

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 884 945**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64	(2006.01)	C07D 407/04	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07D 241/04	(2006.01)	C07D 233/72	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)	A61K 31/4174	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)	A61K 31/4178	(2006.01)		
C07D 413/06	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)		
C07D 409/06	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)		
C07D 407/06	(2006.01)	A61P 1/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2017 E 19212378 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021 EP 3640243**

54 Título: **Derivados de piperazina para el tratamiento de la hipertensión y/o la fibrosis**

30 Prioridad:

21.09.2016 AU 2016903804

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

13.12.2021

73 Titular/es:

**VECTUS BIOSYSTEMS LIMITED (100.0%)
3-11 Primrose Avenue
Rosebery, NSW 2018, AU**

72 Inventor/es:

DUGGAN, KAREN ANNETTE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 884 945 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazina para el tratamiento de la hipertensión y/o la fibrosis

Campo de la invención

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional Australiana No. 2016903804 (registrada el 21 de septiembre de 2016).

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades cardiovasculares, y en particular en el tratamiento de la prehipertensión, la hipertensión y/o afecciones fibróticas.

10 La invención se ha desarrollado principalmente para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades cardiovasculares y se describirá a continuación con referencia a esta solicitud.

Antecedentes de la invención

Cualquier discusión del estado de la técnica a lo largo de la memoria descriptiva no debe considerarse en modo alguno como una admisión de que dicho estado de la técnica es ampliamente conocido o forma parte del conocimiento general común en el campo.

15 La hipertensión (presión arterial alta) afecta al 26% de la población adulta en todo el mundo con una incidencia del 30 al 33% en los países occidentales. Se espera que la incidencia mundial de la hipertensión alcance el 29% en 2025 como consecuencia de la occidentalización de India y China. Los estudios actuales indican que menos del 20% de los pacientes con hipertensión alcanzan su objetivo de presión arterial (PA) recomendado y que para lograr estos objetivos > 75% de los pacientes requieren tratamiento con múltiples agentes antihipertensivos. La prehipertensión (presión arterial ligeramente elevada) afecta al 31% de los adultos en los EE. UU. y puede convertirse en hipertensión si no se trata.

20 La hipertensión y la prehipertensión son un factor importante en el desarrollo de daño de los vasos sanguíneos en una variedad de órganos, lo que resulta en la sustitución del tejido funcional normal por tejido cicatricial o fibrosis. Algunos de los agentes antihipertensivos actuales pueden ralentizar la progresión del reemplazo de tejido funcional por fibrosis, pero ninguno ha demostrado revertir la fibrosis existente y restaurar la arquitectura normal del tejido. Por tanto, existe la necesidad de agentes que tengan la eficacia para reducir significativamente la PA y así permitir que una mayor proporción de pacientes alcance el objetivo de PA con una terapia de agente único y/o revertir la fibrosis existente y/o restaurar la arquitectura normal del tejido.

25 Es un objeto de la presente invención superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil.

30 El documento WO 2007/006688 describe derivados de indol-3-carbonil-espiro-piperidina que actúan como antagonistas de los receptores V_{1a} .

El documento EP 1661898 describe compuestos de piperazina bicíclicos con actividad antagonista de TGR23.

El documento WO 95/25443 describe compuestos para su uso en la prevención del parto prematuro.

35 El documento US 2011/130382 describe derivados de benzodiazepina, benzazepina, benzoxazepina y diazepina útiles como agonistas de los receptores 5-HT_{2c} y 5-HT_6 .

El documento WO 2009/021868 describe derivados de piperazina amida que se unen a LXR alfa y LXR beta.

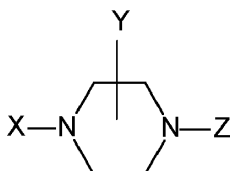
El documento WO 2007/094513 describe compuestos tipo amina cíclica con actividad inhibidora de la renina.

El documento US 5492912 describe derivados de piperazina para el tratamiento de la diabetes no dependiente de la insulina.

40 Sumario de la invención

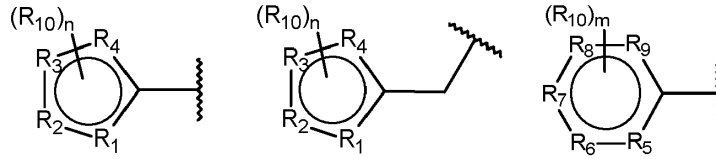
Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que ciertos compuestos tienen efectos reductores de la presión sanguínea y/o antifibróticos. Estos efectos pueden observarse en estudios de dosificación intravenosa y/u oral.

Según un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:

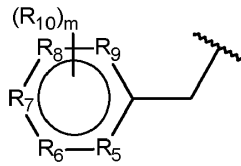


en donde:

X se selecciona del grupo que consiste en:



y



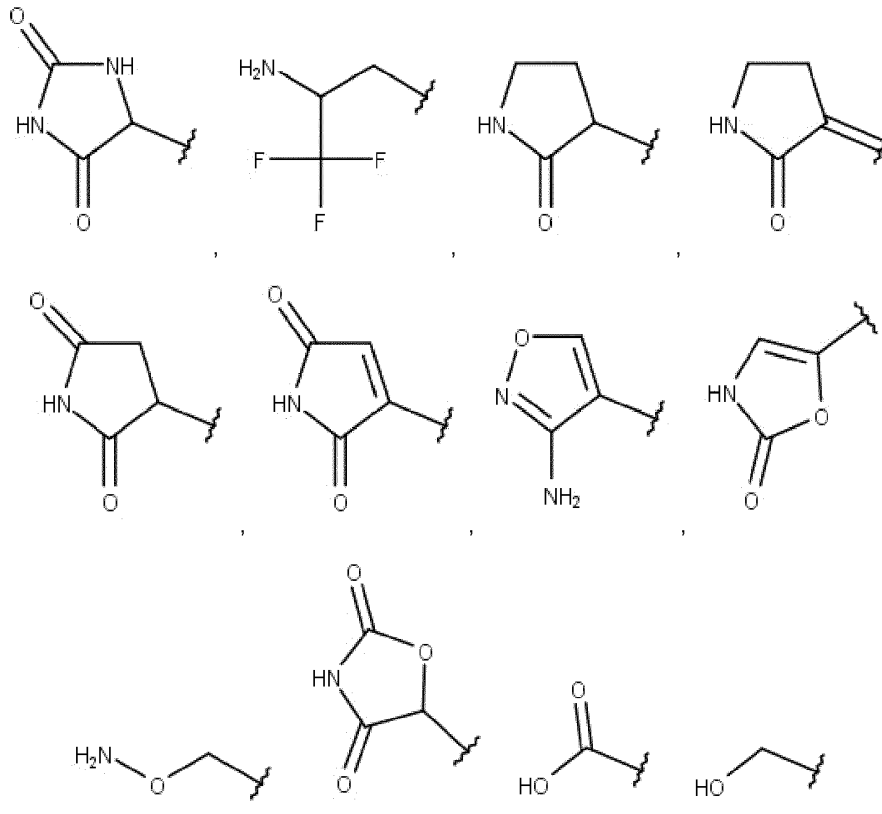
5

R₁ a R₉ son independientemente C, N, O o S;

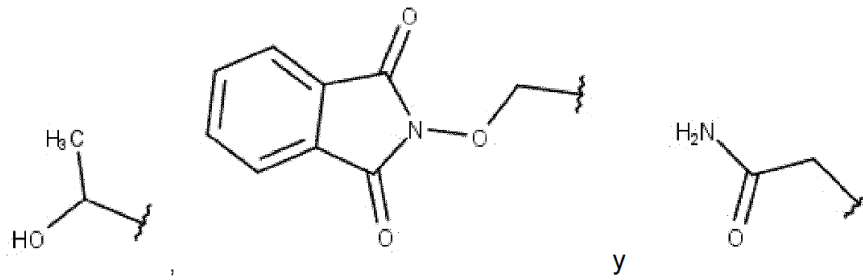
R₁₀ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halo, ácido carboxílico, amino, hidroxí y alcoxi C₁₋₆;

Y es A, CH₂-A o CH = A;

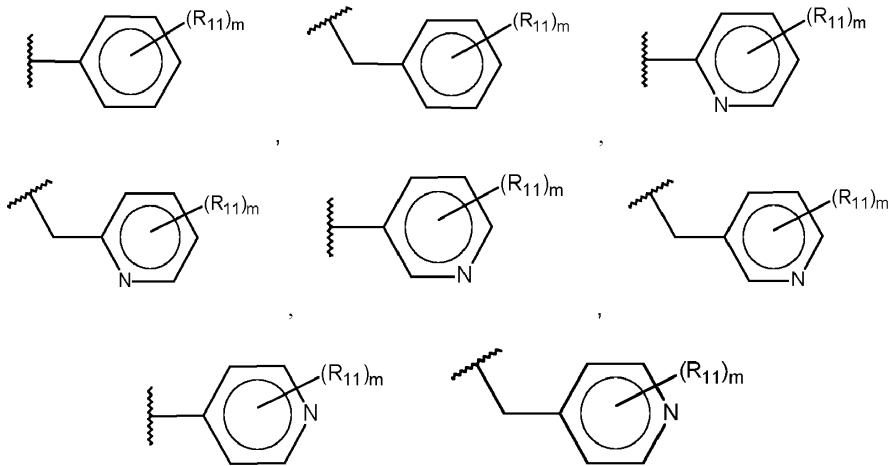
A se selecciona de:



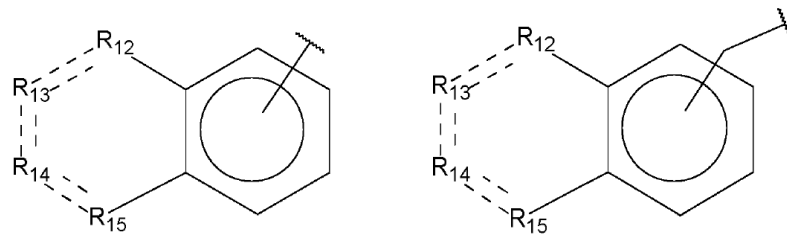
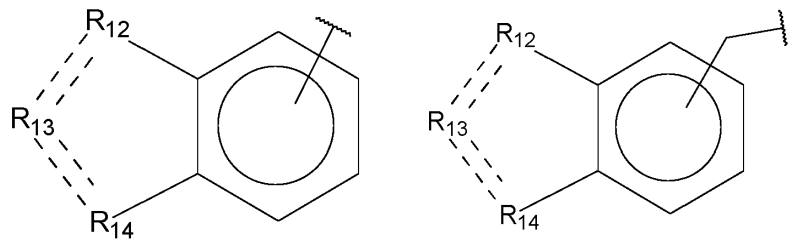
10



Z se selecciona del grupo que consiste en:



5



y

R₁₁ se selecciona independientemente de halo, alquilo, hidroxilo, amino y amino sustituido;

10 R₁₂, R₁₄ y R₁₅ son independientemente C, CH, CH₂, O, N, NH o S;

R₁₃ es C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ o C=O;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, R₁₀ se selecciona independientemente de -CH₃, -C(O)OH, -F, -NH₂, -OH y -OCH₃.

En una realización, R₅ a R₉ son independientemente C o N.

En una realización, R₁₁ es halo seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br y I.

5 En una realización, R₁₁ es amino sustituido de la fórmula -NHR₁₆ y en donde:

R₁₆ se selecciona de -CN, -SO₂(R₁₇)_aR₁₈ y -CO(R₁₇)_aR₁₈,

a es 0 o 1,

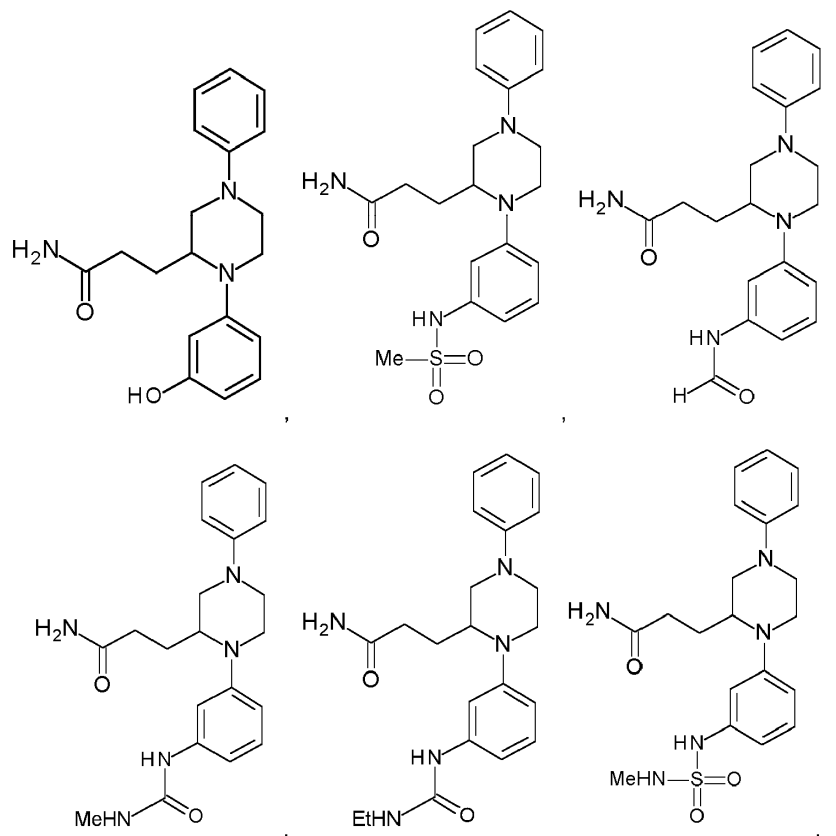
R₁₇ se selecciona de -NH- y -O-, y

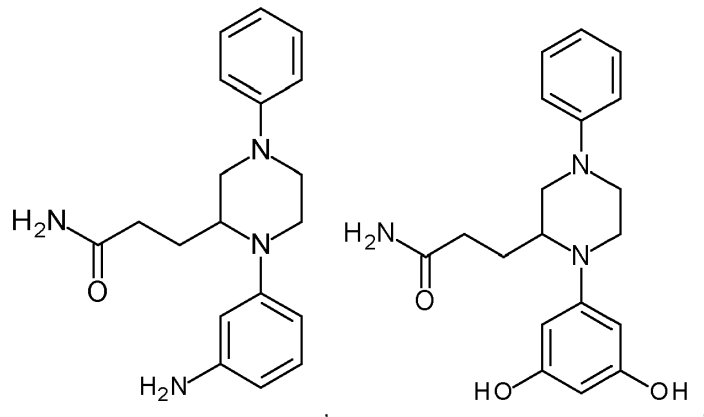
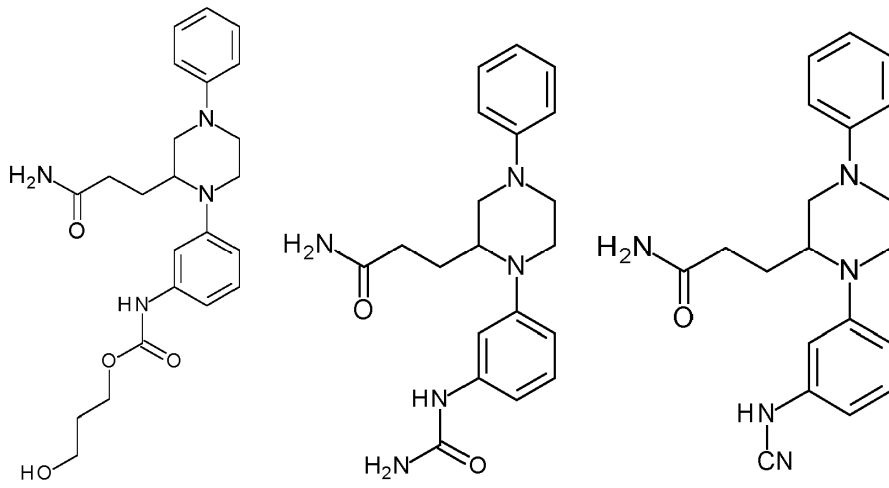
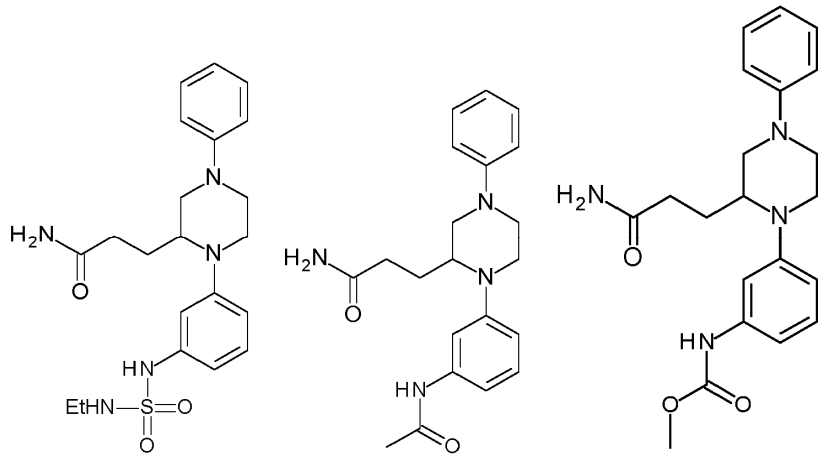
R₁₈ se selecciona de -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH.

