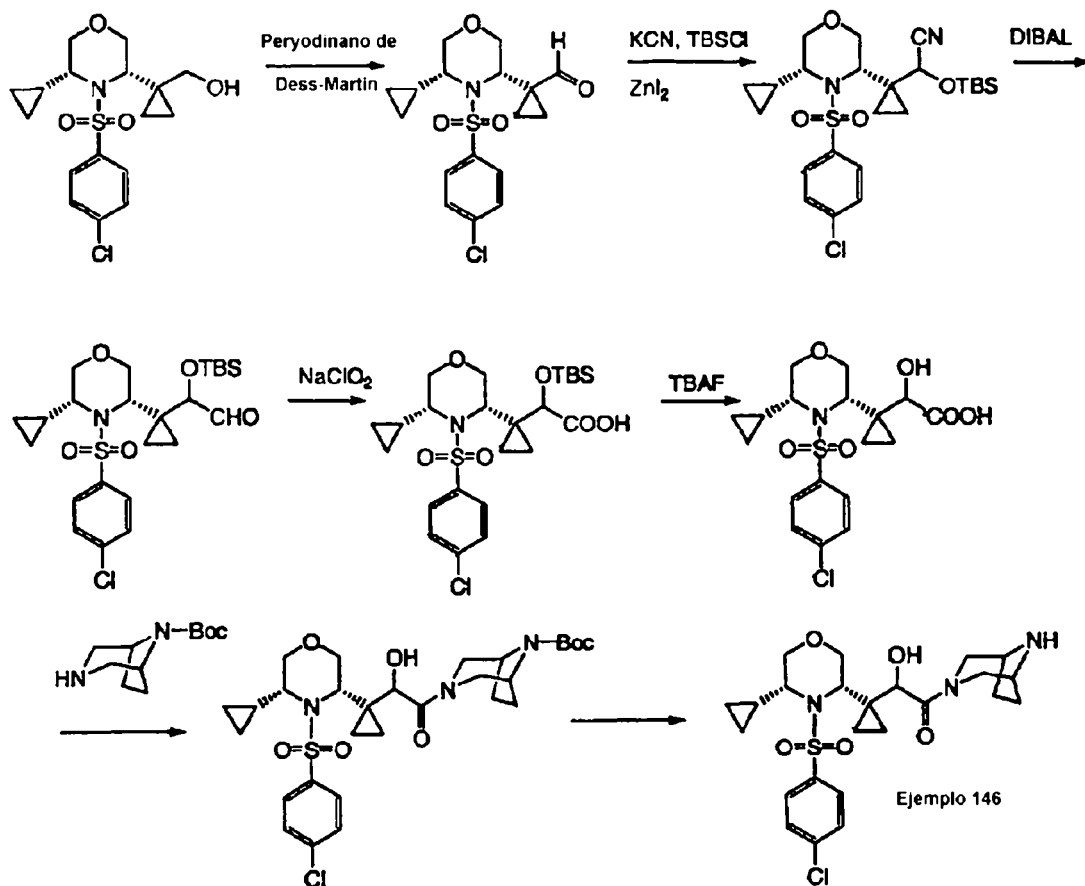
15



50

Ejemplo 146

alfa-[1-[4-[(4-clorofenil)sulfonyl]-5(r)-ciclopropil-3(s)-morfolinil]ciclopropil]-beta-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-etanol



Etapa 1

A una solución del producto de alcohol de morfolina del Ejemplo 139, Etapa 14 en DCM (12 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (633 mg, 1,49 mmol) en forma de un sólido. Después de 1 h de agitación, la mezcla se inactivó con 15 ml de bicarbonato sódico saturado y 600 mg de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sólido. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una mezcla bifásica transparente líquido-líquido (1 h). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para formar 435 mg de aldehído en bruto, usado en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2

Una mezcla del producto de aldehído de la Etapa 1 (800 mg, 2,16 mmol), cianuro potásico (843 mg, 12,98 mmol), TBSCl (488 mg, 3,24 mmol) y yoduro de cinc (34,5 mg, 0,108 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a 55°C durante una noche. Se añadió una porción más de las cantidades que se han mencionado anteriormente de cianuro potásico, TBSCl y 200 mg (0,627 mmol) de yoduro de cinc y la reacción se calentó a 55°C durante 48 h más. Después del tratamiento acuoso convencional (DCM/agua), el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en hexanos) para dar 393 mg de cianohidrina protegida.

Etapa 3

Una solución del producto de cianohidrina de la Etapa 2 (393 mg, 0,76 mmol) en DCM (10 ml) a -78°C se trató con una solución 1 N de DIBAL en hexanos (1,38 ml, 1,38 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 4 h, la reacción se interrumpió con 40 ml de tampón tartrato. La mezcla se diluyó con 50 ml de DCM y se agitó a TA durante 1 h para hidrolizar el intermedio de imina. El aldehído (140 mg) se aisló tras la extracción de DCM y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30%/hexanos).

ES 2 341 560 T3

Etapa 4

5 A una mezcla del producto de aldehído de la Etapa 3 (140 mg, 0,272 mmol) en terc-butanol (2,0 ml) y agua (0,4 ml) se le añadieron una solución 2 N de 2-metil-2-butenol en THF (0,87 ml, 1,74 mmol), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (75 mg, 0,544 mol) y NaClO_2 (78,7 mg, 0,87 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se repartió entre DCM y ácido cítrico al 20%. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para formar 125 mg de ácido carboxílico.

Etapa 5

10 A una solución del producto de ácido carboxílico de la Etapa 4 (125 mg, 0,236 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución 1 N de TBAF en THF (0,54 ml, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche, se diluyó con ácido cítrico al 20% y se extrajo con acetato de etilo para formar 125 mg de ácido hidroxicarboxílico en bruto.

Etapa 6

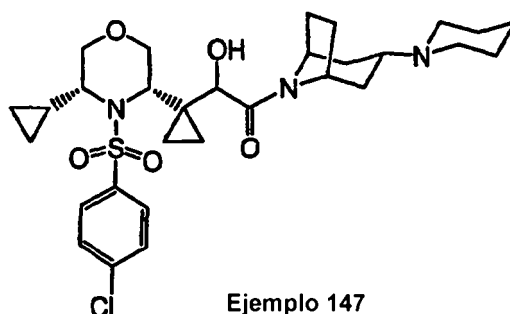
15 A una mezcla del producto de ácido hidroxicarboxílico de la Etapa 5 (60 mg, 0,144 mmol) y éster terc-butílico del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (61 mg, 0,29 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió reactivo BOP (65 mg, 0,144 mmol) seguido de N-metilmorfolina (47 μl , 0,43 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se inactivó con salmuera, se extrajo con EtOAc y DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 4% en DCM) para formar 60 mg de hidroxiamida.

Etapa 7

25 A una mezcla de producto de hidroxiamida de la Etapa 6 (60 mg, 0,0984 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron 0,5 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 50 minutos y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se lavó con NaOH 2 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por TLC prep. sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 10% en DCM) para formar 37,9 mg del Ejemplo 146, en forma de una mezcla 2:3 de diastereómeros. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 0,8H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1,2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,29 (d a, 7,3 Hz, 0,4H), 5,14 (d a, 7,3 Hz, 0,6H), 4,18 (d, 11,7 Hz, 0,6H), 4,06-3,88 (ser m, 1,7H), 3,77-3,45 (ser m, 5,8H), 3,40-3,30 (ser m, 2,9H), 3,15 (dd, J = 6,6, 11,0 Hz, 0,6H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 0,4H), 2,75 (dd, J = 5,1, 10,2 Hz, 0,7H), 2,06 (m, 0,4H), 1,87-1,51 (ser m, 8H), 1,14-1,03 (ser m, 1H), 0,84-0,65 (ser m, 5,4H), 0,56 (m, 0,4H), 0,47 (m, 0,6H), 0,26 (m, 1H); LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z = 510,3, tiempo de retención 2,65 min (pico individual).

Ejemplo 147

40 *exo-alfa-[1-[4-[(4-clorofenil)sulfonyl]-5(r)-ciclopropil-3(s)-morfolinil]ciclopropil]-beta-oxo-3-(1-piperidinil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-etanol*



Ejemplo 147

60 El compuesto del Ejemplo 147 se preparó siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 146. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z = 592,3, tiempo de retención 3,11 min.

Ensayo

65 Las propiedades farmacéuticas de los compuestos de esta invención pueden evaluarse mediante diversos ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados, que se describen más adelante, se han llevado a cabo con los compuestos de acuerdo con la presente invención, así como con sales de los mismos.

La actividad gamma-secretasa se determinó como describen Zhang *et al.* (Biochemistry, 40 (16), 5049-5055, 2001), que se incorpora en este documento por referencia. La actividad se expresa como un porcentaje de inhibición o como la concentración del compuesto que produce el 50% de inhibición de la actividad enzimática.

Reactivos. Se obtuvieron anticuerpos W02, G2-10 y G2-11 de Dr. Konrad Beyreuther (Universidad de Heidelberg, Heidelberg, Alemania). W02 reconoce restos 5-8 del péptido A β , mientras que G2-10 y G2-11 reconocen la estructura específica C-terminal de A β 40 y A β 42, respectivamente. La biotina-4G8 se adquirió de Senetec (St. Louis, MO). Todos los reactivos de cultivo de tejidos usados en este trabajo eran de Life Technologies, Inc., salvo que se especifique otra cosa. La pepstatina A se adquirió de Roche Molecular Biochemicals; DFK167 era de Enzyme Systems Products (Livermore, CA).

Construcciones de ADNc, Cultivo de Tejido y Construcción de Línea Celular. Se ha descrito la construcción SPC99-Ion, que contiene los primeros 18 restos y los 99 aminoácidos C-terminal de APP que lleva la mutación London, se ha descrito (Zhang, L., Song, L., y Parker, E. (1999) J. Biol. Chem. 274, 8966-8972). Después de la inserción en la membrana, se procesó el péptido señal de 17 aminoácidos, retirándose una leucina adicional en el extremo N de A β . SPC99-Ion se clonó en el vector pcDNA4/TO (Invitrogen) y se transfectó en células 293 establemente transfectadas con pcDNA6/TR, que se proporciona en el sistema T-REx (Invitrogen). Las células transfectadas se seleccionaron en medio de Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10%, 100 unidades/ml de penicilina, 100 g/ml de estreptomycin, 250 g/ml de zeocina y 5 g/ml de blasticidina (Invitrogen). Las colonias se exploraron para detectar la producción de A β induciendo la expresión de C99 con tetraciclina 0,1 g/ml durante 16-20 h y analizando el medio acondicionado con un inmunoensayo de tipo sándwich (véase a continuación). En estos estudios se usó uno de los clones, denominado pTRE.15.

Preparación de Membranas. Se indujo la expresión en células C99 con tetraciclina 0,1 g/ml durante 20 h. Las células se pretrataron con forbol12-miristato 13-acetato (PMA) 1 M y brefeldin A (BFA) 1M durante 5-6 h a 37°C antes de recoger. Las células se lavaron tres veces con solución salina fría tamponada con fosfato (PBS) y se recogieron en tampón A que contenía Hepes 20 mM (pH 7,5), sacarosa 250 mM, KCl 50 mM, EDTA 2 mM, EGTA 2 mM y comprimidos de inhibidor de proteasa Complete (Roche Molecular Biochemicals). Los sedimentos celulares se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -70°C antes del uso.

Para preparar membranas, las células se resuspendieron en tampón A y se lisaron en una bomba de nitrógeno a 600 psi. El lisado celular se centrifugó a 1500 g durante 10 min para eliminar los núcleos y desechos celulares grandes. El sobrenadante se centrifugó a 100.000 g durante 1 h. El sedimento de las membranas se resuspendió en tampón A más NaCl 0,5 M y las membranas se recogieron por centrifugación a 200000 g durante 1 h. El sedimento de las membranas lavado con sal se lavó de nuevo en tampón A y se centrifugó a 100000 g durante 1 h. El sedimento final de la membrana se resuspendió en un pequeño volumen de tampón A usando un homogeneizador Teflón de vidrio. Se determinó la concentración de proteína y las alícuotas de membrana se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -70°C.