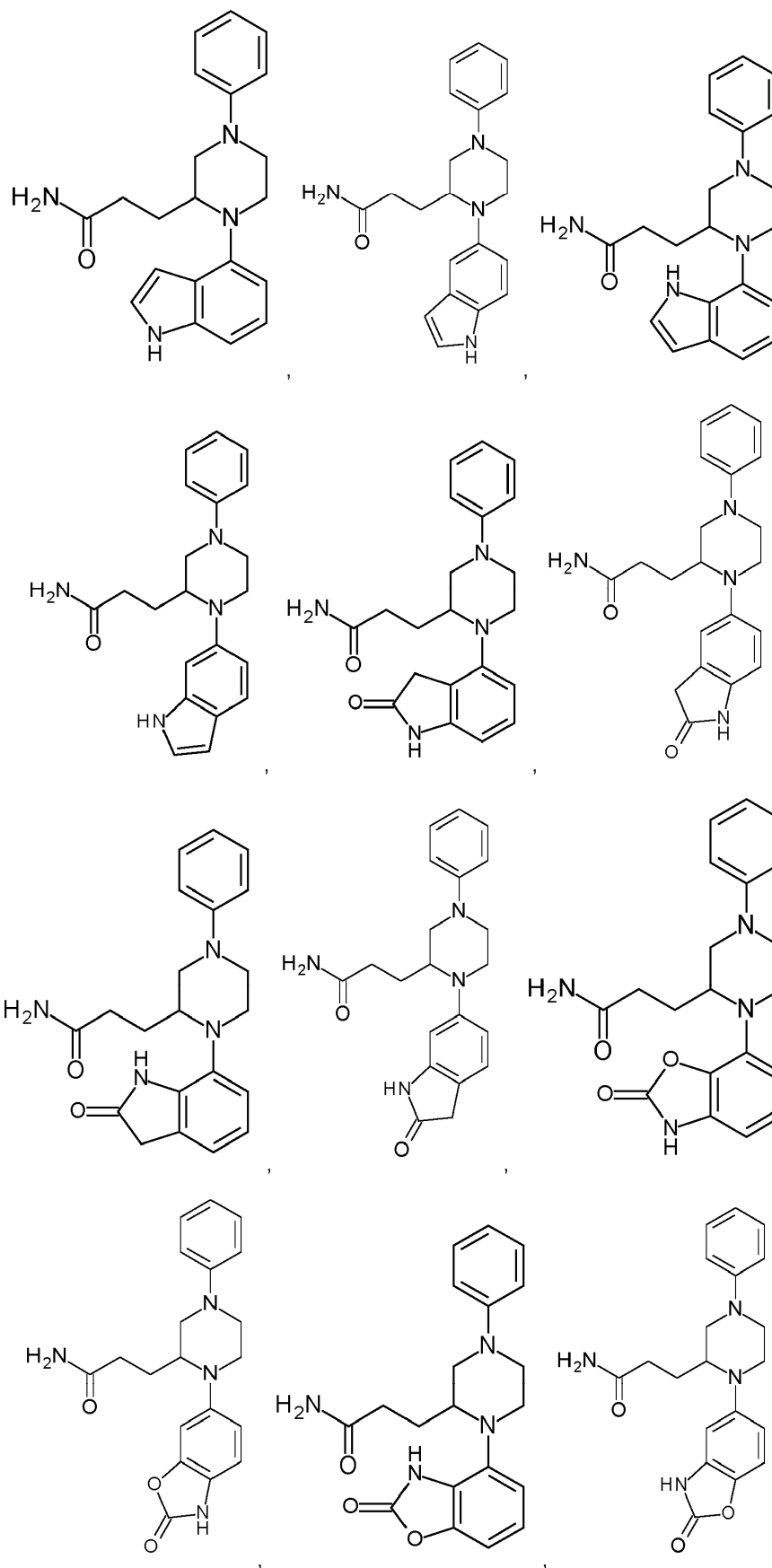
10 En una realización, R₁₁ es amino sustituido seleccionado del grupo que consiste en -NHSO₂CH₃, -NHCOH, -NHCONHCH₃, -NHCONHCH₂CH₃, -NHSO₂NHCH₃, -NHSO₂NHCH₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHCOOCH₃, -NHCOOCH₂CH₂OH, -NHCONH₂ y -NHCN.

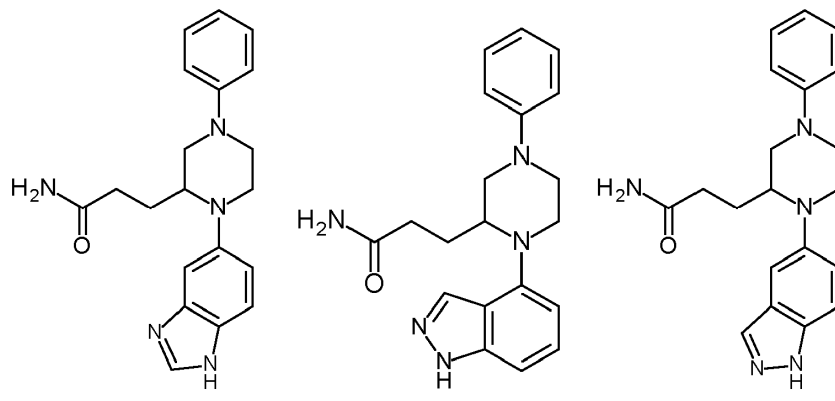
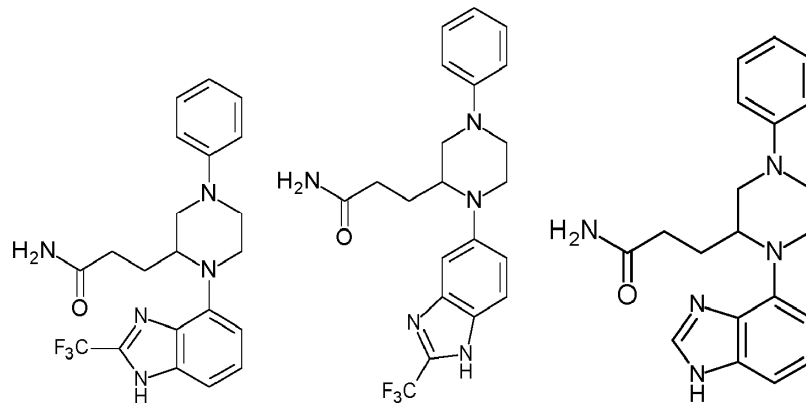
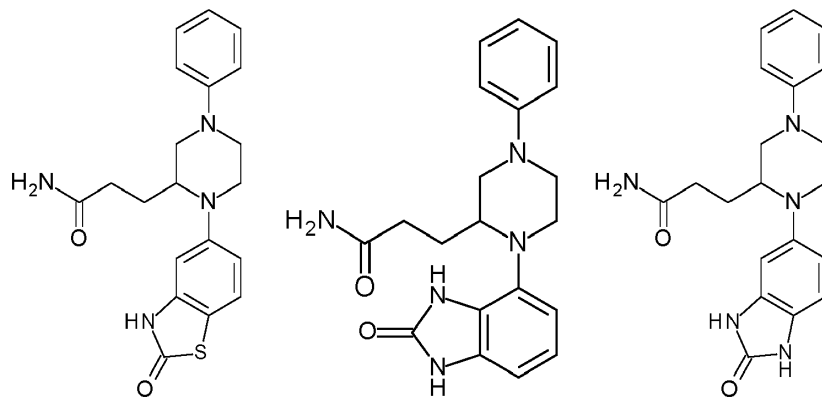
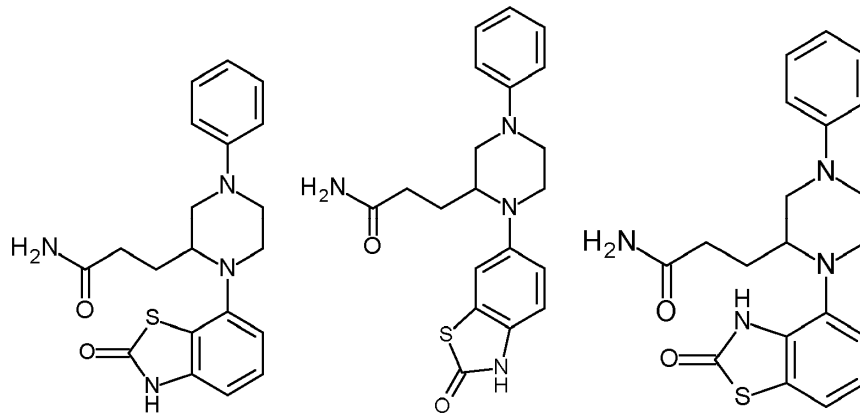
En una realización, R₁₁ es alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo.

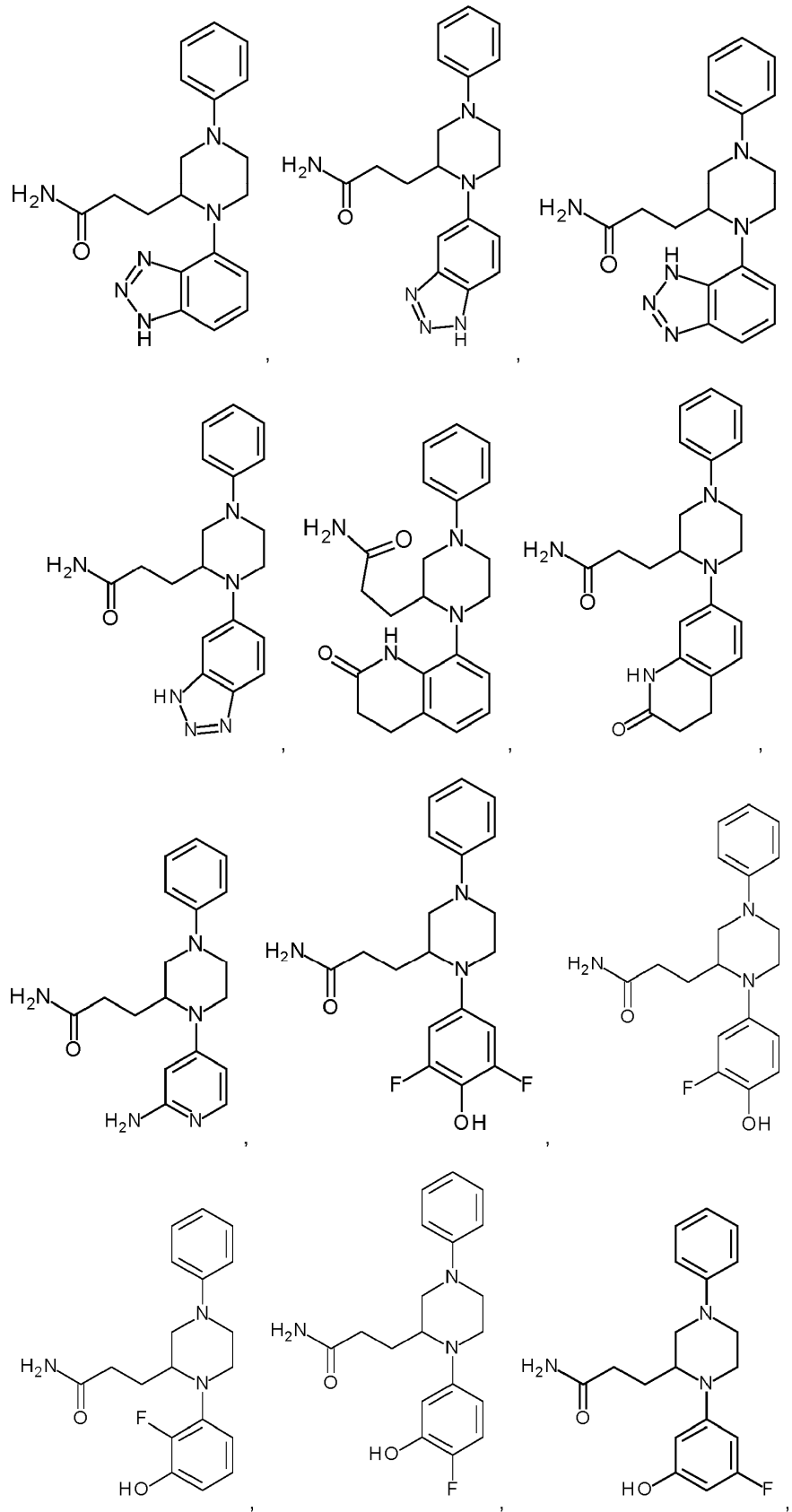
En una realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

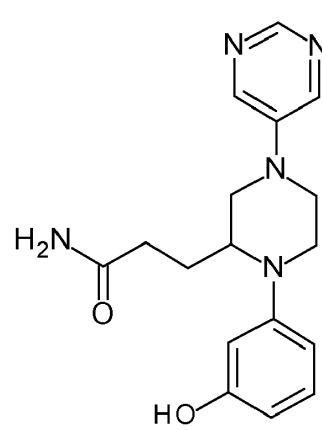
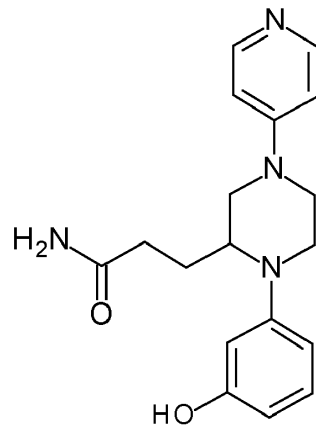
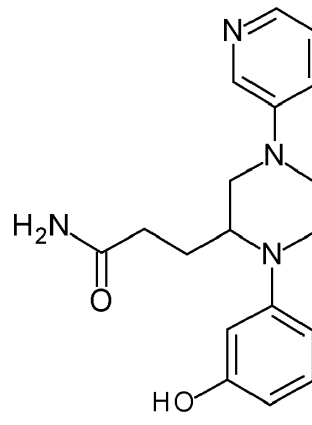
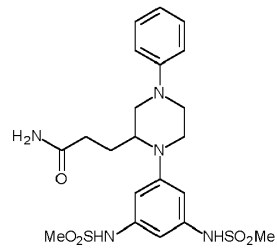
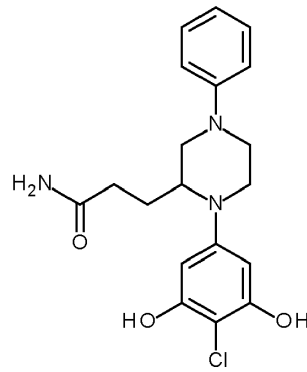
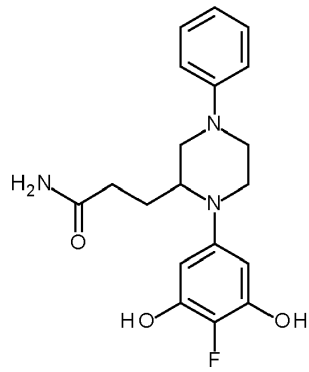
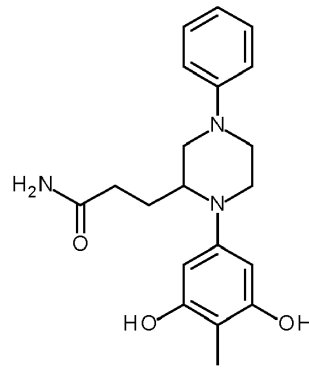
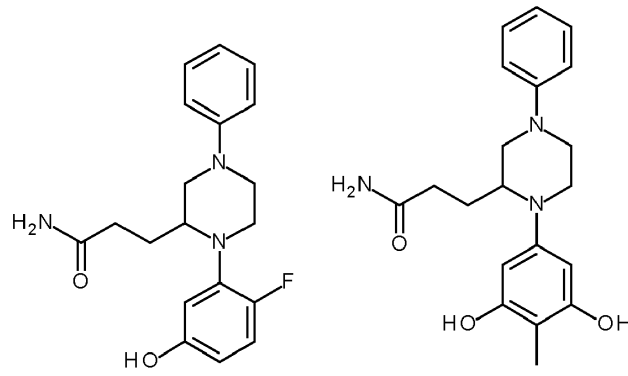


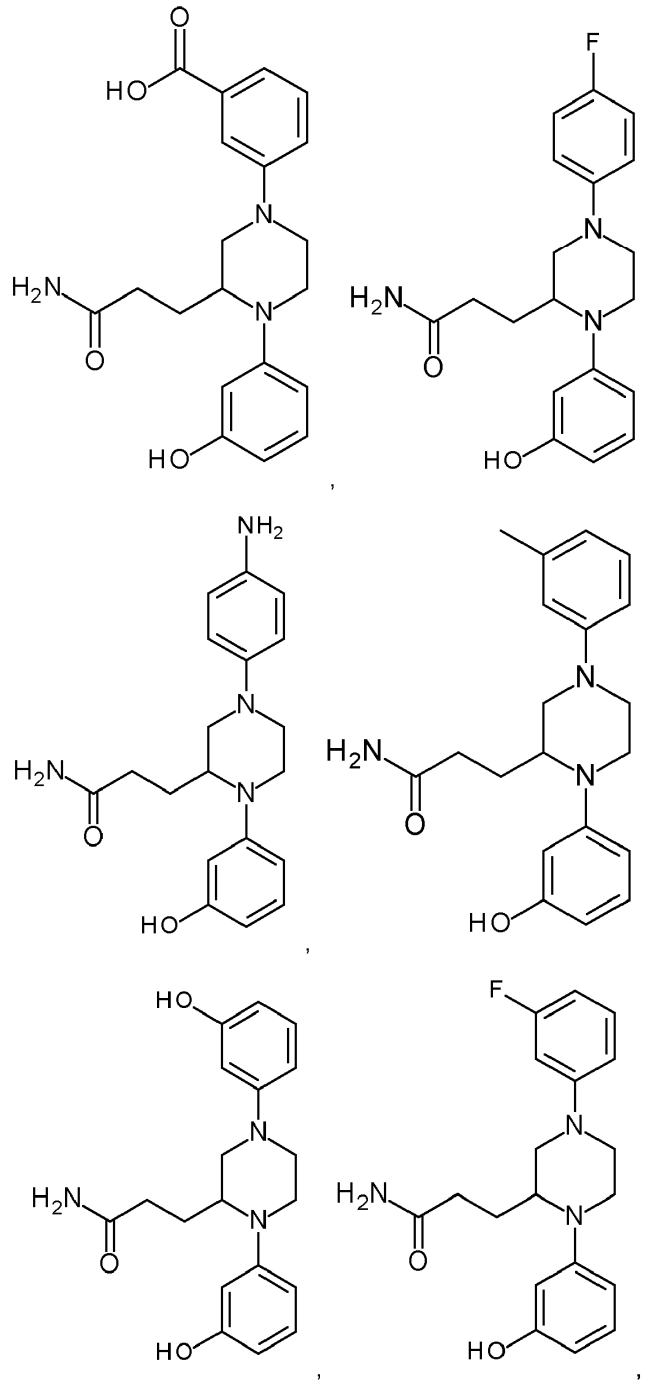


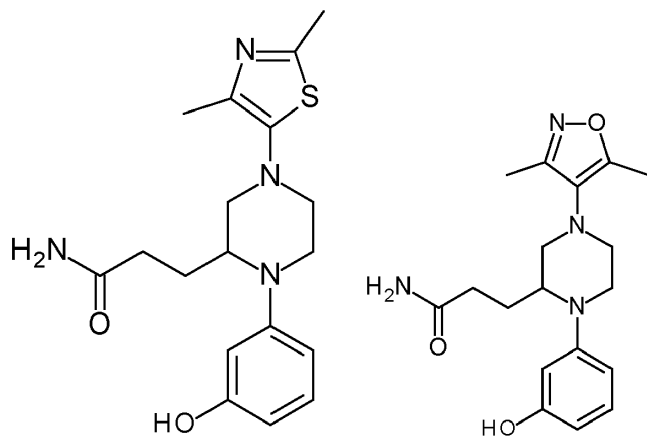
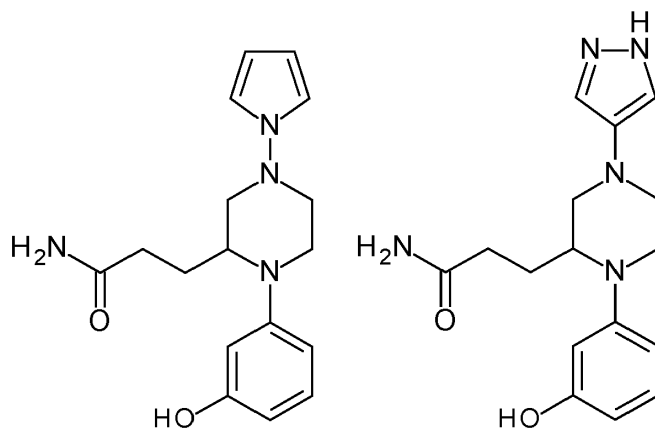
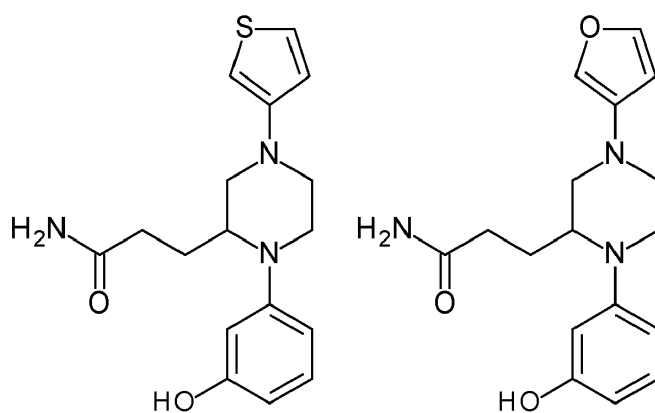
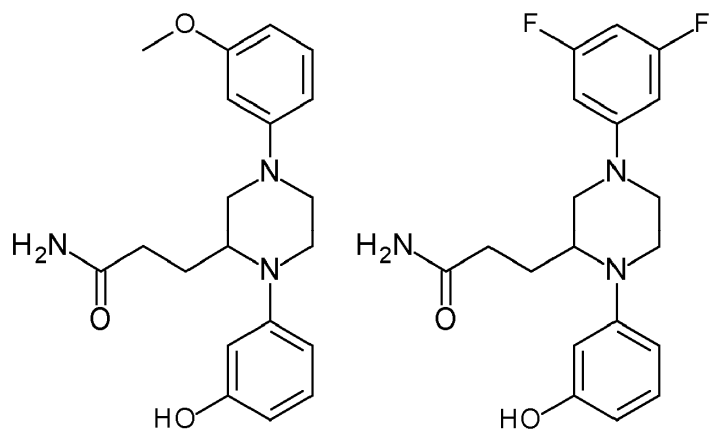


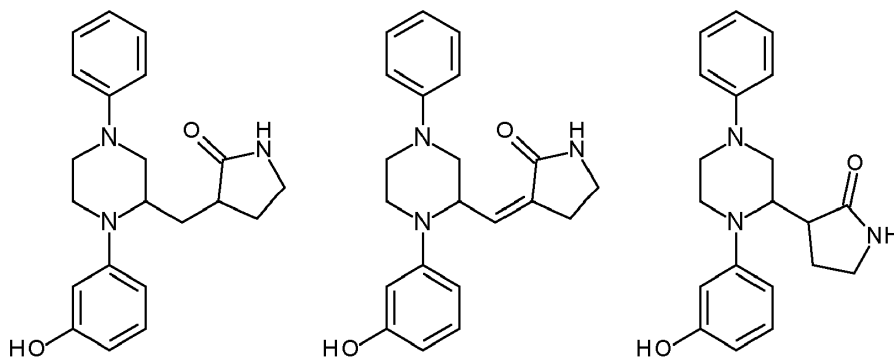
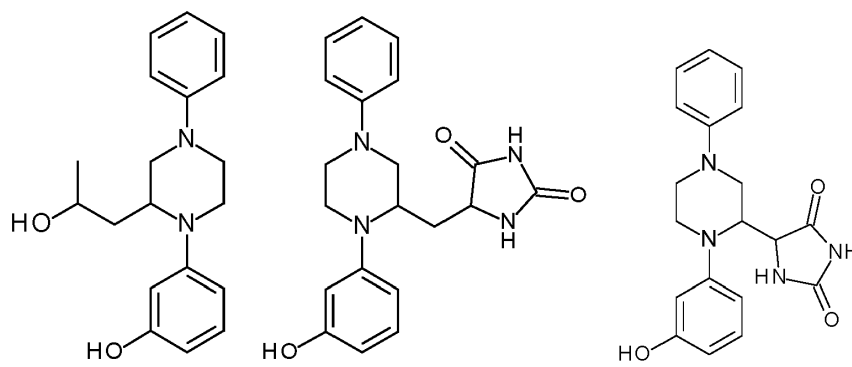
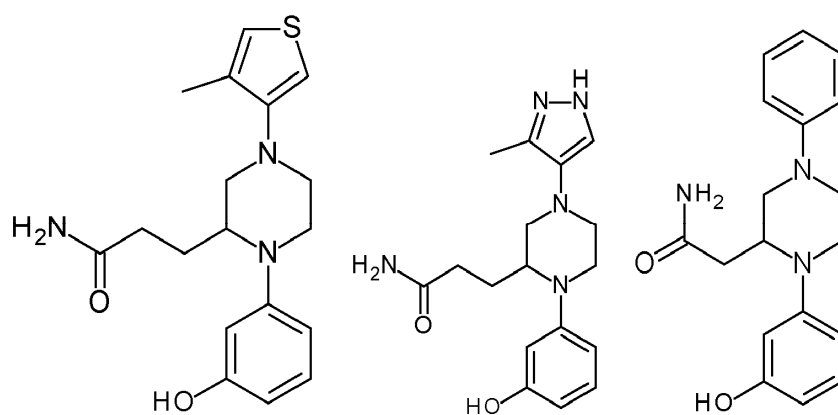
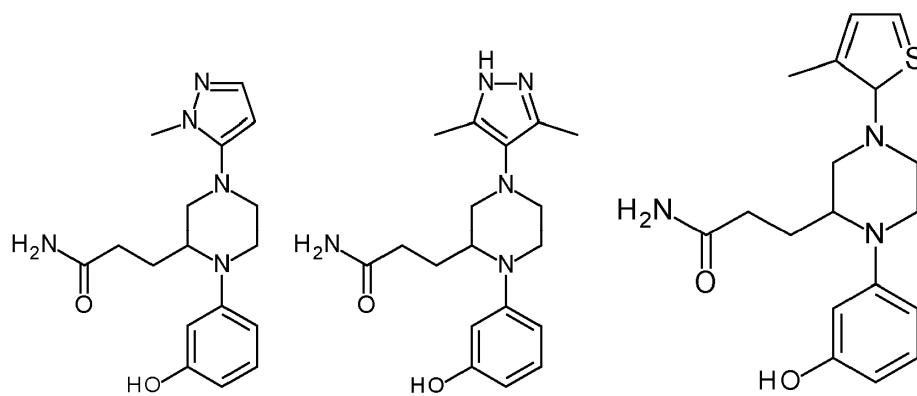