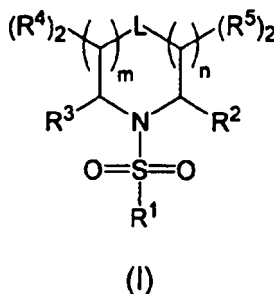
Reacción γ -Secretasa y Análisis A β . Para medir la actividad de gamma secretasa, las membranas se incubaron a 37°C durante 1 h en 50 μ l de tampón que contenía HEPES 20 mM (pH 7,0) y EDTA 2 mM. Al final de la incubación, se midieron A β 40 y A β 42 usando un inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia (ECL). A β se identificó con pares de anticuerpos TAG-G2-10 y biotina-W02, mientras que A β 42 se identificó con TAG-G2-11 y biotina-4G8. La señal ECL se midió usando un instrumento ECL-M8 (IGEN International, Inc.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos presentados eran las medias de las mediciones duplicadas o triplicadas en cada experimento. Las características de la actividad γ -secretasa descritas se confirmaron usando más de 5 preparaciones de membrana independientes.

Los compuestos de los Ejemplos 4, 34, 90 y 91 tenían una CI₅₀ superior a aproximadamente 1 μ M. Los otros compuestos de los otros Ejemplos tenían una IC₅₀ dentro del intervalo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 μ M. Los compuestos de los Ejemplos 2, 15, 16, 30, 35, 36, 43, 47, 51, 59, 69, 75, 78, 88, 94, 98, 99, 110, 122, 135, 142, 146 tenían una CI₅₀ dentro del intervalo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 25 nM, es decir, 6,8, 3,6, 1,4, 11,1, 9,5, 13,3, 7,9, 24,5, 6,2, 8,9, 5,2, 0,9, 3,9, 6,7, 2,1, 3,6, 0,9, 5,7, 4,2, 4,2, 12,4 y 10,1, respectivamente.

Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas indicadas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de las mismas serán evidentes para los expertos en la materia. Dichas alternativas, modificaciones y variaciones pretenden incluirse dentro del espíritu y del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

L es -O- o -N(R⁶)-;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes y heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en

- alquilenos (C₀-C₆)-cicloalquilenos (C₃-C₆)-alquilenos (C₀-C₆)-X-C(O)-Y,
- alquilenos (C₀-C₆)-cicloalquilenos (C₃-C₆)-alquilenos (C₀-C₆)-C(O)-Y y
- cicloalquilenos (C₃-C₆)-alquilenos (C₁-C₆)-C(O)-Y sustituido en el resto alquilenos con uno o más grupo hidroxilo;

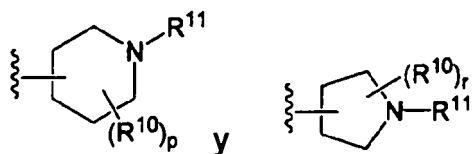
R³ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sin sustituir, arilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, alquilo sin sustituir, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, cicloalquilo sin sustituir y cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo y alquilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, arilo sin sustituir y arilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, -CF₃, -OH, alquilo, alquilo sustituido con 1 a 4 grupo hidroxilo, -O-alquilo, -OCF₃, -CN, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(arilo), -N(arilo)₂, -N(aril)(alquilo), -C(O)O-alquilo, -alquilenos-NH(alquilo), -alquilenos-N(alquilo)₂, -alquilenos-NH(arilo), -alquilenos-N(arilo)₂, -alquilenos-N(aril)(alquilo), -NHC(O)-alquilo, -N(alquilo)C(O)-alquilo, -N(aril)C(O)-alquilo, -NHC(O)-arilo, -N(alquilo)C(O)-arilo, -N(aril)C(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -N(alquilo)C(O)-heteroarilo, -N(aril)C(O)-heteroarilo, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-NH(alquilo), -NHC(O)-N(alquilo)₂, -NHC(O)-NH(arilo), -NHC(O)-N(arilo)₂, -NHC(O)-N(alquilo)(arilo), -N(alquilo)C(O)-NH₂, -N(alquilo)C(O)-NH(alquilo), -N(alquilo)C(O)-N(alquilo)₂, -N(alquilo)C(O)-NH(arilo), -N(alquilo)C(O)-N(arilo)₂, -N(alquilo)C(O)-N(alquilo)(arilo), -N(aril)C(O)-NH₂, -N(aril)C(O)-NH(alquilo), -N(aril)C(O)-N(alquilo)₂, -N(aril)C(O)-N(alquilo)(arilo);

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,



cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo, alquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, -O-alquilo, -O-alquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, cicloalquilo, ci-

cloalquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, -C(O)O-alquilo, -alquilen-C(O)-OH, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con uno o más grupos R⁷, -alquilen-C(O)-NH₂, -alquilen-C(O)-NH (alquilo), -alquilen-C(O)-N(alquil)₂, -alquilen-C(O)-NH(arilo), -alquilen-C(O)-N(aril)₂, -alquilen-C(O)-N(alquil)(arilo), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo), -C(O)-N(alquil)₂, -C(O)-NH(arilo), -C(O)-N(aril)₂, -C(O)-N(alquil)(arilo), -O-cicloalquilo y -O-cicloalquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo; o dos grupos R¹⁰ junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; o

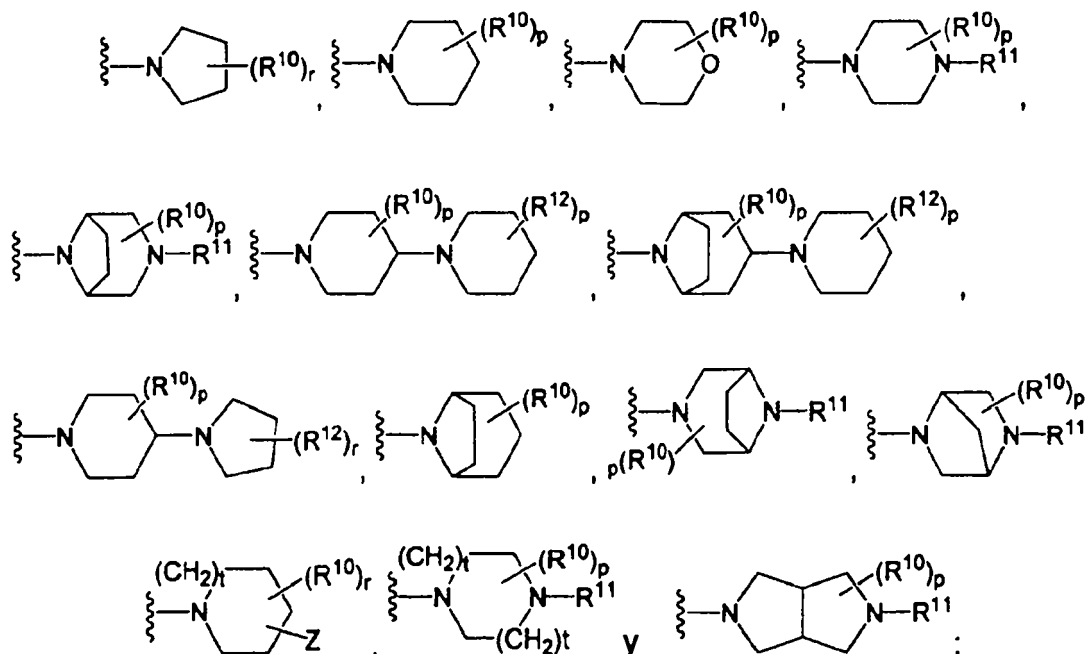
dos grupos R^{10} junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman un grupo carbonilo;

R¹¹ es H, alquilo, alquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con grupos de 1 a 4 hidroxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, -C(O)O-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-alquilo en la que dicho resto alquilo está sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -C(O)-cicloalquilo, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo), -C(O)-N(alquil)₂, -C(O)-NH(arilo), -C(O)-N(aril)₂, -C(O)-N(alquil)(arilo), -C(O)-alquilenol-NH₂, -C(O)-alquilenol-NH(alquilo), -C(O)-alquilenol-N(alquil)₂, -C(O)-alquilenol-NH(arilo), -C(O)-alquilenol-N(aril)₂, -C(O)-alquilenol-N(alquil)(arilo), -S(O)₂-alquilo, -alquilenol-C(O)-OH, alquilenol-O-alquilenol-OH, arilo sin sustituir, arilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷, heteroarilo sin sustituir, heteroarilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R⁷ y -alquilenol-C(O) O-alquilo;

$$X \text{ es } -O- \text{ o } N(R^6)-;$$

Y se selecciona entre el grupo que consiste en $-NR^8R^9$, $-N(R^6)-(CH_2)_b-NR^8R^9$ en la que b es un número entero de 2 a 6, arilo sin sustituir, arilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo sin sustituir, heteroarilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes, alquilo, cicloalquilo, arilalquilo sin sustituir, arilalquilo independientemente sustituido en el resto arilo con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes, arilcicloalquilo sin sustituir, arilcicloalquilo independientemente sustituido en el resto arilo con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes, heteroarilalquilo sin sustituir, heteroarilalquilo independientemente sustituido en el resto heteroarilo con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes, heteroarilcicloalquilo sin sustituir, heteroarilcicloalquilo independientemente sustituido en el resto heteroarilo con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes, arilheterocicloalquilo sin sustituir y arilheterocicloalquilo independientemente sustituido en el resto arilo con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes; o

Y se selecciona entre el grupo que consiste en:



Z se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, -O-alquilo, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R¹⁴ que pueden ser iguales o

ES 2 341 560 T3

diferentes, $-NR^8R^9$, $-NR^8R^{13}$, heterocicloalquilo benzo-condensado sin sustituir y heterocicloalquilo benzo-condensado opcionalmente sustituido independientemente en el resto benzo- o heterocicloalquilo con uno o más sustituyentes R^{14} que pueden ser iguales o diferentes;

5 cada R^{12} es independientemente H o alquilo;

R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en H, heterocicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} que pueden ser iguales o diferentes, arilalquilo sin sustituir, arilalquilo independientemente sustituido en el resto arilo con uno o más sustituyentes R^{14} que pueden ser iguales o diferentes, heteroarilalquilo sin sustituir, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido independientemente en el resto heteroarilo con uno o más sustituyentes R^{14} que pueden ser iguales o diferentes, cicloalquilo sin sustituir, cicloalquilo opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} que pueden ser iguales o diferentes, -alquileno-cicloalquilo sin sustituir, -alquileno-cicloalquilo independientemente sustituido en el resto cicloalquilo con uno o más sustituyentes R^{14} que pueden ser iguales o diferentes, -alquileno-heterocicloalquilo sin sustituir y -alquileno-heterocicloalquilo independientemente sustituido en el resto heterocicloalquilo con uno o más sustituyentes R^{14} que pueden ser iguales o diferentes;

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en halo, $-CF_3$, $-OH$, $-O$ -alquilo, $-OCF_3$, $-CN$, $-NR^8R^9$, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)$ -arilo, $-C(O)$ - NR^8R^9 , $-C(O)O$ -alquilo, -alquileno- NR^8R^9 , -alquileno- $C(O)O$ -alquilo, $-N(R^8)C(O)$ -alquilo, $-N(R^8)C(O)$ -arilo, $-N(R^8)C(O)$ -heteroarilo, $-N(R^8)C(O)$ - NR^8R^9 , piperidinilo, pirrolidinilo, arilo, heteroarilo y $-O-CH_2-CH_2-O-$, en la que ambos átomos de oxígeno de dicho $-O-CH_2-CH_2-O-$ están enlazados al mismo átomo de carbono y con la condición de que los restos arilo y heteroarilo no estén sustituidos con dicho grupo $-O-CH_2-CH_2-O-$;

25 m y n son independientemente 0, 1 ó 2, con la condición de que m+n sea 1 ó 2;

p es un número entero de 1 a 4;

r es un número entero de 1 a 3; y

30 t es un número entero de 0 a 2;

o en la que:

35 L es como se ha definido anteriormente;

R^1 es fenilo, piridilo o tiofenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes R^7 ;

R^2 es -alquileno (C_1-C_6)-X-C(O)-Y;

40 R^3 es fenilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo o $-CH_2$ -ciclopropilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X, Y, Z, R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han definido anteriormente;

45 m y n son cada uno 1; y

p, r y t son como se han definido anteriormente;

o en la que:

50 L es como se ha definido anteriormente;

R^1 es fenilo, piridilo o tiofenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes R^7 ;

55 R^2 es -cicloalquileno (C_3-C_6)-X-C(O)-Y,

- cicloalquileno (C_3-C_6)-alquileno (C_1-C_6)-C(O)-Y, o

- cicloalquileno (C_3-C_6)-alquileno (C_1-C_6)-C(O)-Y sustituido en el resto alquileno (C_1-C_6) con uno o más grupos hidroxí;