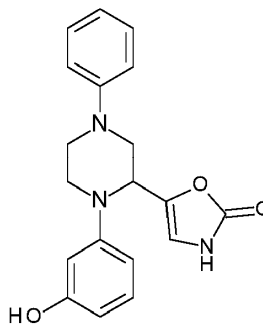
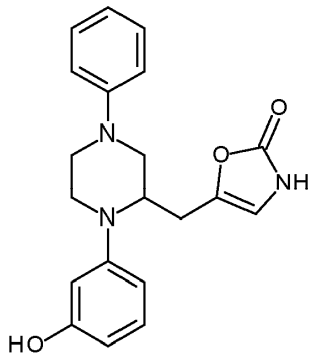
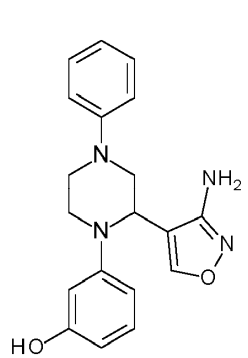
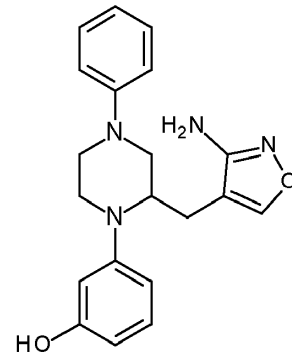
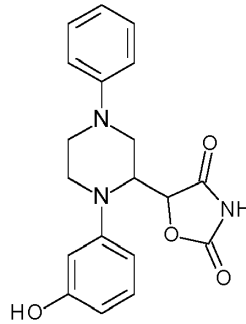
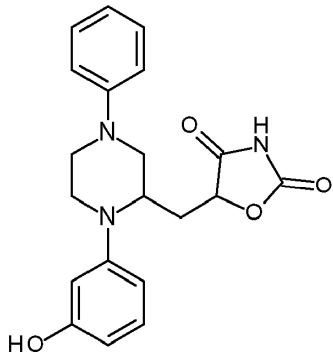
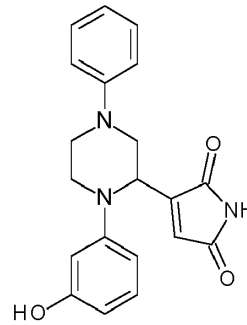
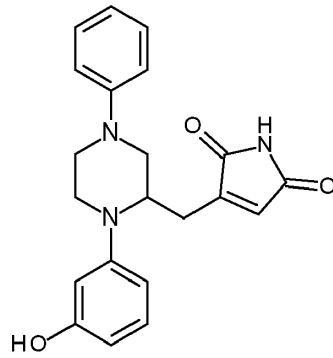
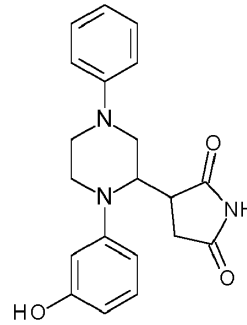
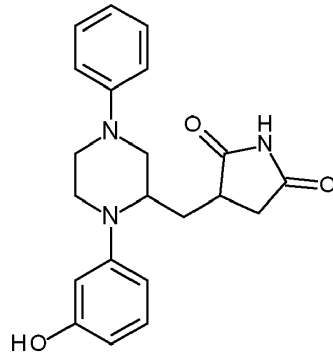


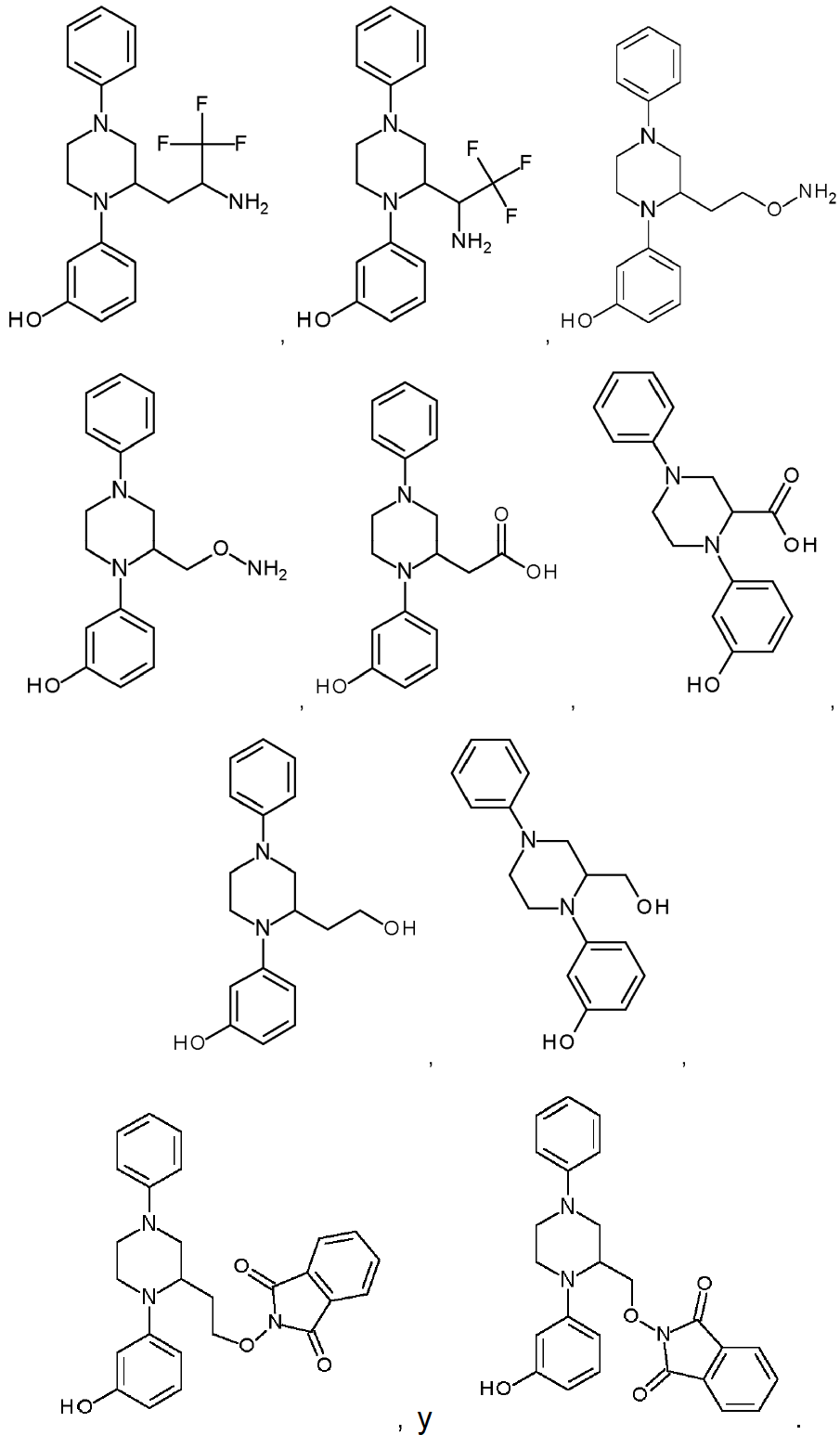




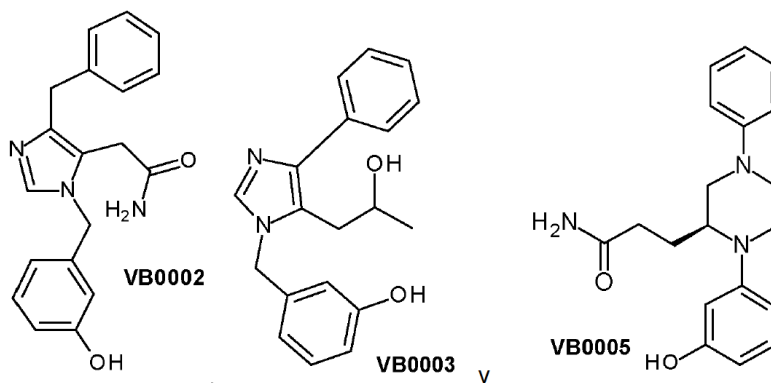








5 En una realización, el compuesto es VB0005, siendo VB0002 y VB0003 que son ejemplos comparativos:



Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico de la hipertensión o de la prehipertensión en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de acuerdo con la presente invención.

Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico de la fibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de acuerdo con la presente invención.

10 Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento profiláctico de la fibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto según la presente invención.

Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico de la hipertensión y la fibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto según la presente invención.

15 Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico de la prehipertensión y la fibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de acuerdo con la presente invención.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento terapéutico de la hipertensión o la prehipertensión.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento terapéutico de la fibrosis.

20 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento profiláctico de la fibrosis.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento terapéutico de la hipertensión y la fibrosis.

25 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento terapéutico de la prehipertensión y la fibrosis.

Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de la hipertensión o la prehipertensión.

30 Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de la fibrosis.

Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de la fibrosis.

Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de la hipertensión y la fibrosis.

35 Según otro aspecto que no se reivindica, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de la prehipertensión y la fibrosis.

En una realización, la fibrosis es fibrosis miocárdica.

En una realización, la fibrosis es fibrosis renal.

En una realización, la fibrosis es fibrosis hepática.

En una realización, la fibrosis es fibrosis pulmonar.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Síntesis de 2-[4-bencil-1-(3-hidroxi-bencil)-1H-imidazol-5-il]acetamida (VB0002).

5 Figura 2: Síntesis de 3-(terc-butildimetilsililoxi)bencilisotiocianato (compuesto B).

Figura 3: Síntesis de 3-[5-(2-hidroxi-propil)-4-fenil-imidazol-1-ilmetil]-fenol (VB0003).

Figura 4: Síntesis de α -tosilbencilisocianuro (compuesto C).

Figura 5: Síntesis de 3-(benciloxi)bencilamina (compuesto D).

Figura 6: Síntesis de 3,3-etilendioxi-1-butanal (compuesto E).

10 Figura 7: Síntesis de (S)-3-[1-(3-Hidroxi)fenil-4-fenilpiperazin-2-il]propanamida (VB0005).

Figura 8: Presión arterial sistólica en SHR con una dieta de sal del 2,2% con VB0002 (en DMSO al 20%) a una dosis de 20 pmol/kg/min o control con vehículo (DMSO al 20%) administrado por vía intravenosa mediante minibomba osmótica durante 4 semanas. * $p < 0,005$ frente al control de 18 semanas.

15 Figura 9: Presión arterial sistólica en SHR con una dieta de sal del 2,2% con VB0003 (en etanol al 5%) a una dosis de 20 pmol/kg/min, VB0005 (en etanol al 5%) a una dosis de 20 pmol/kg/min o control con vehículo (etanol al 5%) administrado en la disolución de bebida durante 4 semanas. * $p < 0,0005$ vs control de 18 semanas.

Figura 10: Fibrosis miocárdica en SHR con una dieta de sal del 2,2% con VB0002 (en DMSO al 20%) a una dosis de 20 pmol/kg/min o control con vehículo (DMSO al 20%) administrado por vía intravenosa mediante una minibomba osmótica durante 4 semanas. * $p < 0,005$ frente al control de 18 semanas, ** $p < 0,0005$ frente al control de 18 semanas.

20 Figura 11: Fibrosis miocárdica en SHR con una dieta de sal del 2,2% con VB0003 (en etanol al 5%) a dosis de 10, 100 y 500 pmol/kg/min o control con vehículo (etanol al 5%) administrado en la disolución de bebida durante 4 semanas. * $p < 0,005$ frente al control de 18 semanas, ** $p < 0,0005$ frente al control de 18 semanas, # $p < 0,01$ frente al control de 14 semanas.

25 Figura 12: Fibrosis miocárdica en SHR con una dieta de sal del 2,2% con VB0005 (en etanol al 5%) a una dosis de 100 pmol/kg/min o vehículo control (etanol al 5%) administrado en la disolución de bebida durante 4 semanas. * $p < 0,001$ frente al control de 18 semanas, ** $p < 0,0005$ frente al control de 18 semanas, # $p < 0,01$ frente al control de 14 semanas.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se refiere a ciertos compuestos que muestran efectos antifibróticos y reductores de la presión arterial en estudios de dosificación oral en un modelo animal experimental. Con respecto a la actividad antifibrótica, los compuestos de la presente invención son eficaces para prevenir la fibrosis, ralentizar la progresión de la fibrosis establecida y/o reducir el grado (reversión) de la fibrosis establecida. Estos son hallazgos importantes con respecto a la gama y gravedad de las afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son los que se exponen en el Sumario de la invención.

35 Como se usa en este documento, el término "halo" designa -F, -Cl, -Br o -I; el término "hidroxi" significa -OH; el término "amino" significa -NH₂; y el término "amino sustituido" incluye -NHW, en el que W se selecciona de -CN, -SO₂(X)_aY y -CO(X)_aY, a es 0 o 1, X se selecciona de -NH- y -O-, e Y se selecciona de -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH.

40 Como se usa en este documento, las abreviaturas Me, Et, Ph, Ms representan metilo, etilo, fenilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos con experiencia ordinaria en la técnica aparece en el primer número de cada volumen de Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Lista Standard List of Abbreviations.

45 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros cis y trans, enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros (d), isómeros (l), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como dentro del alcance de la invención. Se pretende que todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, estén incluidos en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivatización con un compuesto auxiliar quiral, donde la mezcla diastereómera resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros.

Alternativamente, pueden formarse sales diastereoisómeras con un ácido o una base ópticamente activos apropiados, seguido de la resolución de los diastereoisómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

5 En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en los esquemas de reacción generales como, por ejemplo, se describe a continuación, o mediante modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas en sí mismas, pero que no se mencionan aquí.

10 La presente invención también contempla sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases y se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases o ácidos libres, y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales farmacéuticamente aceptables se forman con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, y se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base o ácido libre con un ácido o una base orgánica o inorgánica adecuada, y aislando la sal así formada.

15 El término "fibrosis" como se usa en el contexto de la presente invención incluye, pero no se limita a, fibrosis miocárdica, fibrosis renal, fibrosis hepática y/o fibrosis pulmonar.

20 Además del tratamiento de la fibrosis establecida, los compuestos de la presente invención pueden usarse profilácticamente en sujetos con riesgo de desarrollar fibrosis. Como ejemplo de sujetos en la categoría de riesgo de desarrollar fibrosis se encuentran los que tienen hipertensión, diabetes, miocarditis, cardiopatía isquémica, síndrome de Conn, feocromocitoma, dieta rica en sal de predisposición genética y/o que reciben medicamentos utilizados en quimioterapia contra el cáncer (tal como daunorrubicina). El término "profiláctico", tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, pretende, entre otras cosas, abarcar los tratamientos utilizados para prevenir o ralentizar el desarrollo de fibrosis en el grupo de riesgo. Los sujetos que pueden recibir tratamiento profiláctico ya pueden tener signos de insuficiencia cardíaca temprana en la ecocardiografía.

25 El término "hipertensión", como se usa en el contexto de la presente invención, indica una presión sanguínea de un adulto por encima de aproximadamente 139 mm de Hg sistólica y/o por encima de aproximadamente 89 mm de Hg diastólica.

El término "prehipertensión", como se usa en el contexto de la presente invención, indica una presión sanguínea de un adulto en el intervalo de aproximadamente 120-139 mm de Hg sistólica y/o aproximadamente 80-89 mm de Hg diastólica.

30 La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de la presente invención, junto con excipientes farmacéuticos aceptables. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en el contexto de la presente invención significa cualquier componente inactivo farmacéuticamente aceptable de la composición. Como es bien conocido en la técnica, los excipientes incluyen diluyentes, tampones, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, antioxidantes/conservantes, ajustadores de pH, etc. Los excipientes se seleccionan basándose en los aspectos físicos deseados de la forma final: p. ej., obtener un comprimido con la dureza y friabilidad deseadas que se pueda dispersar rápidamente y se trague fácilmente, etc. La velocidad de liberación deseada de la sustancia activa de la composición después de su ingestión también juega un papel en la elección de los excipientes. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir cualquier tipo de forma de dosificación, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones líquidas, liberación retardada o sostenida, parches, inhalaciones, atomizadores nasales y similares. La forma física y el contenido de las composiciones farmacéuticas contempladas son preparaciones convencionales que pueden ser formuladas por los expertos en el campo de las formulaciones farmacéuticas y se basan en principios y composiciones bien establecidos descritos en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a edición, 1995; Farmacopea Británica 2000 y textos y manuales de formulación similares.

45 Por ejemplo, cuando los compuestos o composiciones se van a administrar por vía oral, pueden formularse como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o para administración parenteral, pueden formularse como inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparaciones para infusión en gotas o supositorios. Para su aplicación por vía de la membrana mucosa oftálmica, se pueden formular como gotas para los ojos o pomadas para los ojos. Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales y, si se desea, el ingrediente activo se puede mezclar con cualquier aditivo convencional, como un excipiente, un aglutinante, un agente desintegrante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, un adyuvante de suspensión, un agente emulsionante o un agente de revestimiento.