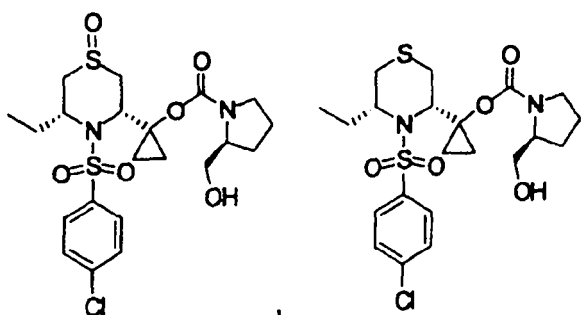
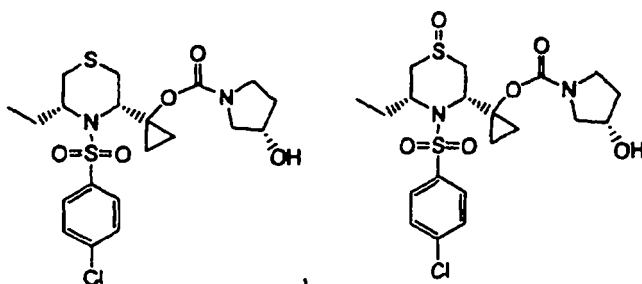
60 R^3 es $-CH_2$ -ciclopropilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes;

65 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X, Y, Z, R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han definido anteriormente;

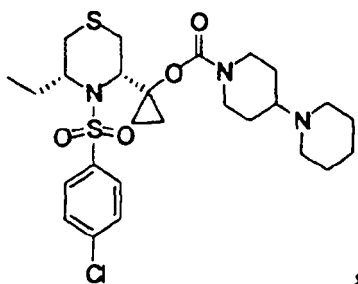
m y n son cada uno 1; y

p, r y t son como se han definido anteriormente; o

un compuesto o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en:



y



2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es fenilo, piridilo o tiofenilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes R^7 ;

R^2 es -alquileo (C_1-C_6)-X-C(O)-Y, -cicloalquileo (C_3-C_6)-X-C(O)-Y, -cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_1-C_6)-C(O)-Y, o

-cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_1-C_6)-alquileo-C(O)-Y sustituido en el resto alquileo (C_1-C_6)-alquileo con uno o más grupos hidroxilo;

R^3 es fenilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo o -CH₂-ciclopropilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^7 que pueden ser iguales o diferentes; y

m y n son cada uno 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es -O-.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es -N(alquilo (C_1-C_6)).

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en

-alquileo (C_1-C_6)-X-C(O)-Y,

-alquileo (C_0-C_6)-cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_0-C_6)-X-C(O)-Y, y

-alquileo (C_0-C_6)-cicloalquileo (C_3-C_6)-alquileo (C_0-C_6)-C(O)-Y.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es $-CH_2-X-C(O)-Y$.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es $-CH_2-O-C(O)-Y$.

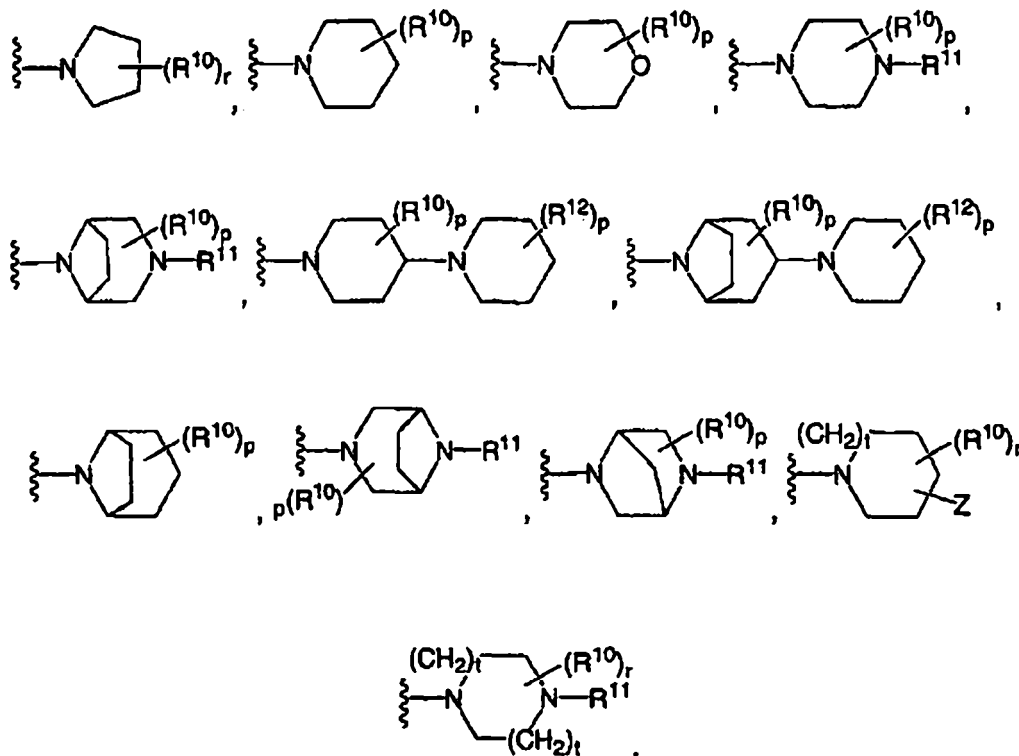
8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es -1,1-ciclo-propileno-O-C(O)-Y.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es -1,1-ciclo-propileno- $CH_2-C(O)-Y$ o -1,1 -ciclopropileno- $CH(OH)-C(O)-Y$.

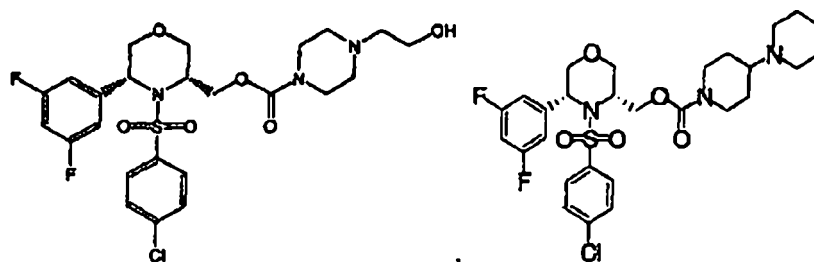
10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en 3,5-difluorofenilo, ciclopropilo, metilo, etilo, iso-propilo, n-propilo, $-CH_2$ -ciclopropilo, $-CH_2$ -(2,2-difluorociclopropilo).

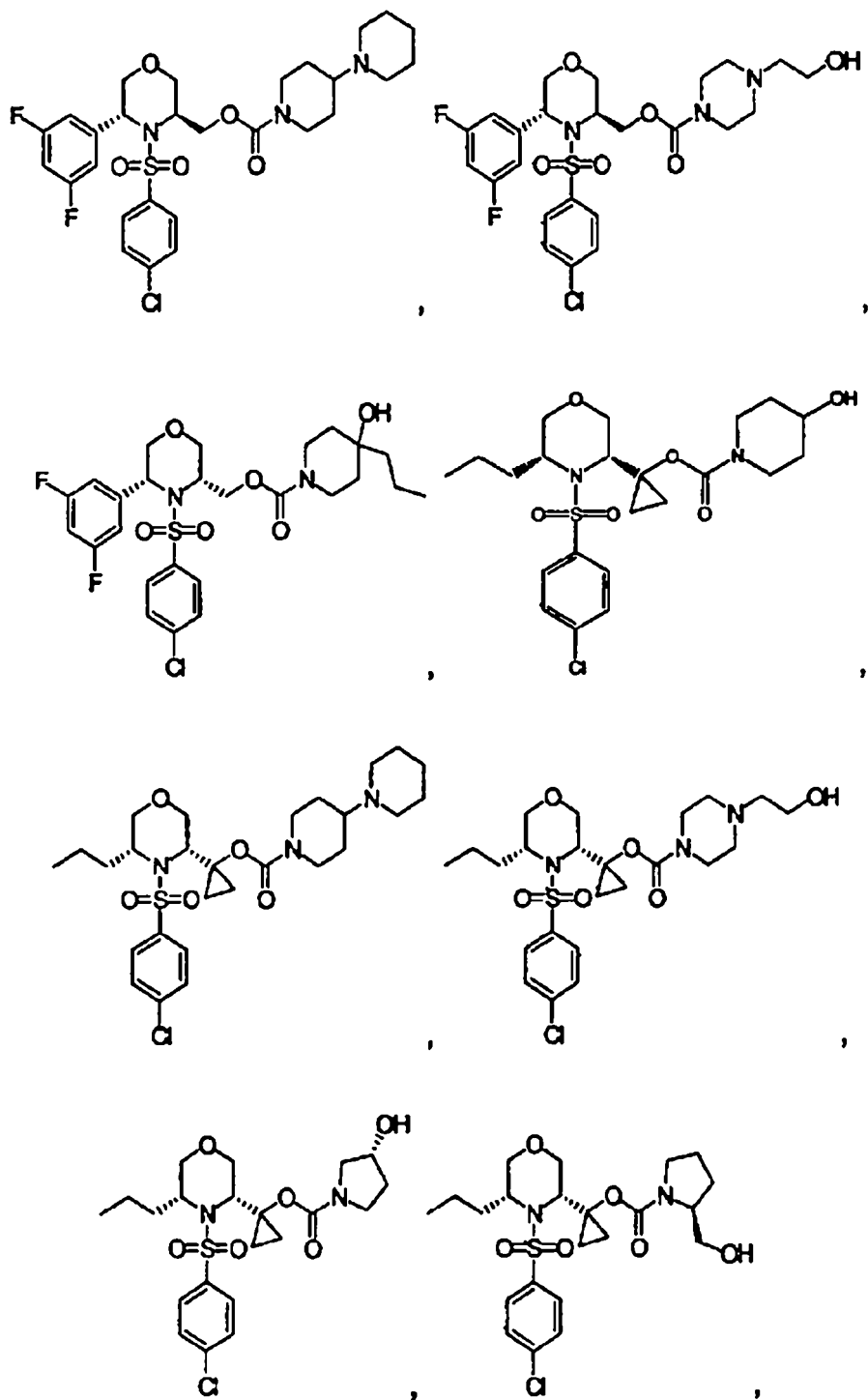
11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que donde R^1 es 4-clorofenilo.

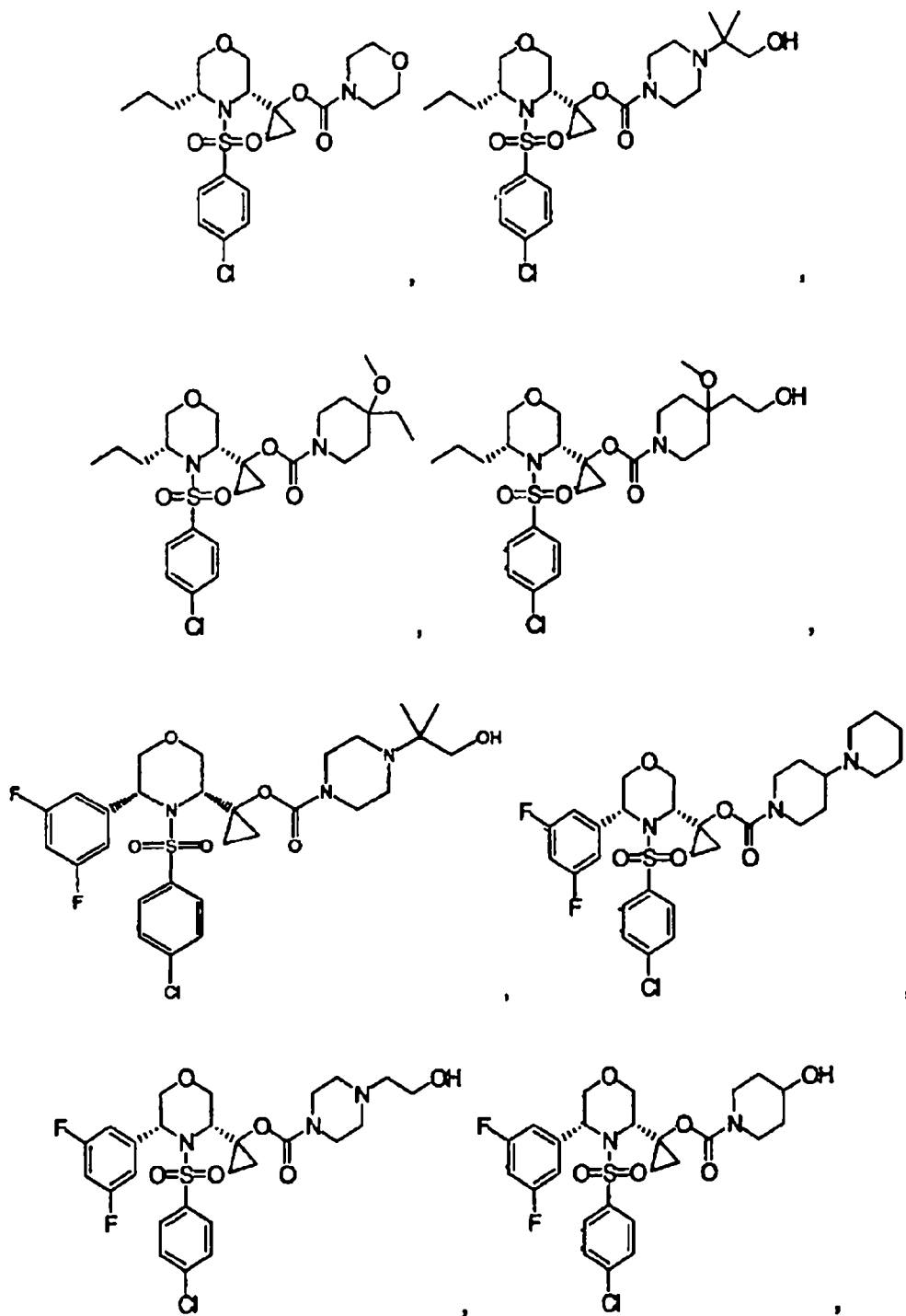
12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y se selecciona entre el grupo que consiste en $-NR^8R^9$,