50 Cuando el(los) compuesto(s) de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5% (más preferiblemente, del 0,5 al 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 El médico en ejercicio también puede determinar fácilmente la dosificación de un compuesto y la frecuencia de administración que debe usarse para producir la respuesta deseada.

Aunque la dosis variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, una dosis diaria de 0,0001 mg a 200 mg del compuesto de la presente invención puede ser una cantidad eficaz adecuada para un paciente humano adulto, y ésta puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas.

5 Un "paciente" o "sujeto" a ser tratado por el método objeto puede significar un sujeto humano o no humano.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto objeto, con respecto a un método de tratamiento, se refiere a una cantidad del compuesto terapéutico en una preparación que, cuando se aplica como parte de un régimen de dosificación deseado, proporciona un beneficio de acuerdo con los estándares clínicamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de un trastorno particular.

10 Ejemplos

Ejemplo 1 - Síntesis de compuestos

La ruta sintética utilizada para preparar 2-[4-bencil-1-(3-hidroxibencil)-1H-imidazol-5-il]acetamida (**VB0002**) se muestra en la Figura 1. Una reacción de condensación entre Boc-fenilalanina y la sal de potasio del malonato de metilo promovida por 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) dio el intermedio **4**. La eliminación del grupo Boc proporcionó entonces el compuesto **5** como una sal hidrocioruro. La sal **5** reaccionó con isotiocianato **B**, y se obtuvo la tiourea cíclica **6** con bajo rendimiento. La conversión de la tiourea cíclica **6** al imidazol **7** se logró en condiciones oxidantes. El tratamiento del imidazol **7** con amoníaco acuoso proporcionó **VB0002**.

El compuesto **B** no estaba disponible comercialmente y se preparó como se muestra en la Figura 2. El 3-cianofenol se protegió inicialmente como un *tert*-butil dimetilsilil éter, y el grupo ciano se redujo posteriormente a la amina correspondiente, que se hizo reaccionar con tiosfogeno para formar el compuesto **B**.

La ruta sintética utilizada para preparar 3-[5-(2-hidroxipropil)-4-fenil-imidazol-1-ilmetil]-fenol (**VB0003**) se muestra en la Figura 3. En primer lugar, el imidazol **8** se ensambló convenientemente mediante una reacción de acoplamiento de tres componentes de α -tosilbencilisocianuro **C**, bencilamina **D** y el aldehído protegido **E**. Ambos grupos protectores se eliminaron posteriormente usando un sistema tianisol-ácido trifluoroacético (TFA) para dar el compuesto **9**, que se redujo a pagar **VB0003**.

El compuesto **C** se preparó como se muestra en la Figura 4. El ácido 4-toluenosulfínico, preparado a partir de la sal de sodio correspondiente, participó en una reacción de tres componentes con benzaldehído y formamida para formar un intermedio que tras la deshidratación dio el compuesto **C**.

Compuesto **D** no estaba disponible comercialmente y se preparó como se muestra en la Figura 5. Esto se logró convirtiendo el alcohol 3-(benciloxi)bencilico en la azida correspondiente usando difenilfosforil azida, y la posterior reducción para dar bencilamina **D**.

Compuesto **E** no estaba disponible comercialmente y se preparó como se muestra en la Figura 6. El acetoacetato de etilo se protegió inicialmente como un acetal; luego, el grupo éster se redujo a un alcohol primario, que posteriormente se sometió a una oxidación de Swern para formar un aldehído protegido **E**.

35 La ruta sintética utilizada para preparar (S)-3-[1-(3-hidroxi)fenil-4-fenilpiperazin-2-il]propanamida (**VB0005**) se muestra en la Figura 7. En un procedimiento estándar de formación de enlaces amida, el éster de 5-*tert*-butilo del ácido Fmoc-L-glutámico se hizo reaccionar con anilina para formar la amida correspondiente, que se desprotegió con tris(2-aminoetil)amina (TAEA) para dar el compuesto **14**. La amina libre **14** se sometió a una reacción de acoplamiento cruzado mediada por cobre con ácido 3-(benciloxi)fenilborónico para producir el producto N-arilado **15**. Este compuesto se hizo reaccionar posteriormente con bromuro de bromoacetilo para formar el compuesto **16**, que se transformó en la ceto-piperazina **17**; una reducción selectiva de este compuesto produjo la piperazina **18**. Una etapa posterior de doble desprotección empleando un sistema tianisol-TFA dio el compuesto **19**, que se sometió a una reacción de aminólisis usando amoníaco acuoso y 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) para producir **VB0005**.

45 4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-oxo-5-fenilpentanoato de metilo (**4**). Se agitó una suspensión de cloruro de magnesio (6,96 g, 73,0 mmoles) y sal potásica de malonato de metilo (17,66 g, 113,2 mmoles) en THF (280 mL) a 50°C, bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. A una disolución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (20,0 g, 75,4 mmoles) en THF (200 mL) en un matraz separado, bajo nitrógeno y a 0°C se añadió en porciones 1,1'-carbonildiimidazol (18,34 g, 113,1 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió a la suspensión de malonato enfriada. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se eliminó la mayor parte del THF a vacío. Al residuo se le añadieron hidrógeno-sulfato de potasio saturado (300 mL) y acetato de etilo (300 mL). Las capas se separaron y luego la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2x300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron y concentraron al vacío para dar 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxo-5-fenilpentanoato de metilo (22,22 g, 92%) como un aceite viscoso pálido que solidificó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,08 (m, 5H), 5,20-4,80 (m, 1H), 4,62-4,48 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 3,45 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 3,25-2,88 (m, 2H), 1,39 (s, 9 H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 201,8, 167,3, 155,2, 136,1, 129,2, 128,6, 126,9,

80,1, 60,4, 52,3, 46,5, 36,7, 28,2. EIMS: m/z 321 $[M]^+$. HRMS calculado para $C_{17}H_{23}NO_5$ 321,1576, hallado 321,1555.

Hidrocloruro de 4-amino-3-oxo-5-fenilpentanoato de metilo (**5**). Se agitó 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxo-5-fenilpentanoato de metilo (22,20 g, 69,2 mmoles) durante 2 días con acetato de etilo saturado con cloruro de hidrógeno. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al aire para dar hidrocloruro de 4-amino-3-oxo-5-fenilpentanoato de metilo (16,25 g, 92%) como un sólido crema inestable. $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s ancho, 3H), 7,37-7,20 (m, 5H), 4,49 (t, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 3,83 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 3,74 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,22 (dd, $J = 14,4, 6,4$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 14,4, 7,0$ Hz, 1 H).

2-{5-Bencil-3-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)bencil]-2-tioxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}acetato de metilo (**6**). Una mezcla de hidrocloruro de 4-amino-3-oxo-5-fenilpentanoato de metilo (7,15 g, 27,9 mmoles), 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)bencilisotiocianato (9,34 g, 33,5 mmoles), trietilamina (5,8 mL, 41,9 mmoles) y 4-toluenosulfonato de piridinio (0,70 g, 2,8 mmoles) en tolueno (100 mL) se calentó a reflujo suave bajo nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se repartió entre agua (150 mL) y acetato de etilo (150 mL). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x150 mL), se secaron y concentraron al vacío para dar un aceite de color tostado. El material crudo se disolvió en éter dietílico, se sembró y se dejó cristalizar durante 20 h. El 2-{5-bencil-3-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)bencil]-2-tioxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}acetato de metilo (2,14 g, 13%) se recogió mediante filtración en forma de agujas crema; p.f. 154,0-156,0°C. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,68 (s ancho, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 3H), 6,83-6,71 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,61 (s, 3 H), 3,33 (s, 2 H), 0,96 (s, 9 H), 0,18 (s, 6 H). $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169,1, 161,5, 156,1, 137,4, 136,3, 129,9, 128,9, 128,6, 127,2, 125,8, 119,8, 119,5, 119,4, 118,6, 52,4, 47,9, 30,1, 29,6, 25,7, 18,2, -4,4. EIMS: m/z 482 $[M]^+$. HRMS calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_3\text{Si}$ 482,2054, encontrado 482,2039.

2-{4-Bencil-1-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)bencil]-1*H*-imidazol-5-il}acetato de metilo (**7**). A una suspensión de 2-{5-bencil-3-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)bencil]-2-tioxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-4-il}acetato de metilo (1,00 g, 2,1 mmoles) en ácido acético (3,4 mL) bajo nitrógeno, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (941 μL). Después de 10 min, la disolución de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó con carbonato de sodio al 10% (20 mL). El pH se ajustó a 9-10 con hidróxido de sodio 1 M, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), se secó y se concentró al vacío para dar 2-{4-bencil-1-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)bencil]-1*H*-imidazol-5-il}acetato de metilo (0,86 g, 91%) como un aceite de color tostado. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (s, 1H), 7,27-7,10 (m, 6H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,69-6,60 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 170,0, 156,3, 139,9, 139,6, 137,3, 136,2, 130,1, 128,6, 128,4, 126,0, 120,4, 119,8, 118,4, 117,4, 52,2, 48,9, 33,5, 29,1, 25,6, 18,0, -4,5. EIMS: m/z 450 $[M]^+$. HRMS calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_3\text{Si}$ 450,2333, encontrado 450,2323.

2-[4-Bencil-1-(3-hidroxibencil)-1*H*-imidazol-5-il]acetamida (**VB0002**). A una disolución de 2-{4-bencil-1-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)bencil]-1*H*-imidazol-5-il}acetato de metilo (0,86 g, 1,9 mmoles) en metanol (2 mL) se añadió una disolución acuosa de amoníaco al 25%. Se tapó el matraz y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió más metanol y éter dietílico y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El precipitado fino se recogió por filtración, se lavó bien con éter dietílico, luego se secó al aire para dar 2-[4-bencil-1-(3-hidroxibencil)-1*H*-imidazol-5-il]acetamida (0,193 g, 32%) como un sólido incoloro; p.f. 249°C (desc.). $^1\text{RMN H}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s ancho, 1H), 7,24-7,07 (m, 5 H), 6,95 (s ancho, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,53-6,49 (m, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,30 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, DMSO- d_6) δ 170,8, 157,7, 141,1, 138,9, 137,9, 136,9, 129,7, 128,5, 127,9, 125,5, 112,0, 117,3, 114,5, 113,5, 47,7, 32,8, 29,6. EIMS: m/z 321 $[M]^+$. HRMS calculado para $C_{19}H_{19}N_3O_2$ 321,1477, hallado 321,1470.

3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)benzonitrilo. A una disolución agitada de 3-cianofenol (10,34 g, 86,8 mmoles) e imidazol (14,77 g, 217 mmoles) en DMF (100 mL) bajo nitrógeno, y a 0°C se añadió en porciones cloruro de *tert*-butildimetilsililo (13,74 g, 91 mmoles) durante 5 min. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se repartió entre éter dietílico (150 mL) y agua (150 mL). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron y se concentraron para dar 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzonitrilo (20,38 g, cuantitativo) como un aceite amarillo pálido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,29 (m, 1 H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,21 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156,0, 130,4, 125,0, 124,9, 123,3, 118,5, 113,2, 25,5, 18,1, -4,6. EIMS: m/z 233 $[M]^+$. HRMS calculado para $C_{13}H_{19}NOSi$ 233,1236, encontrado 233,1227.

3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)bencilamina. Se calentó a reflujo durante 1 h una mezcla de hidruro de litio y aluminio (4,97 g, 131 mmoles) y éter dietílico (400 mL), luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzonitrilo (15,25 g, 65,5 mmoles) en éter dietílico (50 mL) de modo que se mantuvo un reflujo suave. Después, la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente agua (5 mL) gota a gota, seguido de una disolución de hidróxido de sodio al 15% (5 mL) y luego agua (15 mL). Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron minuciosamente con éter dietílico. El filtrado se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido (14,68 g, 95%). El material crudo se preadsorbió sobre Celite, luego se cromatógrafió por DCVC eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en PE (acetato de etilo 5%-100%) para dar 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)bencilamina (11,85 g, 77%) como un aceite amarillo pálido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,79-6-75 (m, 1H), 6,68

(dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,18 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155,5, 144,7, 129,1, 119,7, 118,5, 118,0, 46,0, 25,4, 17,9, -4,7. EIMS: m/z 237 $[\text{M}]^+$. HRMS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NOSi}$ 237,1543, encontrado 237,1545.

5 3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)bencilisotiocianato (**B**). Una mezcla de 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)bencilamina (13,0 g, 54,8 mmoles), carbonato de calcio (5,65 g, 56,4 mmoles), tiofosgeno (8,5 mL, 111 mmoles), agua (41 mL) y cloroformo (356 mL) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 h en un matraz con tapón. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 250 mL), se secó y se concentró a vacío para dar 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)bencilisotiocianato (14,29 g, 93%) como un aceite de color tostado pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27-7,21 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,22 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 156,1, 135,7, 132,4, 129,9, 120,0, 119,6, 118,5, 48,4, 25,6, 18,2, -4,4. EIMS: m/z 279 $[\text{M}]^+$. HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NOSi}$ 279,1108, encontrado 279,1105.

15 1-(3-Benciloxibencil)-5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il-metil)-4-fenil-1H-imidazol (**8**). A una disolución de 3,3-etilendioxi-1-butanol (1,37 g, 10,5 mmoles) en metanol seco (60 mL) se le añadió 3-benciloxibencilamina (2,10 g, 10,5 mmoles) y la disolución transparente se dejó agitar a 25°C durante 90 min. Se añadió α -tosilbencilisocianuro (2,86 g, 10,5 mmoles), seguido de trietilamina (2,93 mL, 21,1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó y calentó a 65°C durante 4 h. Luego se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL), se secó y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente usando acetato de etilo al 20-80%/PE) para producir 1-(3-benciloxibencil)-5-(2-metil-[1,3]-dioxalan-2-il-metil)-4-fenil-1H-imidazol (2,05 g, 44%) como un aceite pegajoso de color naranja pálido. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (m, 2H) 20 7,58 (s, 1H), 7,21-7,44 (m, 9H), 6,90 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 1,33 (s, 3H). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 159,2, 138,5, 137,6, 136,6, 135,3, 130,0, 128,6, 128,3, 128,0, 127,4, 127,2, 126,5, 119,0, 114,0, 113,1, 109,9, 69,9, 65,0, 48,8, 33,9, 29,7, 25,5. ESIMS: m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ 440,2094, hallado 440,2075.

25 1-[3-(3-Hidroxibencil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ona (**9**). A una disolución agitada de 1-(3-benciloxibencil)-5-(2-metil-[1,3]-dioxalan-2-il-metil)-4-fenil-1H-imidazol (1,12 g, 2,54 mmoles) en TFA (5 mL) se añadió tioanisol (598 μL , 5,09 mmoles) y la reacción se dejó agitar a 25°C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente agua (30 mL) seguido de acetato de etilo (50 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se eliminó la capa acuosa. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó y se eliminó el disolvente a vacío. A continuación, se pasó el residuo a través de un pequeño lecho de gel de sílice (acetato de etilo 90%/PE), se eliminó el disolvente a presión reducida y se recrystalizó en cloroformo/PE para dar 1-[3-(3-hidroxibencil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-propan-2-ona (419 mg, 54%) como un sólido blanco; p.f. 173,7-175,5°C. ^1H RMN (200 MHz, CD_3CN) δ 8,52 (s, 1H), 7,48 (s, 5 H), 7,25 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,79 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,14 (s, 3H). ^{13}C RMN (50 MHz, CD_3OD) δ 204,6, 159,6, 136,7, 136,0, 134,5, 131,7, 131,1, 130,5, 129,2, 128,3, 126,0, 120,0, 117,1, 116,0, 52,1, 38,7, 29,5. ESIMS: m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 306,1363, encontrado 306,1365.