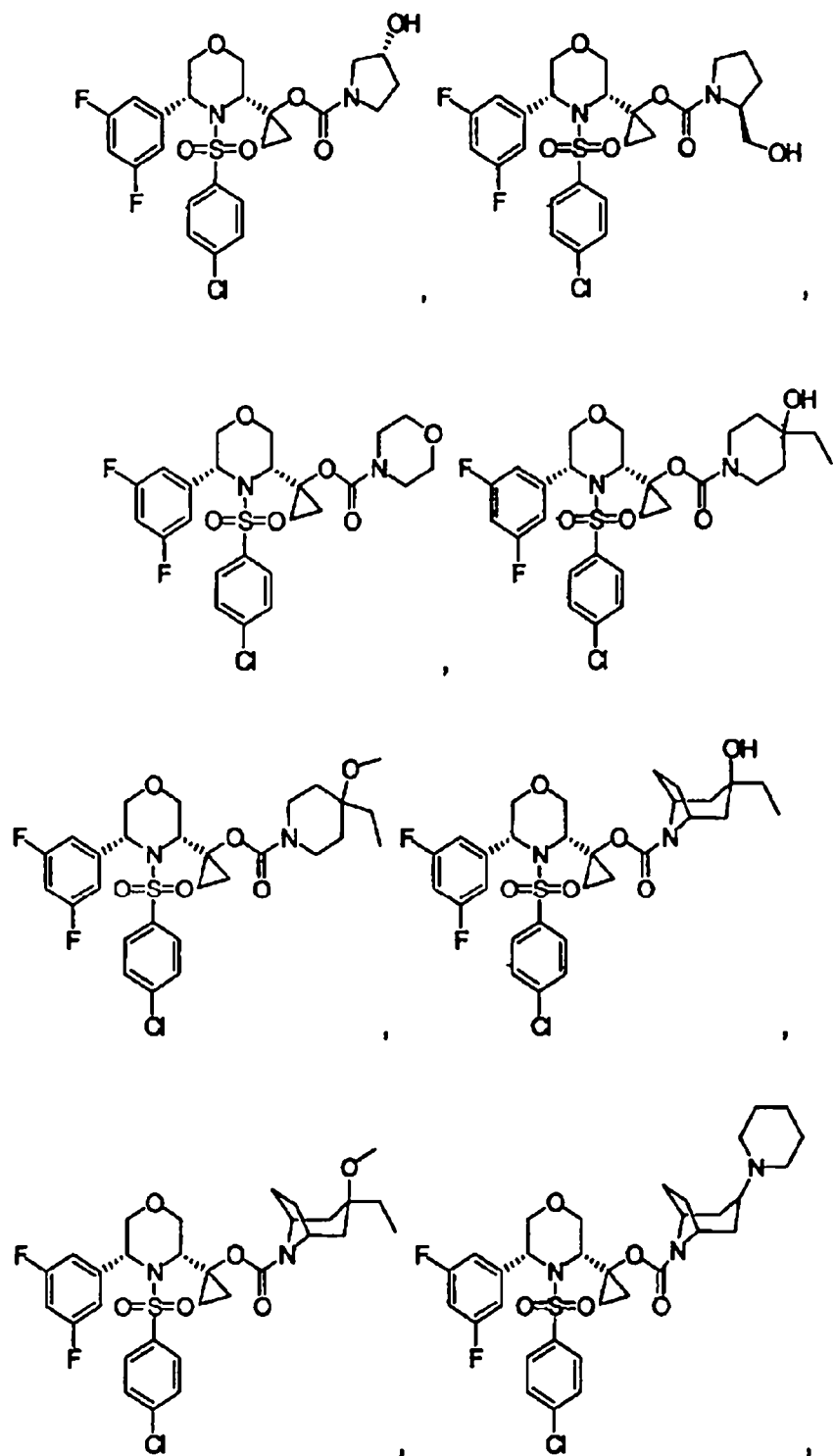


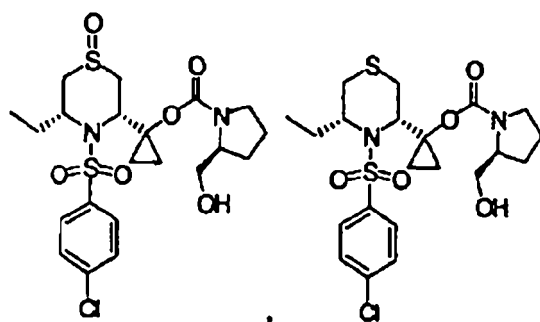
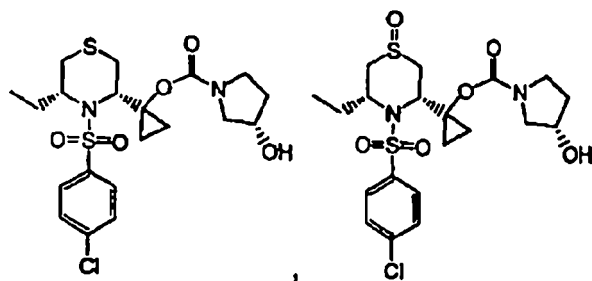
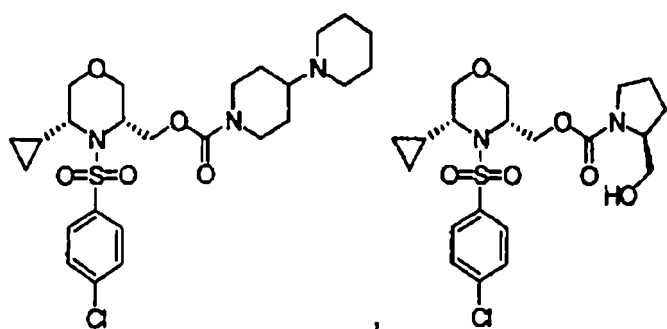
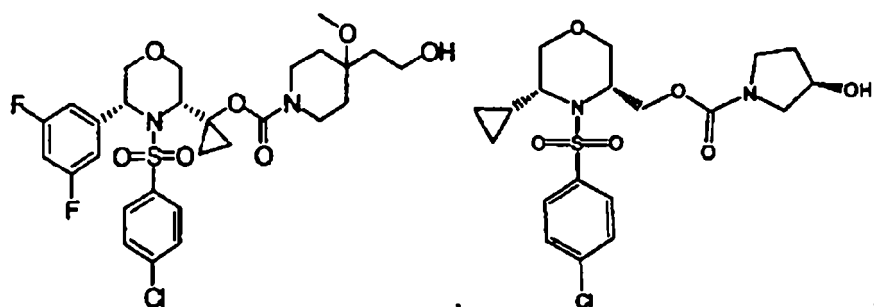
13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en:



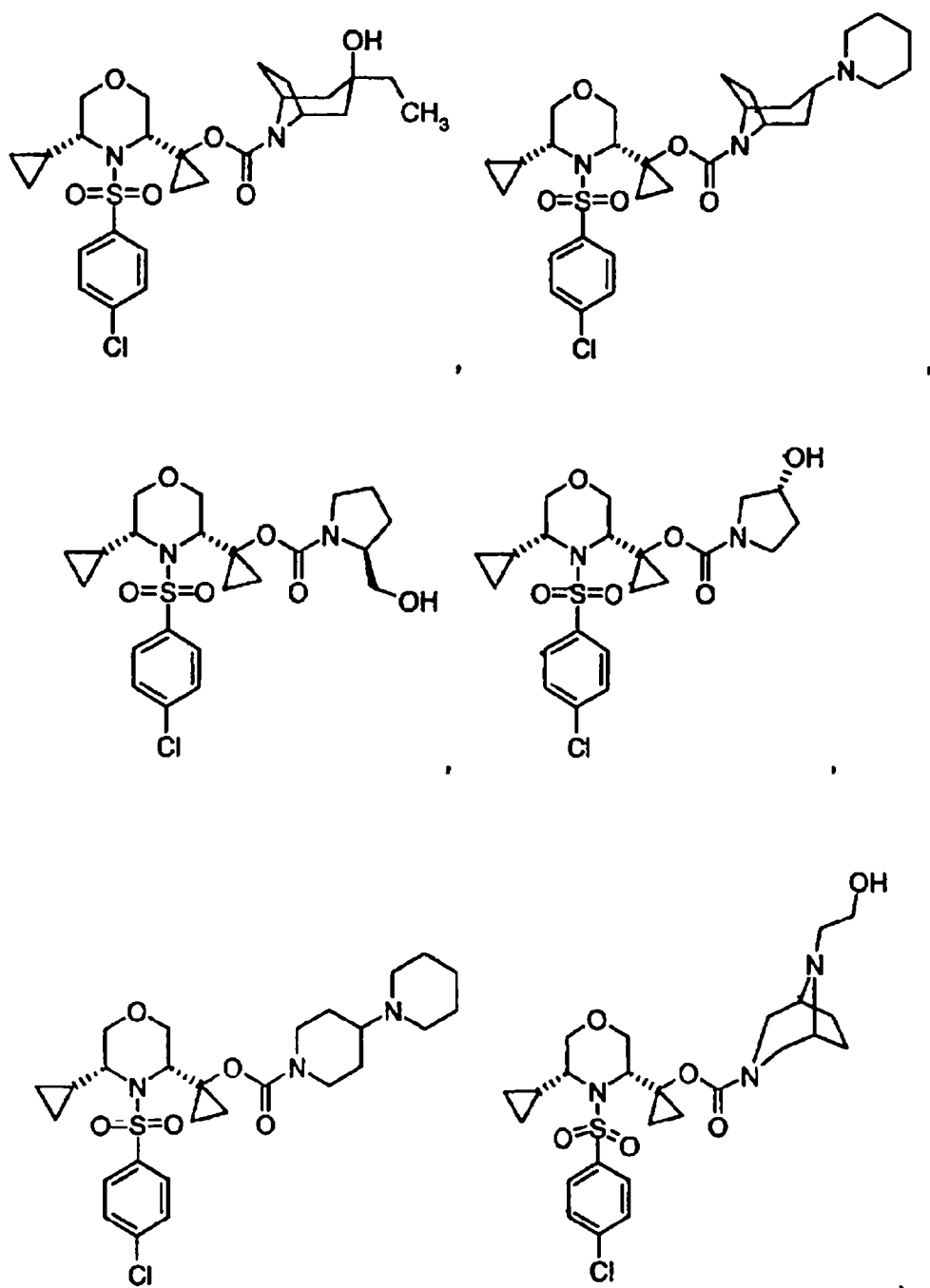


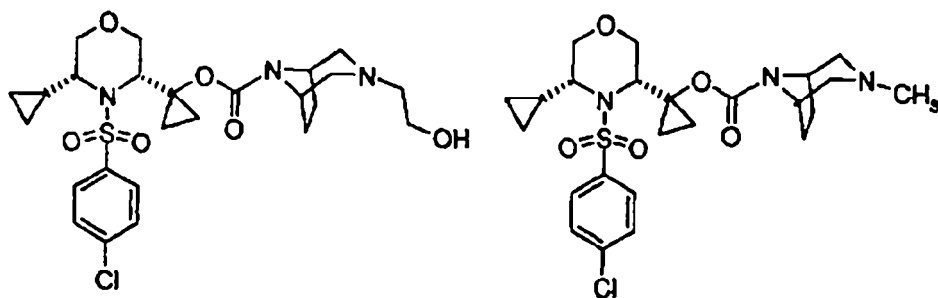
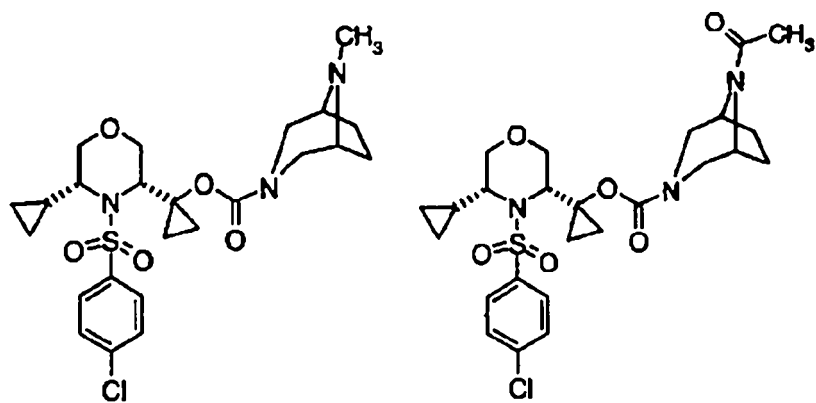
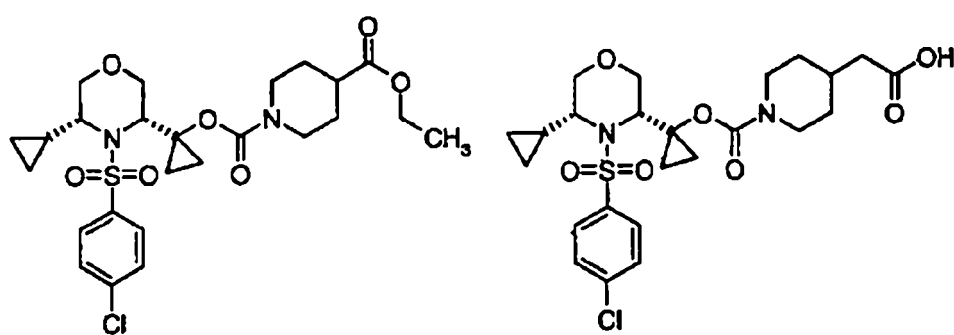
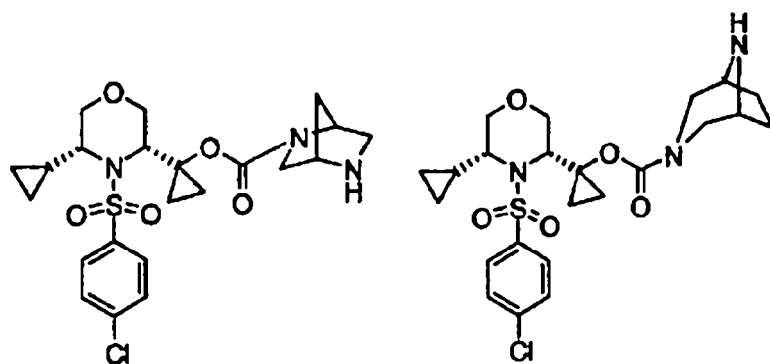


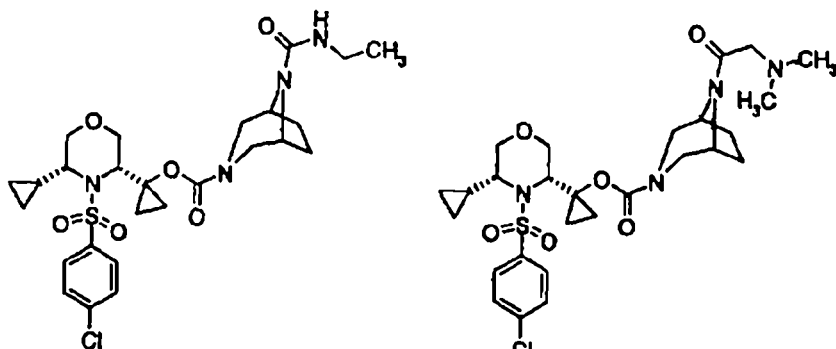
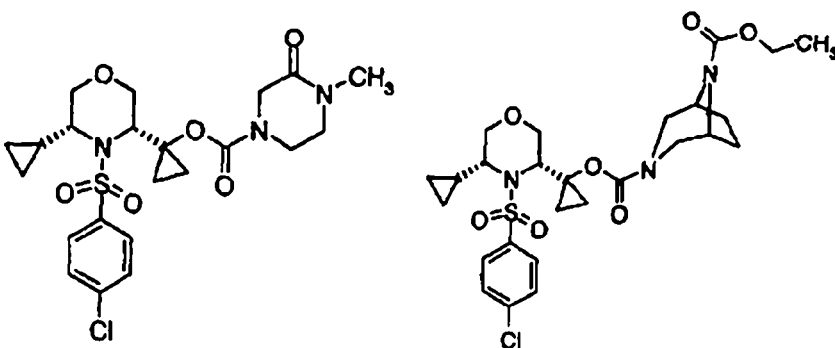
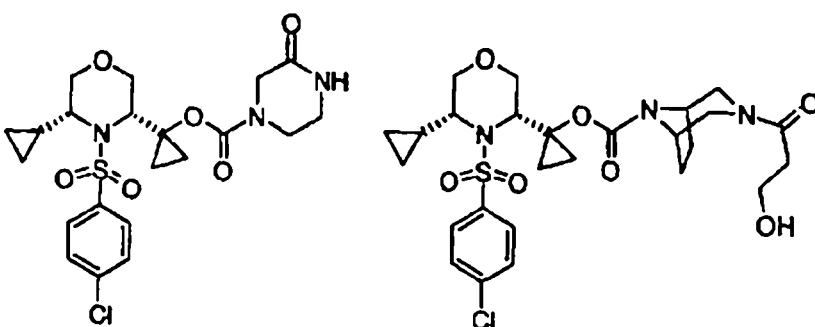
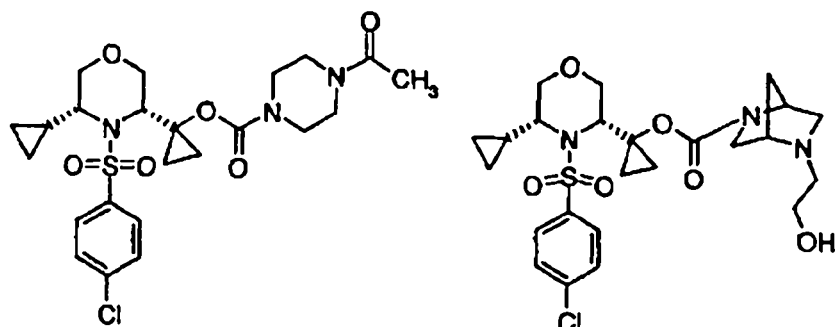