35 3-[5-(2-Hidroxipropil)-4-fenil-imidazol-1-ilmetil]-fenol (**VB0003**). A una disolución enfriada con hielo de 1-[3-(3-hidroxibencil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]propan-2-ona (419 mg, 1,37 mmoles) en metanol seco (50 mL) se añadió borohidruro de sodio (155 mg, 4,10 mmoles) y la mezcla se dejó agitar a 25°C durante 15 h. Luego se añadió acetona (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más. Luego se eliminó el solvente a vacío; el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y la fase orgánica se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en metanol, se recogió y se lavó con acetonitrilo frío (4x) para producir 3-[5-(2-hidroxipropil)-4-fenil-imidazol-1-ilmetil]-fenol (210 mg, 50%) como un sólido blanco; p.f. 193-194°C. ^1H RMN (200 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,18 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,65 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 6,54 (s, 1H), 5,34 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 5,24 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 3,90 (sexteto, 1H), 2,82 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,05 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz). ^{13}C RMN (50 MHz, CD_3OD) δ 159,3, 140,2, 139,8, 138,7, 136,4, 131,1, 129,5, 128,7, 127,9, 127,4, 118,9, 115,9, 114,6, 68,4, 34,1, 23,3. ESIMS: m/z 309 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 308,1519, hallado 308,1517. Pureza por HPLC = 98%.

50 Ácido 4-toluenosulfínico. Se cargó un matraz Erlenmeyer de 500 mL con sal sódica tetrahidratada del ácido 4-toluenosulfínico (26,82 g, 0,11 moles) y agua (134 mL) y se agitó durante 30 min hasta que todo el sólido se disolvió. Se añadió *terc*-butil metil éter (134 mL) a la disolución agitada seguido de la adición lenta de HCl al 32% (12,2 mL, 0,11 moles) durante 5 min. La reacción se agitó durante 30 min y se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se separó y se diluyó con tolueno (134 mL). El disolvente se concentró hasta aprox. 50 mL en un evaporador rotatorio, luego de lo cual se agregó heptano (40 mL) para dar un sólido que se recogió usando un embudo Büchner. El lavado posterior con heptano (50 mL) y el secado al vacío dieron ácido 4-toluenosulfínico (15,48 g, 93%) en forma de un sólido blanco.

55 *N*-(α -Tosilbencil)formamida. Se cargó un matraz de tres bocas de 500 mL equipado con un condensador de reflujo con acetonitrilo (35 mL), tolueno (35 mL), benzaldehído (6,74 mL, 66 mmoles), formamida (6,57 mL, 166 mmoles) y TMSCI (9,18 mL, 72 mmoles). Después de calentar la mezcla de reacción durante 4 h a 50°C (temperatura interna), se añadió ácido 4-toluenosulfínico (15,48 g, 99 mmoles) con agitación. En 1 h se formó un sólido y la reacción se agitó con una varilla de agitación de teflón cada 30 min durante un período de 4 h. A continuación, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se añadió *terc*-butil metil éter (35 mL) y se continuó agitando durante 5 min, después de lo cual se añadió agua (170 mL). El sólido se recogió en un embudo Büchner, se lavó con *terc*-butil metil éter (2x50 mL)

60

y se secó a vacío dar *N*-(α -tosilbencil)formamida (16,73 g, 82%). ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (d, 1H, *J* = 10,6 Hz) 7,96 (s, 1 H), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,54 (m, 2H), 7,42 (m, 5 H), 6,38 (d, 1 H, *J* = 10,6 Hz), 2,41 (s, 3 H).

α -Tosilbencilisocianuro (**C**). Se cargó un matraz de tres bocas de 500 mL equipado con un termómetro con *N*-(α -tosilbencil)formamida (16,73 g, 57,8 mmoles) y THF seco (120 mL). Se añadió oxocloruro de fósforo (10,78 mL, 116,0 mmoles) mediante una jeringa y la disolución resultante se dejó agitar durante 5 min a 25°C. Después de enfriar la disolución a aprox. 0°C con un baño de hielo/sal, se añadió trietilamina (48,4 mL, 347,0 mmoles) mediante un embudo de adición durante 45 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Una vez completada la adición de trietilamina, la reacción se agitó durante 45 min a 5-10°C (baño de hielo). Se añadió acetato de etilo (85 mL) y luego agua (85 mL) a la reacción, la mezcla se agitó durante 5 min y, después de transferir la mezcla a un embudo de decantación, se eliminó la capa acuosa. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 85 mL), disolución saturada de bicarbonato de sodio (85 mL), salmuera (50 mL) y se concentró a presión reducida hasta que quedó una suspensión. El residuo se diluyó con *n*-propanol (85 mL) y se concentró hasta la mitad de su volumen original. El precipitado se enfrió a 0°C durante 15 min, se recogió en un embudo Büchner, se lavó con *n*-propanol (2x50 mL) y se secó a vacío. Esto proporcionó α -tosilbencilisocianuro (7,47 g, 48%) como un sólido beige. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,30-7,52 (m, 7 H), 5,61 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H).

3-(Benciloxi)bencil azida. A una disolución agitada de alcohol 3-benciloxibencilico (5,0 g, 23,3 mmoles) y difenilfosforil azida (6,03 mL, 28,0 mmoles) en tolueno seco (40 mL) a 0°C, bajo una atmósfera de argón, se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,83 mL, 25,6 mmoles). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2x) y una disolución de HCl al 5% (1x), luego se secó y se concentró a presión reducida. El material bruto se filtró a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo/pentano 4/96, para producir 3-(benciloxi)bencil azida (5,28 g, 95%) como un aceite transparente incoloro. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,22 (m, 6H); 6,99-6,86 (m, 3 H); 5,07 (s, 2H); 4,30 (s, 2H). ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 159,4, 137,2, 137,0, 130,1, 128,8, 128,3, 127,7, 120,9, 114,9, 114,9, 70,3, 54,9. $U_{N=N}/\text{cm}^{-1}$ 2101.

3-(Benciloxi)bencilamina (**D**). Se disolvió 3-(benciloxi)bencil azida (1,0 g, 4,2 mmoles) en THF anhidro (20 mL) y la disolución se enfrió a -70°C. Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio sólido (238 mg, 6,3 mmoles) en THF (6 mL) en una atmósfera de argón. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua, luego se añadió sal de Rochelle 1,0 M y se extrajo con éter dietílico (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), luego se secaron y se concentraron para producir 3-(benciloxi)bencilamina (787 mg, 88%) como un aceite amarillo pálido transparente. No se requirió una purificación adicional. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,17 (m, 6H); 6,98-6,79 (m, 3 H); 5,06 (s, 2H); 3,83 (s, 2H), 1,43 (s ancho, 2H).

3,3-Etilendioxibutanoato de etilo. Una mezcla de acetoacetato de etilo (9,72 mL, 76,84 mmoles), etilenglicol (7,50 mL, 134,50 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico (15 mg, 0,08 mmoles) en benceno (125 mL) se calentó a reflujo en condiciones de Dean-Stark durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5% (1x) y agua (2x), se secó y se concentró para producir 3,3-etilendioxi-butanoato de etilo (11,67 g, 87%) como un aceite transparente e incoloro. No se requirió una purificación adicional. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 4,16 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz); 3,97 (s, 4H); 2,66 (s, 2H); 1,50 (s, 3H); 1,26 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169,7, 107,9, 65,0, 60,8, 44,5, 24,7, 14,4. $U_{C=O}/\text{cm}^{-1}$ 1741.

3,3-Etilendioxi-1-butanol. A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,10 g, 28,70 mmoles) en THF (50 mL) se añadió gota a gota una disolución de 3,3-etilendioxibutanoato de etilo (5,0 g, 28,70 mmoles) en THF anhidro (10 mL) en una atmósfera de argón, a -10°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h, y luego se inactivó con una disolución 1,0 M de sal de Rochelle (75 mL). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3x), luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), luego se secaron y se concentraron para producir 3,3-etilendioxi-1-butanol (3,43 g, 90%) como un líquido de color amarillo pálido transparente. No se requirió purificación adicional. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 3,99 (s, 4 H), 3,76 (q, 2H, *J* = 5,6 Hz), 2,78 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,36 (s, 3H).

3,3-Etilendioxi-1-butanal (**E**). Se añadió DMSO seco (4,42 mL, 62,3 mmoles) y diclorometano seco (25 mL) a un embudo de adición. Esta disolución se añadió gota a gota durante un período de 10 min a una disolución agitada de cloruro de oxalilo (2,64 mL, 31,14 mmoles) en diclorometano seco (75 mL) a -78°C. Después de 10 min, se añadió gota a gota (mediante un embudo de adición) una disolución de 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etanol (3,43 g, 26,0 mmoles) en diclorometano seco (25 mL) durante un período de 10 min. La disolución resultante se agitó a -78°C durante 15 min y luego se añadió gota a gota trietilamina (14,47 mL, 103,8 mmoles) mediante una jeringa. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 30 min más. Luego se añadió agua (70 mL) y se continuó agitando durante 10 min más. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con diclorometano (70 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 70 mL), se secaron y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante filtración a través de un pequeño lecho de gel de sílice (diclorometano) para dar 2-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)acetaldehído (1,40 g, 42%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (t, 1H, *J* = 2,8 Hz), 4,04-3,98 (m, 4H), 2,71 (d, 2H, *J* = 2,8 Hz), 1,43 (s, 3 H).

(*S*)-*terc*-Butil-(4-amino-5-oxo-5-fenilamino)pentanoato (**14**). A una disolución agitada de ácido (*S*)-2-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-*terc*-butoxi-5-oxo-pentanoico (25,3 g, 57 mmoles) en DMF (150 mL) se añadió *N*-(3-dimetilaminopropilo)-*N'*-etilcarbodiimida (12,08 g, 63 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (8,51 g, 63 mmoles) y

5 anilina (5,2 mL, 57 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua (300 mL) seguida de acetato de etilo (300 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 300 mL), se secaron y se eliminó el disolvente a vacío para dar (S)-*terc*-butil-4-(9*H*-fluoren-9-
 10 ilmetoxicarbonilamino)-5-oxo-5-(fenilamino)pentanoato bruto en forma de aceite amarillo. Se usó sin purificación en el siguiente paso. A una disolución agitada de (S)-*terc*-butil-4-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-oxo-5-(fenilamino)pentanoato bruto en diclorometano (300 mL) se añadió tris(2-aminoetil)amina (40 mL, 267 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 h. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con tampón fosfato de pH 5,5 (2 x 200 mL), luego con agua (200 mL), se secó y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y un subproducto insoluble se eliminó por filtración. La disolución se preadsorbió sobre Celite, luego se cromatografió (DCVC) eluyendo con gradiente de cloroformo en PE y luego con gradiente de acetato de etilo en cloroformo. Las fracciones iguales se combinaron para dar (S)-*terc*-butil-(4-amino-5-oxo-5-fenilamino)pentanoato (10,85 g, 68%) como un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (s ancho, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 3,51 (dd, *J* = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 1 H), 1,96-1,84 (m, 1 H), 1,66 (ancho s, 2H), 1,45 (s, 9H). ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 172,8, 172,6, 137,7, 129,0, 124,1, 119,4, 80,8, 55,2, 32,2, 30,2, 28,1. EIMS: *m/z* 278 [M]⁺. HRMS calculado para C₁₅H₂₂N₂O₃ 278,1625, hallado 278,1612.

20 4-[(3-benciloxi)fenilamino]-5-oxo-5-(fenilamino)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (**15**). Una disolución de ácido 3-(benciloxi)fenilborónico (7,05 g, 30,0 mmoles) en tolueno (150 mL) se sometió a reflujo azeotrópico durante 2,5 h, bajo nitrógeno, para formar 2,4,6-tris(3-benciloxi)fenil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano. Se eliminó el tolueno a vacío y se añadió al residuo, a temperatura ambiente, una disolución de (S)-*terc*-butil-(4-amino-5-oxo-5-fenilamino)pentanoato (4,30 g, 15,5 mmoles) en diclorometano (100 mL), piridina (2,5 mL, 30,9 mmoles) y acetato de cobre (II) anhidro (4,64 g, 23,2 mmoles). La mezcla de reacción se abrió al aire y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se vertió en una columna corta rellena con gel de sílice y se cubrió con una capa de Celite. El producto crudo se eluyó con cloroformo y se combinaron las fracciones que contenían el producto bruto. El material bruto se preadsorbió en Celite y luego se purificó mediante gel de sílice DCVC eluyendo con un gradiente de cloroformo en PE (60-100% de cloroformo) para dar 4-[(3-benciloxi)fenilamino]-5-oxo-5-(fenilamino)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (3,35 g, 50%) como un aceite de color tostado pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s ancho, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,46-7,23 (m, 7H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,49-6,42 (m, 1H), 6,33-6,24 (m, 2H), 5,06-5,02 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,80-3,72 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1 H), 2,21-2,09 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H). ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 173,6, 171,3, 160,0, 148,2, 137,3, 136,9, 130,2, 128,9, 128,5, 127,8, 127,4, 124,4, 119,9, 106,8, 105,5, 100,8, 81,3, 69,8, 61,1, 32,7, 28,0, 27,8. EIMS: *m/z* 460 [M]⁺. HRMS calculado para C₂₈H₃₂N₂O₄ 460,2357, encontrado 460,2341.

35 4-[*N*-(3-Benciloxi)fenil-2-bromoacetamido]-5-oxo-5-(fenilamino)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (**16**). A una disolución agitada de 4-(3-benciloxifenilamino)-5-oxo-5-(fenilamino)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (4,05 g, 8,80 mmoles) en diclorometano (80 mL) se añadió secuencialmente, bajo nitrógeno y a -30°C, trietilamina (1,22 mL, 8,80 mmoles), *N,N*-dimetilaminopiridina (20 mg) y bromuro de bromoacetilo (941 µL, 10,80 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con ácido cítrico al 10% (50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secó y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se preadsorbió en Celite, luego se purificó mediante gel de sílice DCVC para dar 4-[*N*-(3-benciloxi)fenil-2-bromoacetamido]-5-oxo-5-(fenilamino)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (4,28 g, 83%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s ancho, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,49-7,21 (m, 8H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,08-7,02 (1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 5,21 (dd, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1 H), 5,04 (ancho s, 2H), 3,64 (dd, *J* = 19,7, 11,2 Hz, 2H), 2,44-2,19 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 171,8, 168,2, 167,8, 159,4, 138,3, 137,8, 136,1, 130,4, 128,9, 128,5, 128,1, 127,5, 124,3, 121,4, 119,9, 116,6, 115,5, 80,7, 70,2, 59,4, 31,8, 28,0, 27,4, 23,9. EIMS: *m/z* 581 [M]⁺. HRMS calculado para C₃₀H₃₃BrN₂O₅ 580,1567, hallado 580,1547.