5

10

15

20

25

30

35

40

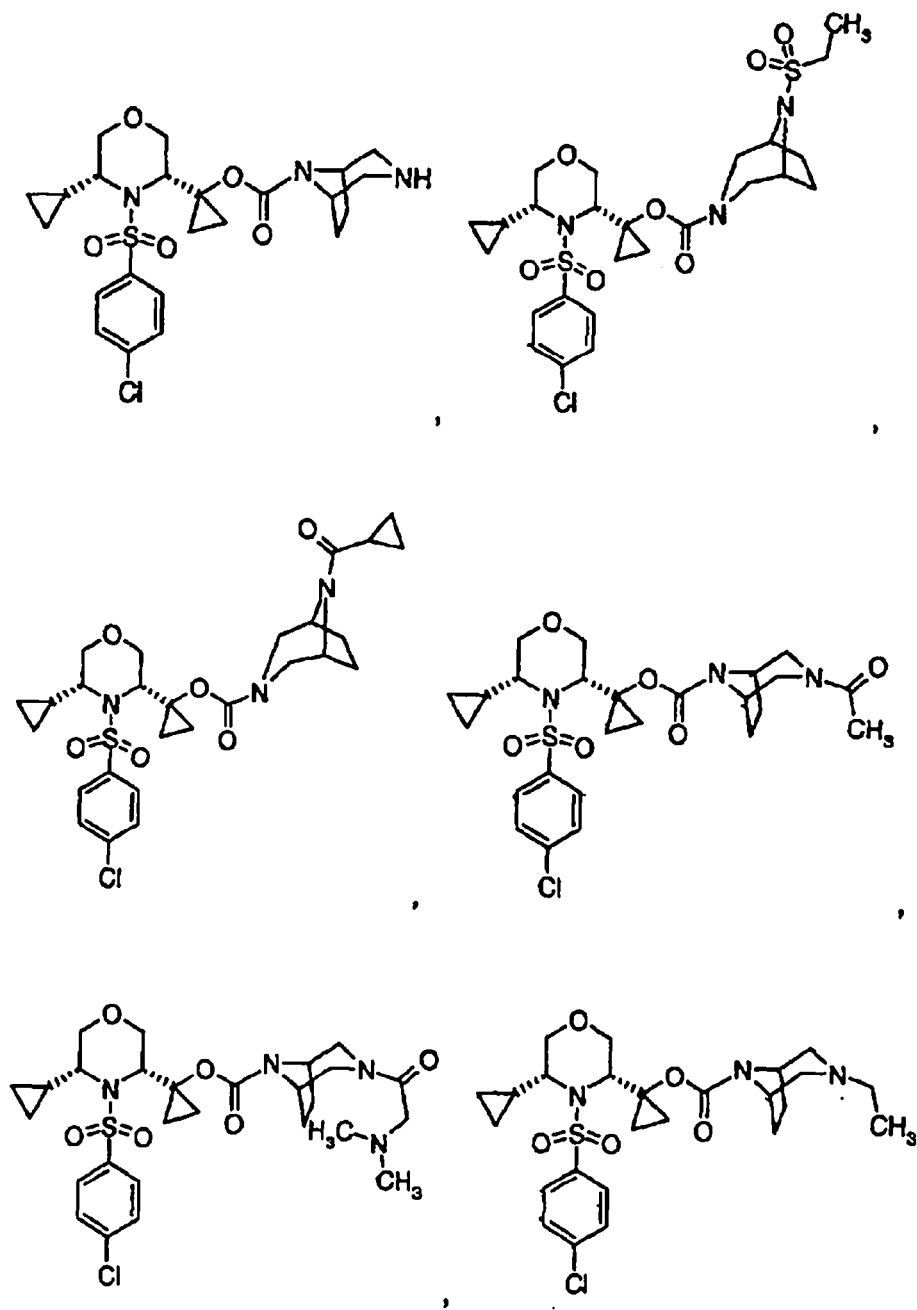
45

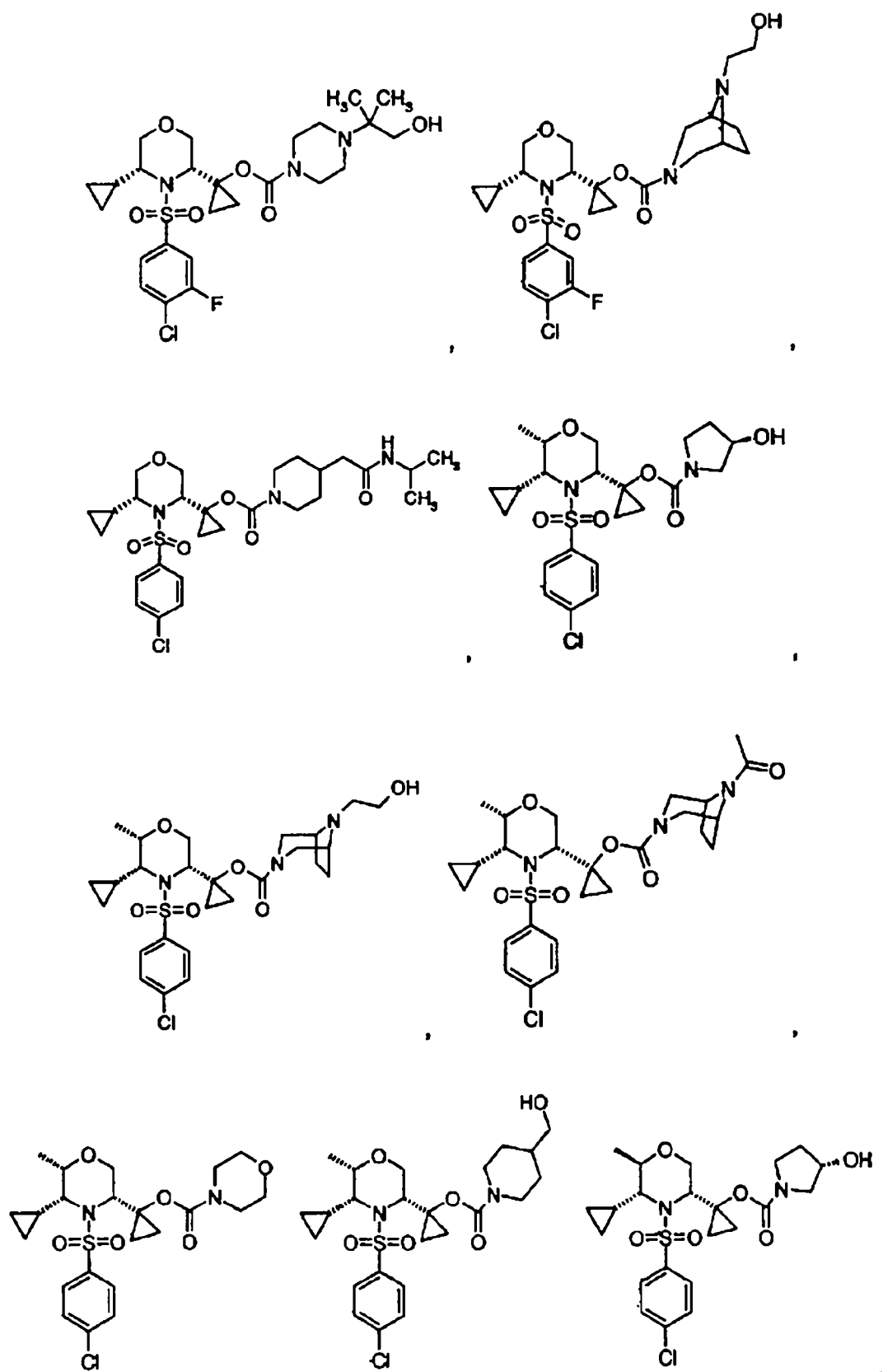
50

55

60

65

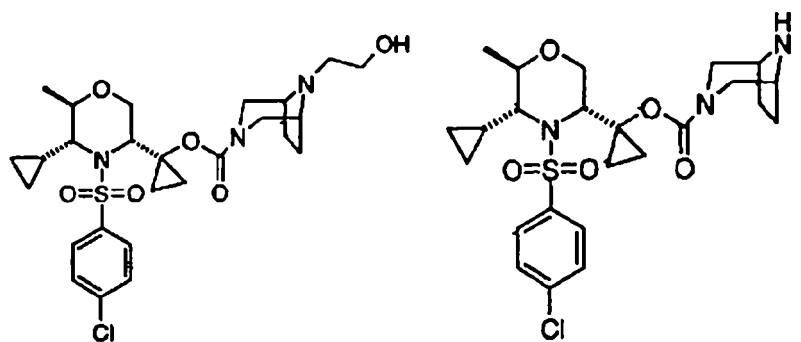




5

10

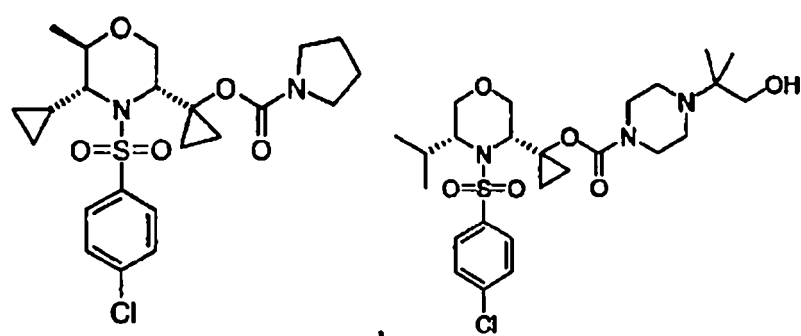
15



20

25

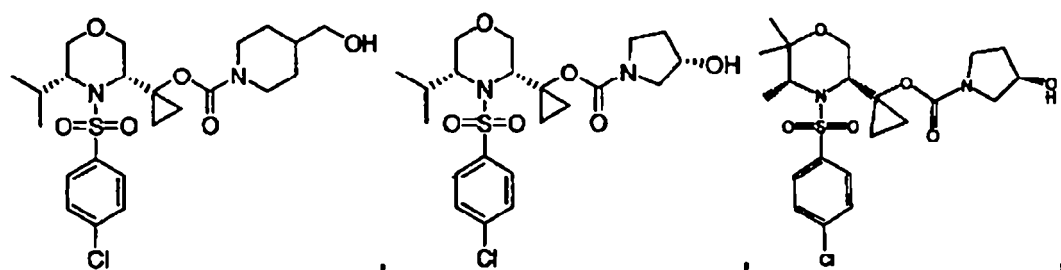
30



35

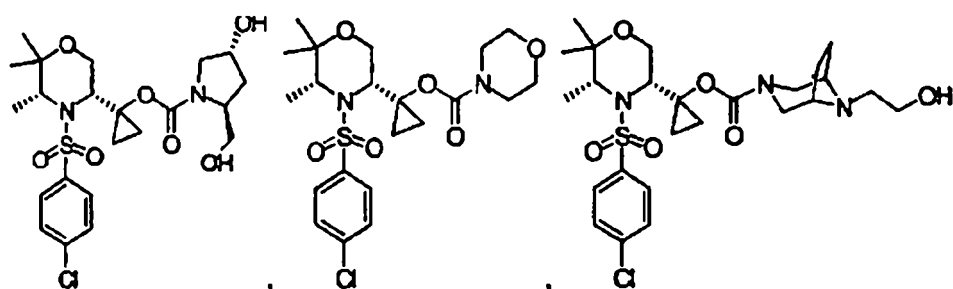
40

45



50

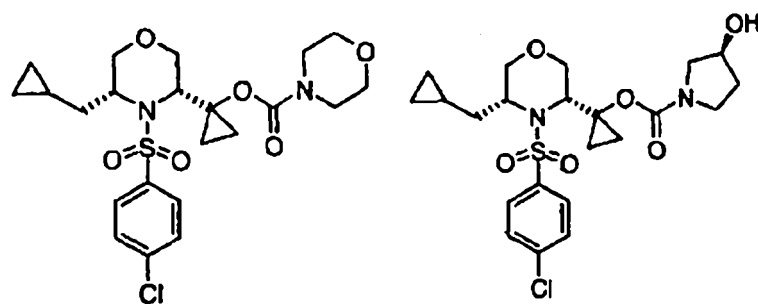
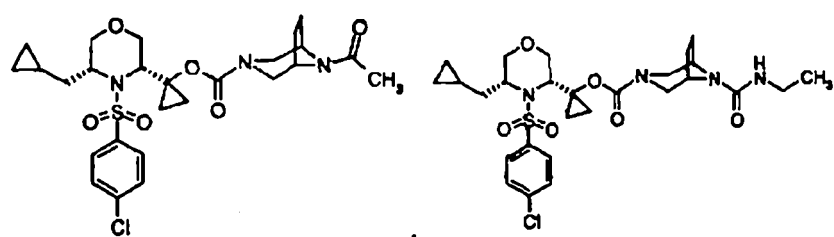
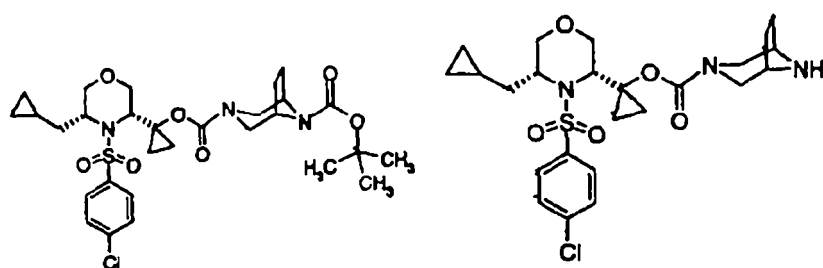
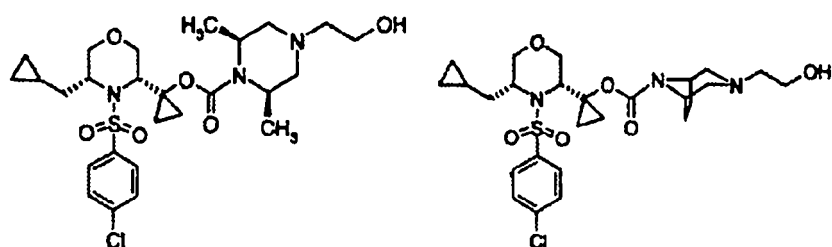
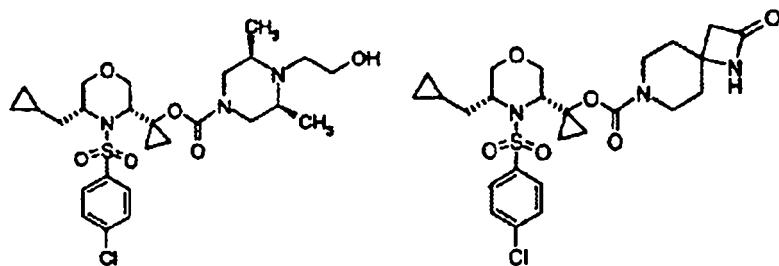
55

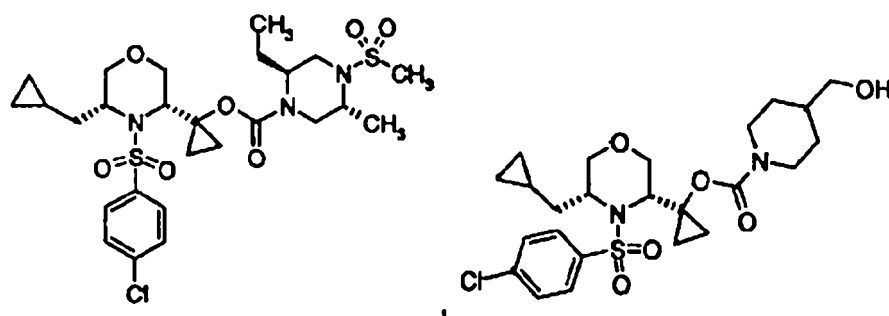
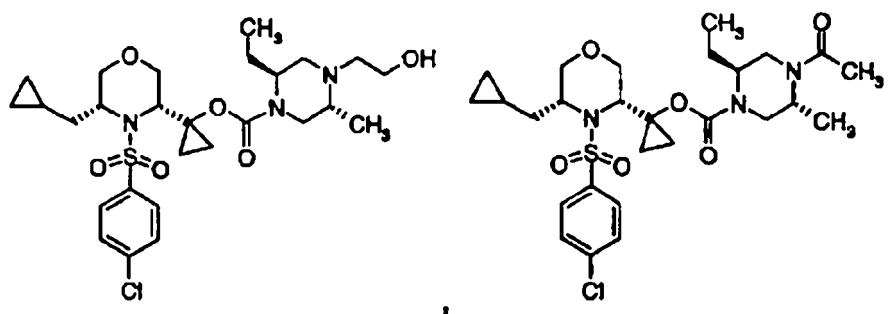
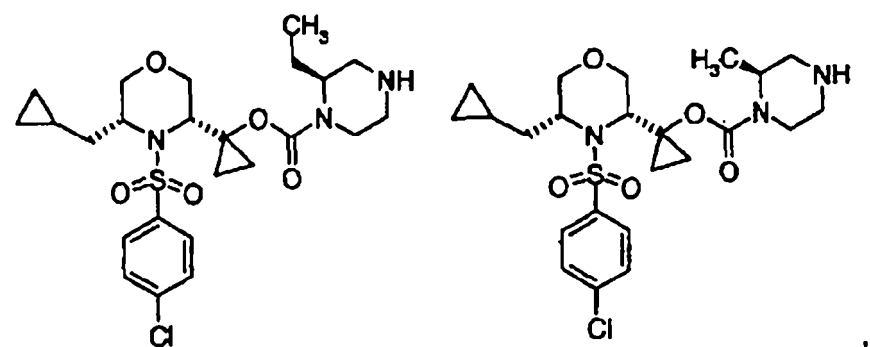
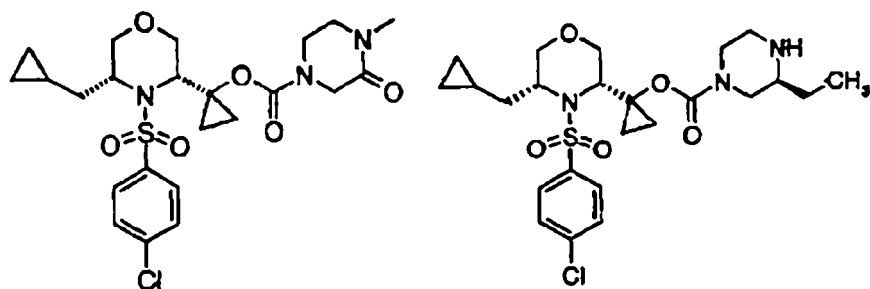