50 3-[1-(3-Benciloxi)fenil-3,6-dioxo-4-fenilpiperazin-2-il]propanoato de (S)-*terc*-butilo (**17**). A una disolución agitada de 4-[*N*-(3-benciloxi)fenil-2-bromoacetamido]-5-oxo-5-(fenilamino)pentanoato (S)-*terc*-butilo (4,15 g, 7,15 mmoles) en DMF (70 mL), bajo nitrógeno y enfriado en un baño de hielo, se añadió carbonato de cesio (2,33 g, 7,15 mmoles). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (100 mL) seguido de acetato de etilo (100 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10% (100 mL), bicarbonato de sodio saturado (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se preadsorbió sobre Celite y luego se purificó mediante gel de sílice DCVC. Se combinaron fracciones similares, luego se trituraron con éter dietílico para dar 3-[1-(3-benciloxi)fenil-3,6-dioxo-4-fenilpiperazin-2-il]propanoato de (S)-*terc*-butilo (4,18 g, 59%) como un sólido incoloro; p.f. 141,6-143,6°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,29 (m, 11H), 7,03-6,95 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,55 (dd, *J* = 17,6, 17,0 Hz, 2H), 4,45 (dd, *J* = 9,1, 5,2 Hz, 1 H), 2,52-2,14 (m, 4H), 1,37 (s, 9H). ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 171,4, 165,7, 163,8, 159,6, 139,9, 139,8, 136,5, 130,4, 129,3, 128,6, 128,1, 127,6, 127,4, 125,1, 119,3, 114,7, 113,7, 81,0, 70,25, 63,9, 52,9, 30,6, 28,0, 26,9. EIMS: *m/z* 500 [M]⁺. HRMS calculado para C₃₁H₃₂N₂O₅ 500,2306, encontrado 500,2294.

60 3-[1-(3-Benciloxi)fenil-4-fenilpiperazin-2-il]propanoato de (S)-*terc*-butilo (**18**). A una disolución agitada de 3-[1-(3-benciloxi)fenil-3,6-dioxo-4-fenilpiperazin-2-il]propanoato de (S)-*terc*-butilo (2,97 g, 5,95 mmoles) en THF anhidro (40 mL) se añadió, bajo nitrógeno, complejo de borano-sulfuro de metilo (7,14 mL, 14,30 mmoles, 2 M en THF) y la

reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de metanol (2 mL) en THF (8 mL). Se eliminó el solvente a vacío, después de lo cual se añadió más metanol (10 mL). Se eliminó el solvente a vacío y este procedimiento se repitió una vez más. El residuo se preadsorbió en Celite y luego se purificó mediante gel de sílice (DCVC) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en PE (2% -7% de acetato de etilo) para dar 3-[1-(3-benciloxi)fenil-4-fenilpiperazin-2-il]propanoato de (S)-terc-butilo (2,08 g, 74%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,42 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,57-6,52 (m, 2H), 6,48-6,42 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 3,03-2,29 (m, 1H), 2,33-2,14 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172,6, 160,1, 151,7, 151,2, 137,3, 13,0, 129,2, 128,5, 127,9, 127,6, 119,9, 116,4, 108,8, 104,5, 103,2, 80,4, 70,0, 55,2, 51,8, 48,8, 43,1, 32,7, 28,1, 22,8. EIMS: *m/z* 472 [M]⁺. HRMS calculado para C₃₀H₃₆N₂O₃ 472,2720, hallado 472,2710.

Ácido (S)-3-[1-(3-hidroxi)fenil-4-fenilpiperazin-2-il]propanoico (**19**). A una disolución agitada de 3-[1-(3-benciloxi)fenil-4-fenilpiperazina-2-il]propanoato de (S)-terc-butilo (0,82 g, 1,75 mmoles) en ácido trifluoroacético (3,5 mL) se añadió tioanisol (620 µL, 5,22 mmoles) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente agua (10 mL) seguido de EtOAc (15 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc, se secó y se eliminó el disolvente a vacío. El aceite de color tostado oscuro se preadsorbió en Celite, luego se cromatografió (DCVC) eluyendo con un gradiente de metanol en cloroformo (MeOH 0-5%) para dar ácido (S)-3-[1-(3-hidroxi)fenil-4-fenilpiperazina-2-il]propanoico (418 mg, 70%) como una espuma de color tostado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,31 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,17 (s ancho, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,92-6,79 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,70-3,37 (m, 6H), 2,42-2,18 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H). ¹³C RMN (50 MHz, MeOH-d₄) δ 175,8, 160,6, 151,0, 144,0, 132,6, 130,6, 123,0, 118,5, 116,7, 112,7, 109,3, 63,7, 55,6, 53,7, 49,2, 30,8, 25,0. EIMS: *m/z* 326 [M]⁺. HRMS calculado para C₁₉H₂₂N₂O₃ 326.1625, hallado 326,1620.

También se obtuvo ácido (S)-3-[1-(3-benciloxi)fenil-4-fenilpiperazin-2-il]propanoico (230 mg, 30%) a partir de esta reacción y se aisló como una espuma de color tostado pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,59 (s ancho, 1H), 7,45-7,25 (m, 8H), 7,17-6,90 (m, 6H), 5,07 (s, 2H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,76-3,41 (m, 6H), 2,33-2,15 (m, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 176,2 160,1, 148,9, 144,3, 136,2, 131,1, 129,6, 128,7, 128,2, 127,6, 122,8, 117,8, 113,5, 112,6, 107,5, 70,3, 60,5, 52,7, 52,4, 48,9, 29,9, 23,3. EIMS: *m/z* 416 [M]⁺. HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₂O₃ 416,2094, hallado 416,2091.

(S)-3-[1-(3-Hidroxi)fenil-4-fenilpiperazin-2-il]propanamida (**VB0005**). A una disolución agitada de ácido (S)-3-[1-(3-hidroxi)fenil-4-fenilpiperazin-2-il]propanoico (0,76 g, 2,32 mmoles) en THF (20 mL) se añadió 1,1'-carbonildimidazol (0,94 g, 5,80 mmoles) y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió una disolución acuosa de amoníaco (al 25%) (20 mL) y la reacción se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. Después, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se pasó a través de una columna corta de florsil eluyendo con un gradiente de EtOAc en PE (50-100% de acetato de etilo). Se combinaron fracciones similares, se disolvieron en diclorometano (20 mL) y se lavaron con agua (3 x 20 mL). En el diclorometano húmedo cristalizó un sólido. Se añadió éter de petróleo a 40-60°C y la mezcla se dejó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración para dar un producto racémico (100 mg, 13%). El filtrado se concentró a sequedad para dar (S)-3-[1-(3-hidroxi)fenil-4-fenilpiperazin-2-il]propanamida (185 mg, 21%) como una espuma de color tostado pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,24 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,95-6,84 (m, 4H), 6,47-6,41 (m, 2H), 6,35-6,30 (m, 1H), 5,74 (ancho s, 1H), 5,53 (s ancho, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,60-3,41 (m, 3H), 3,35-3,23 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,32-1,96 (m, 4H). ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 176,0, 157,3, 151,6, 151,2, 130,4, 129,2, 119,9, 116,4, 107,5, 106,3, 102,9, 54,7, 51,7, 48,8, 42,9, 32,7, 23,4. EIMS: *m/z* 325 [M]⁺. HRMS calculado para C₁₉H₂₃N₃O₂ 325,1790, hallado 325,1776. [α]_D = -13,5° (CHCl₃, c = 0,005).

Hidrocloreto de 3-[5-(2-hidroxiopropil)-4-fenilimidazol-1-ilmetil]fenol (**20**). Una disolución de 3-[5-(2-hidroxiopropil)-4-fenilimidazol-1-ilmetil]fenol (14 mg, 0,05 mmoles), ácido clorhídrico concentrado (3,6 µL, 0,05 mmoles) y metanol (1 mL) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 min. Luego se eliminó el disolvente a vacío; luego se recogió el residuo en éter dietílico (2 mL), se eliminó el disolvente a presión reducida y se repitió el procedimiento. La espuma blanca resultante se secó a vacío a 35°C, se disolvió en agua (10 mL), se filtró a través de un lecho de papel de filtro de vidrio y se liofilizó para producir hidrocloreto de 3-[5-(2-hidroxiopropil)-4-fenilimidazol-1-ilmetil]fenol como un sólido blanco esponjoso; p.f. 84-88°C. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,70 (s, 1H), 5,53 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz), 5,48 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz), 3,92 (sexteto, 1H), 2,85 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 1,12 (d, 3H, *J* = 8,0 Hz). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD) δ 159,8, 136,9, 136,3, 133,3, 131,8, 131,0, 130,5, 130,4, 129,7, 129,0, 119,8, 117,0, 115,7, 67,9, 52,3, 33,3, 23,8.

Los esquemas de síntesis, procedimientos y reactivos para la producción de otros compuestos de la presente invención serán fácilmente evidentes para el destinatario experto en base a la información anterior, reactivos disponibles comercialmente y conocimiento de rutina en el campo de la química orgánica y la síntesis de compuestos.

Ejemplo 2 - experimentos *in vivo*

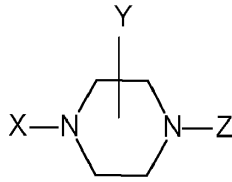
60 Ratas hipertensas espontáneas de catorce semanas de edad (SHR; Australian Animal Resources Centre, WA) con una

dieta de sal del 2,2% (Glenn Forrest Stockfeeders, WA) se asignaron al azar a los siguientes grupos de tratamiento: control de 14 semanas o infusión de VB0002 (20 pmol/kg/min en DMSO al 20%) o infusión control de vehículo (DMSO al 20%) durante 4 semanas. Las infusiones de VB0002 y de control de vehículo se realizaron mediante minibomba osmótica Alzet, que se insertó bajo anestesia general (isoflurano al 3% en oxígeno) a las 14 semanas.

- 5 También se aleatorizaron ratas hipertensas espontáneas de catorce semanas de edad con una dieta de sal del 2,2% a los siguientes grupos de tratamiento: control de 14 semanas o administración de VB0003 (10, 100 o 500 pmol/kg/min en etanol al 5%), administración de VB0005 (100 pmol/kg/min en etanol al 5%) o administración de disolución para beber (etanol al 5%) durante 4 semanas.
- 10 El grupo de control de 14 semanas se anestesió con isoflurano (3%) administrado en oxígeno, luego se tomaron muestras de sangre y se extrajeron corazones y riñones para cuantificar la fibrosis. Los grupos restantes se pesaron y se les midió la presión arterial mediante pletismografía del manguito de la cola (ADI Instruments) dos veces por semana durante 4 semanas más. Después de 4 semanas de tratamiento, las ratas se anestesiaron y se recogieron muestras como para el grupo control de 14 semanas. Los resultados son la media \pm sem para $n = 5$ ratas por grupo.
- 15 Para la cuantificación de la fibrosis, se fijaron cortes de tejido de ≤ 3 mm de espesor en formalina tamponada al 10% durante 24 horas, se procesaron y se embebieron en parafina. Se tiñeron secciones transversales de tres μm usando Trichrome de Masson. Se digitalizó un mínimo de 20 campos aleatorios con un aumento de 40x de secciones transversales (5 en cada uno de los 2 niveles). El grado de fibrosis se determinó como un porcentaje del área de campo de cada imagen digitalizada usando Image-Pro Plus V.5 (Media Cybernetics, Bethesda, MD, EE. UU.), y luego se promedió para determinar el nivel de fibrosis para cada rata.
- 20 La presión arterial sistólica en ratas tratadas con VB0002, VB0003 y VB0005 se redujo en comparación con los controles de 18 semanas (Figuras 8 y 9), lo que demuestra que estos compuestos son eficaces para reducir la presión arterial.
- La fibrosis miocárdica en ratas tratadas con VB0002 a 20 pmol/kg/min se redujo en comparación con los controles de 14 semanas y los controles de 18 semanas (Figura 10), lo que demuestra que este compuesto reduce el desarrollo de fibrosis miocárdica y revierte la fibrosis miocárdica establecida.
- 25 La fibrosis miocárdica en ratas tratadas con VB0003 a 10, 100 y 500 pmol/kg/min se redujo en comparación con los controles de 18 semanas (Figura 11), lo que demuestra que estos compuestos reducen el desarrollo de fibrosis miocárdica. La fibrosis miocárdica en ratas tratadas con VB0003 a 100 y 500 pmol/kg/min se redujo en comparación con los controles de 14 semanas (Figura 11), mostrando que estas dosis del compuesto revierten la fibrosis miocárdica establecida.
- 30 La fibrosis miocárdica en ratas tratadas con VB0005 a 100 pmol/kg/min se redujo en comparación con los controles de 14 semanas y 18 semanas (Figura 10), lo que demuestra que este compuesto reduce el desarrollo de fibrosis miocárdica y revierte la fibrosis miocárdica establecida (Figura 12).

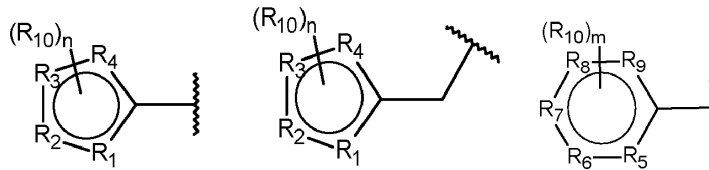
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

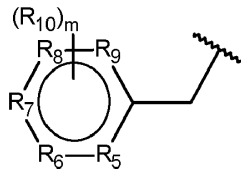


en donde:

5 X se selecciona del grupo que consiste en:



y

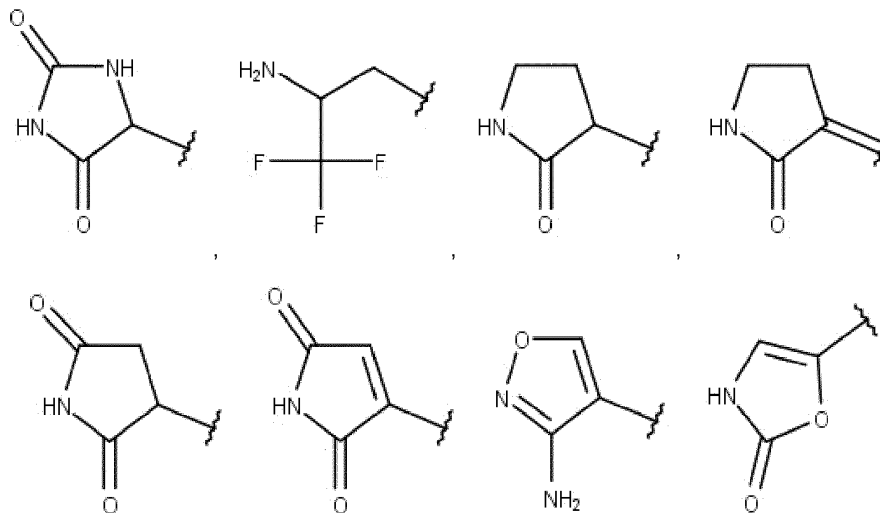


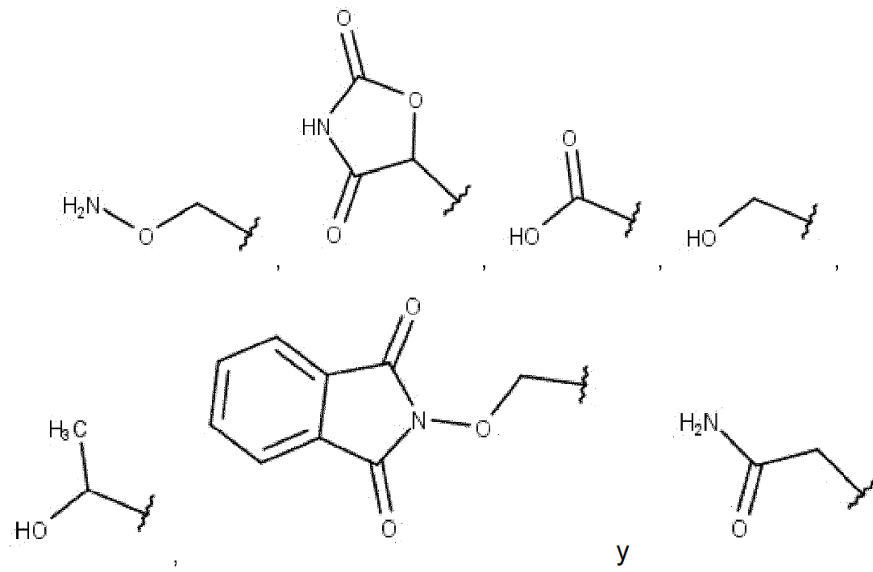
R_1 a R_9 son independientemente C, N, O o S;