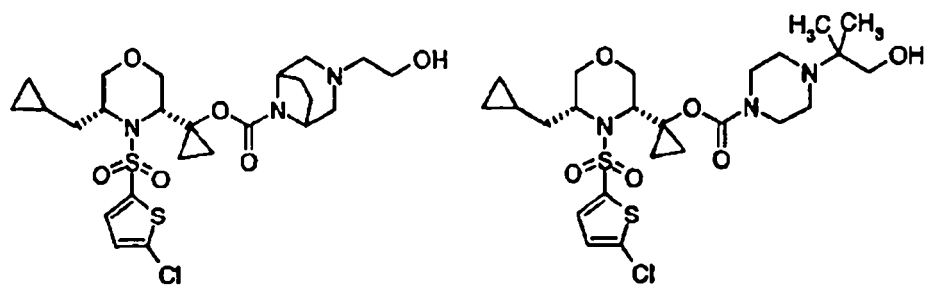
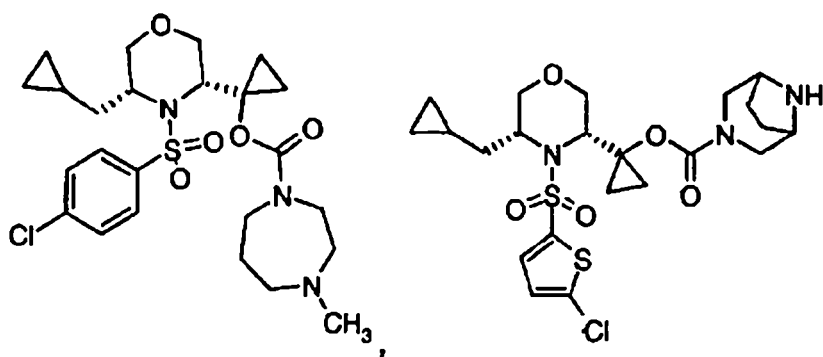
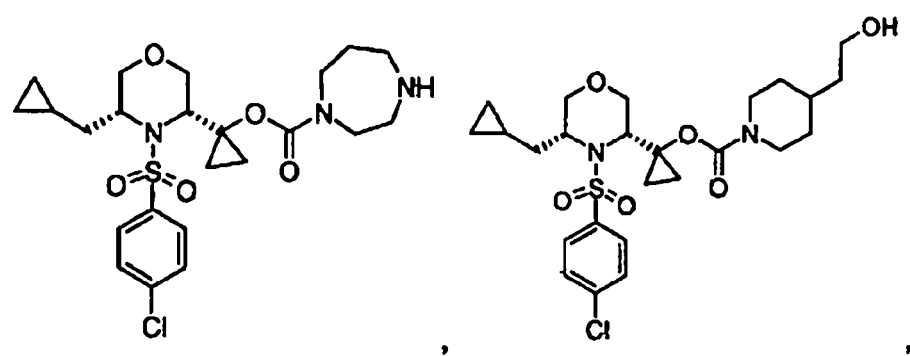
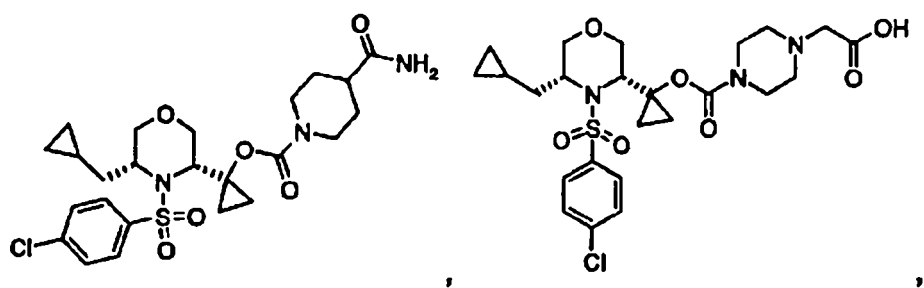
60

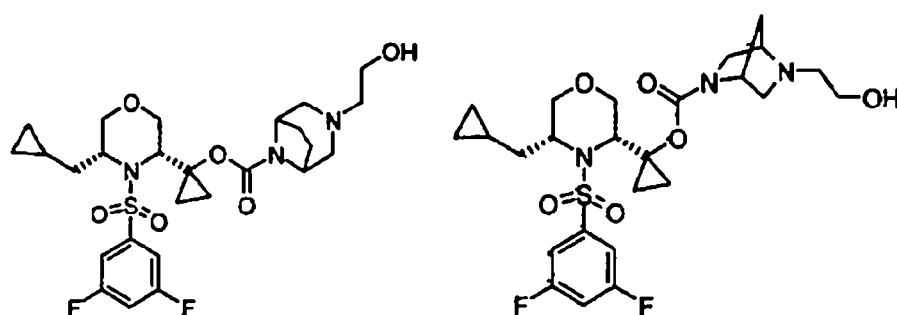
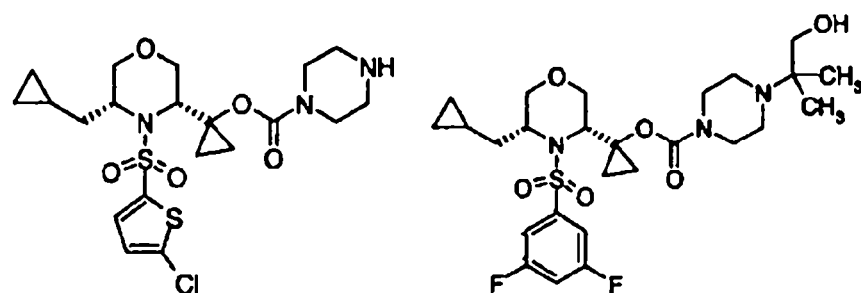
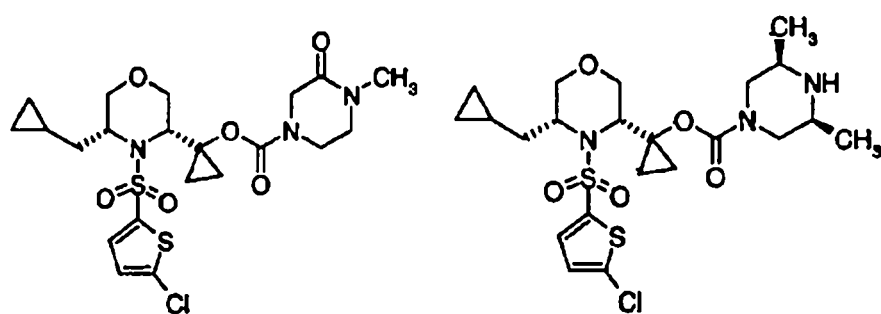
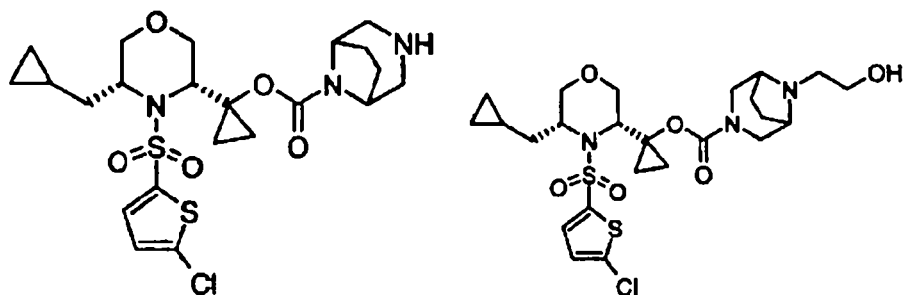
65

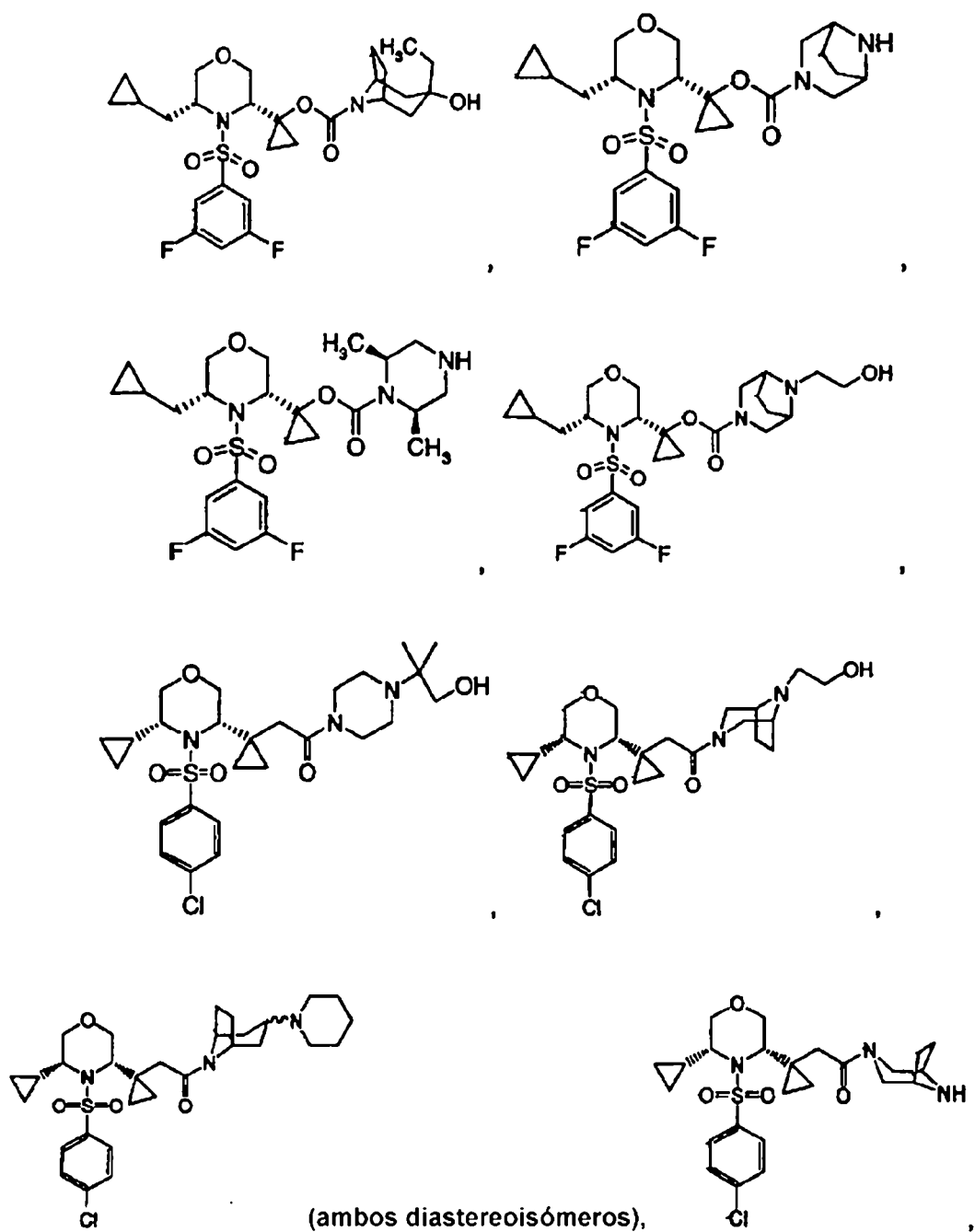


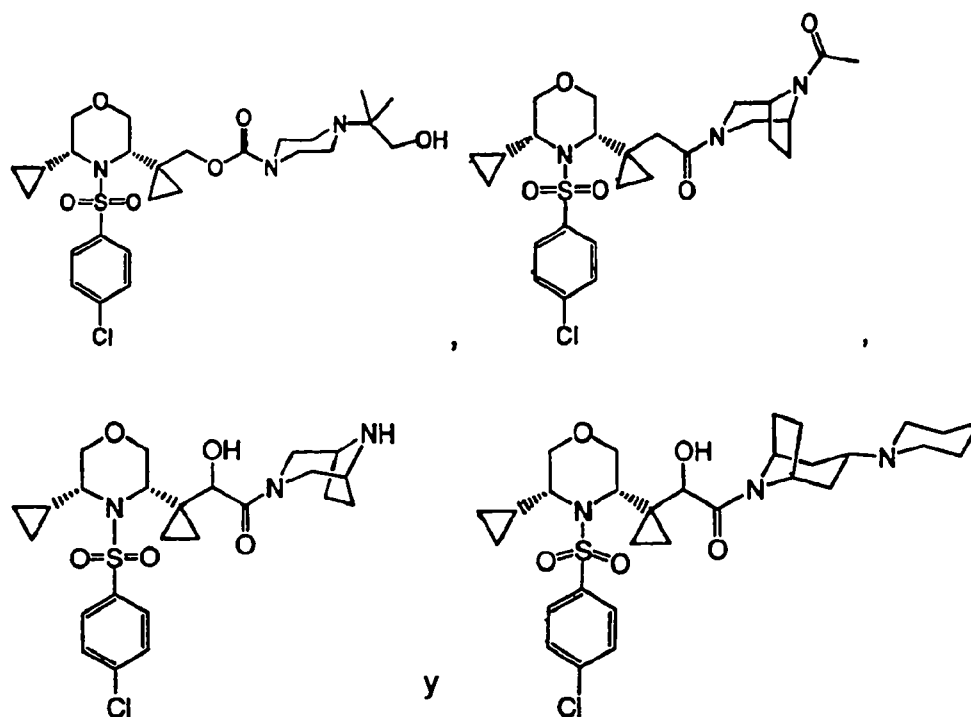




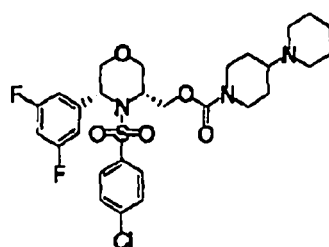




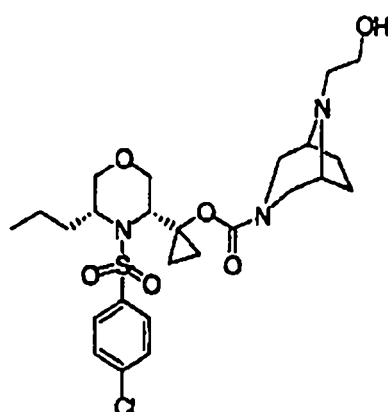




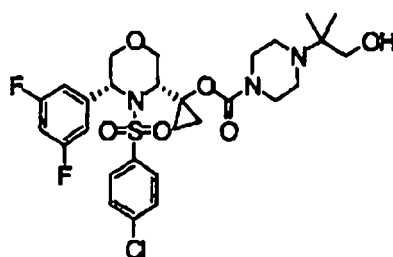
14. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



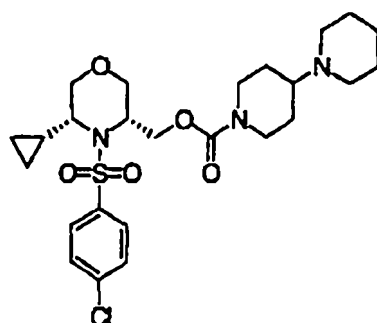
15. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



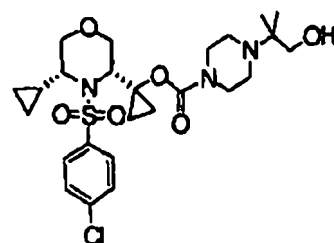
16. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



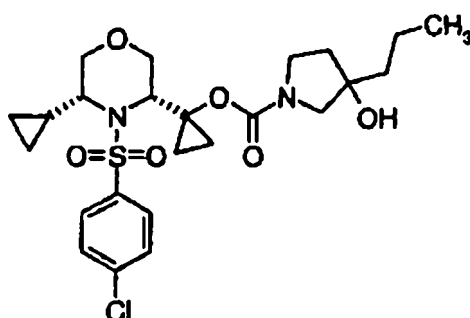
17. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



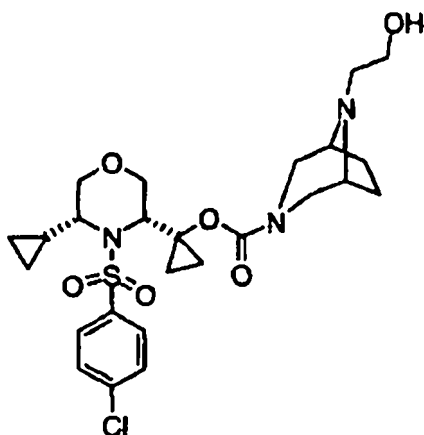
18. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



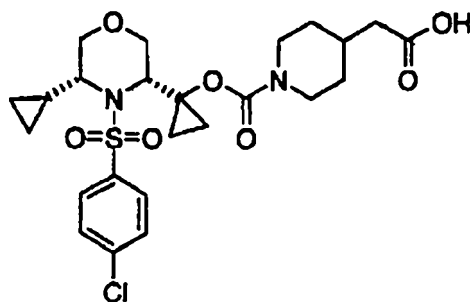
19. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



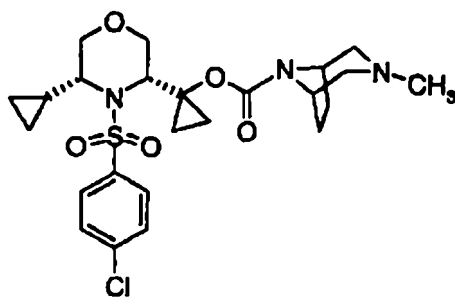
20. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



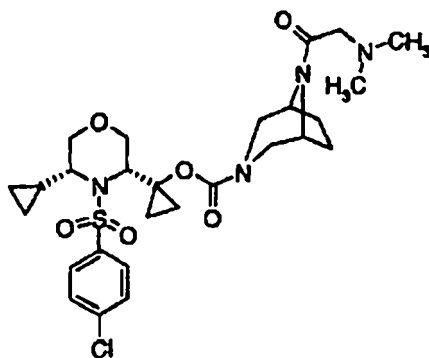
21. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



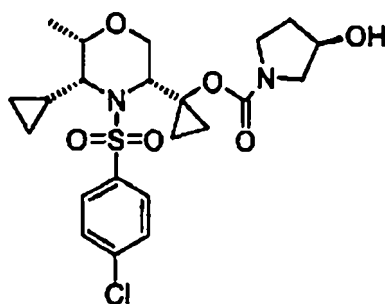
22. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



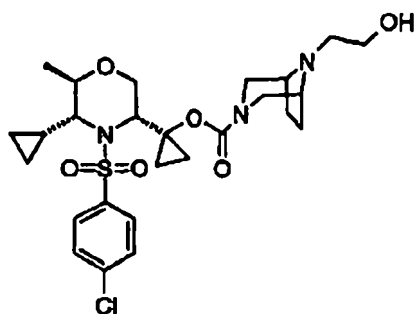
23. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



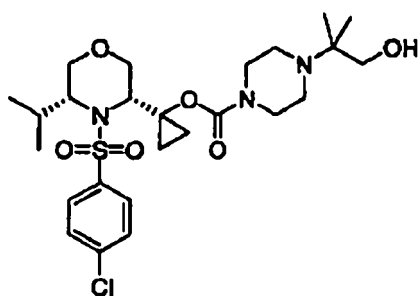
24. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



25. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



26. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:

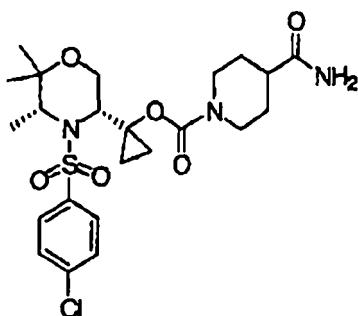


27. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:

5

10

15

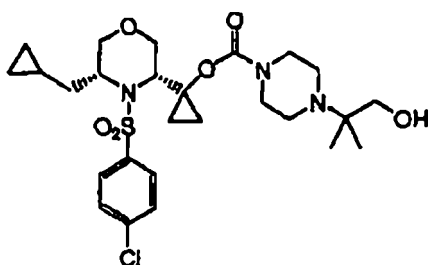


28. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:

20

25

30



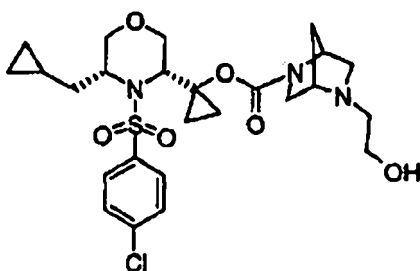
35

29. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:

40

45

50

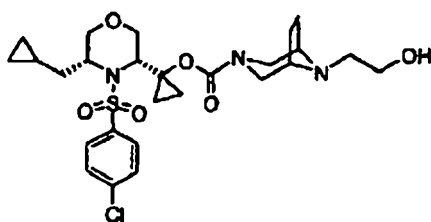


30. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:

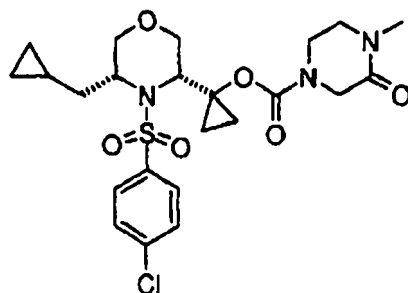
55

60

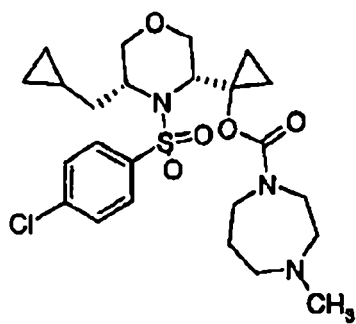
65



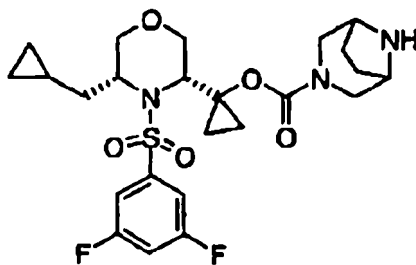
31. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



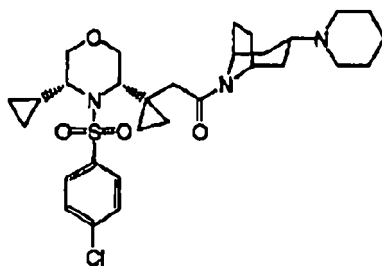
32. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



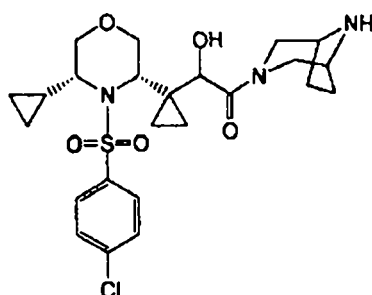
33. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



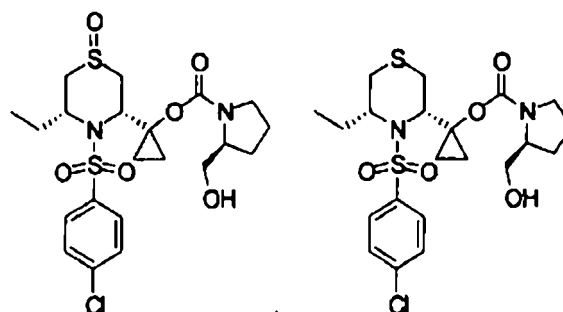
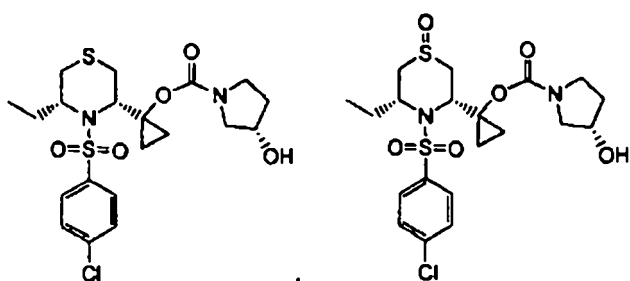
34. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



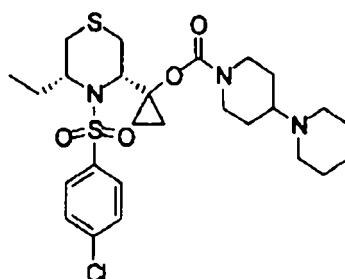
35. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente estructura:



36. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en:



y



37. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Uso de uno o más compuestos de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades neurodegenerativas.

ES 2 341 560 T3

39. Uso de uno o más compuestos de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que se puede mejorar inhibiendo la deposición de la proteína beta amiloide.

5 40. Uso de uno o más compuestos de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de una o más enfermedades neurodegenerativas.

10 42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de una afección que se puede mejorar inhibiendo la deposición de proteína beta amiloide.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65