10 R_{10} se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, halo, ácido carboxílico, amino, hidroxí y C_{1-6} alcoxi;

Y es A, CH_2 -A o $CH=A$;

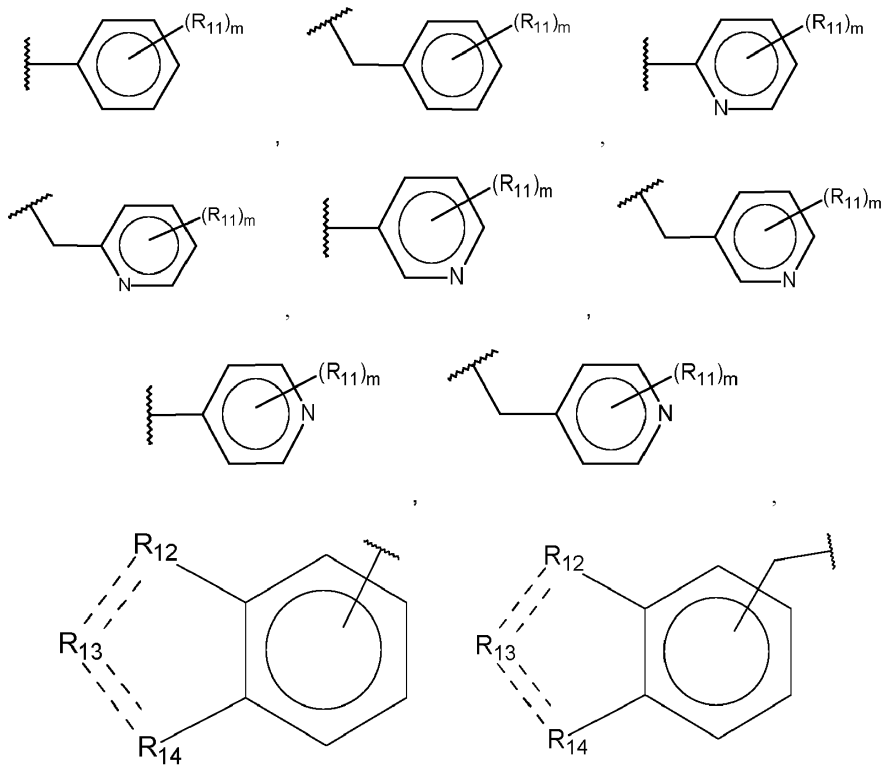
A se selecciona de:

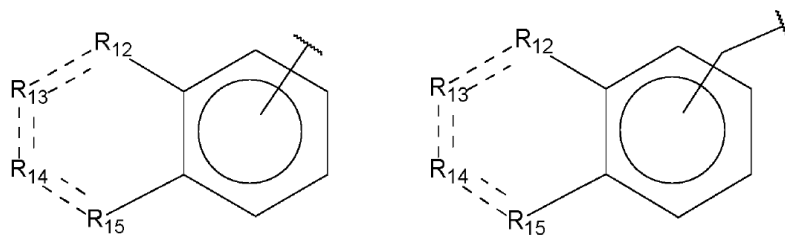




Z se selecciona del grupo que consiste en:

5





y

R₁₁ se selecciona independientemente de halo, alquilo, hidroxí, amino y amino sustituido;

R₁₂, R₁₄ y R₁₅ son independientemente C, CH, CH₂, O, N, NH o S;

R₁₃ es C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ o C=O;

5 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que R₁₀ se selecciona independientemente de -CH₃, -C(O)OH, -F, -NH₂, -OH y -OCH₃.

10 3. El compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que R₅ a R₉ son independientemente C o N.

4. El compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que R₁₁ es:

Halo seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br e I;

15 Amino sustituido seleccionado del grupo que consiste en -NH₂SO₂CH₃, -NHCOH, -NHCONHCH₃, -NHCONHCH₂CH₃, -NHCO₂NHCH₃, -NHCO₂NHCH₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHCOOCH₃, -NHCOOCH₂CH₂OH, -NHCONH₂ y -NHCN; o

Alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo.

20 5. El compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que R₁₁ es amino sustituido de fórmula -NHR₁₆ y en donde:

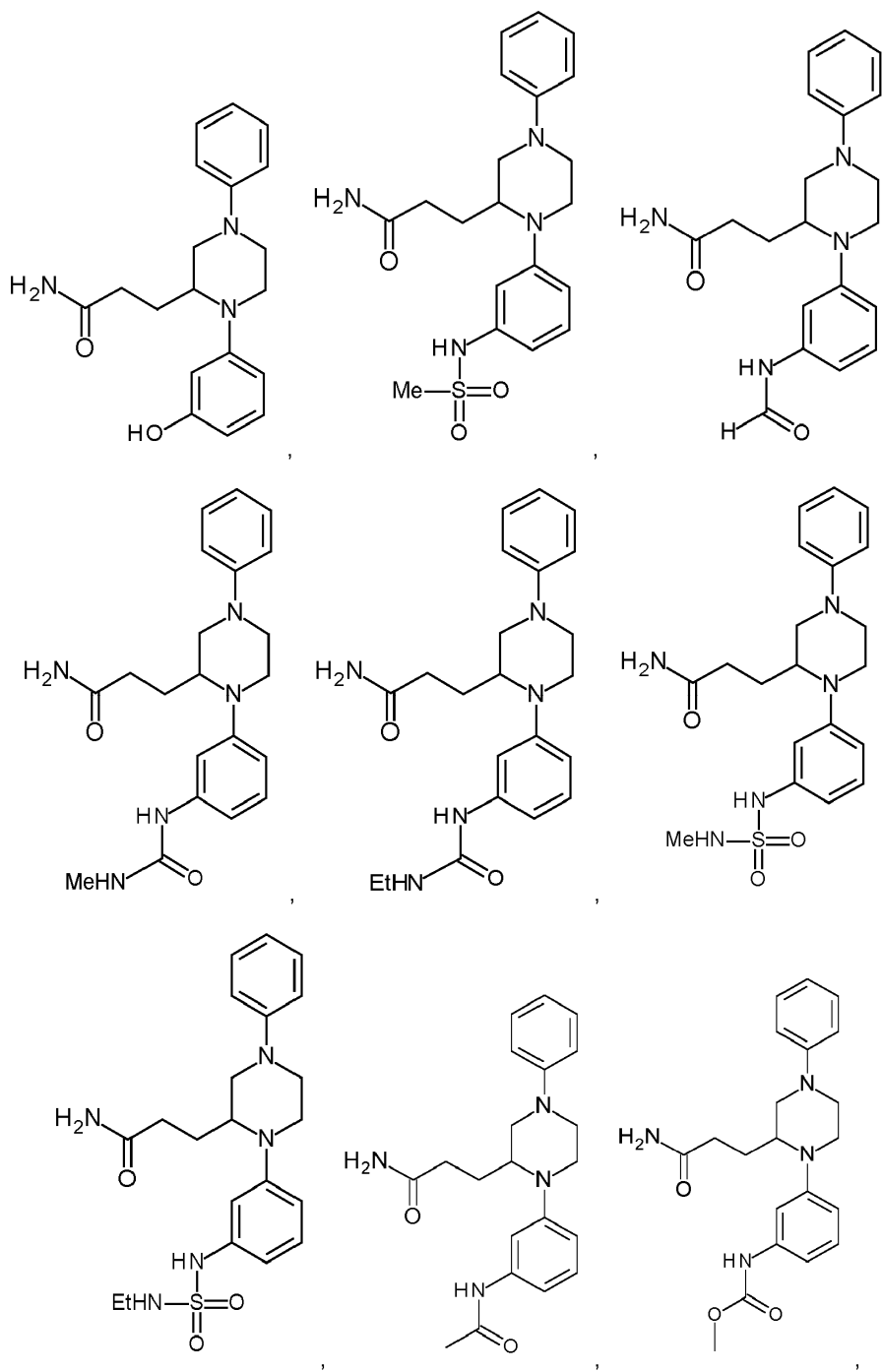
R₁₆ se selecciona de -CN, -SO₂(R₁₇)_aR₁₈ y -CO(R₁₇)_aR₁₈,

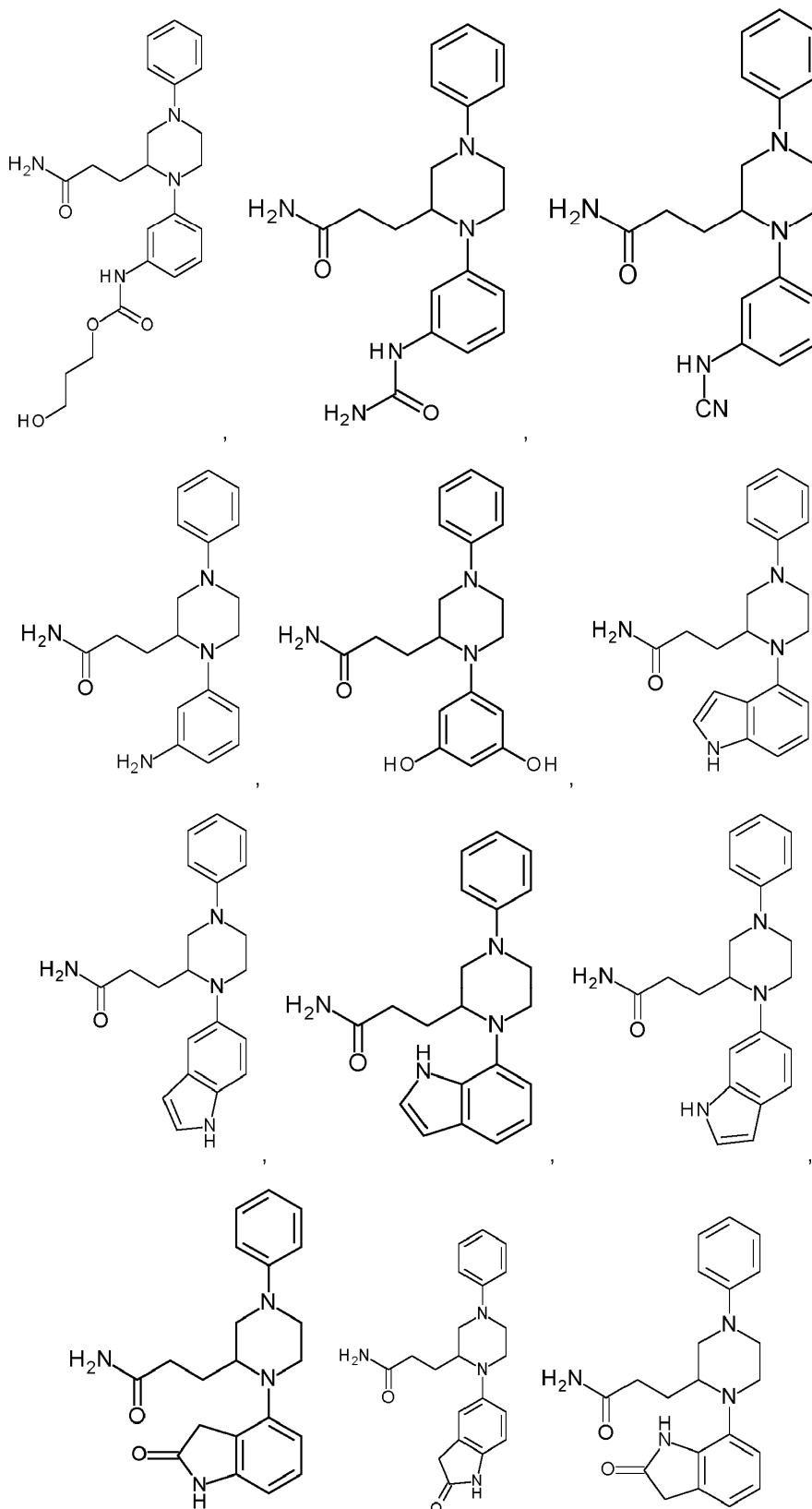
a es 0 o 1,

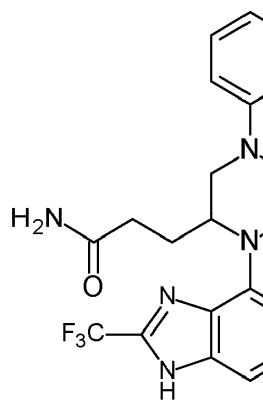
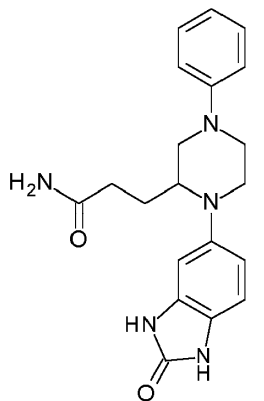
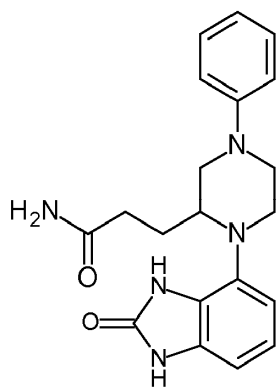
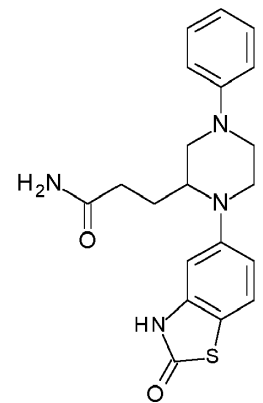
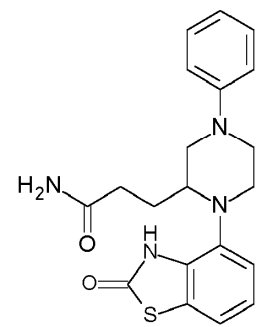
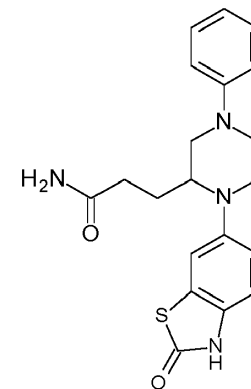
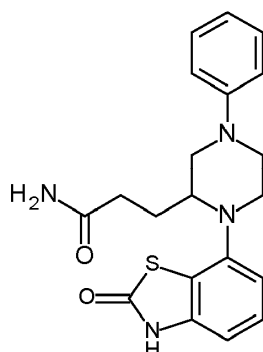
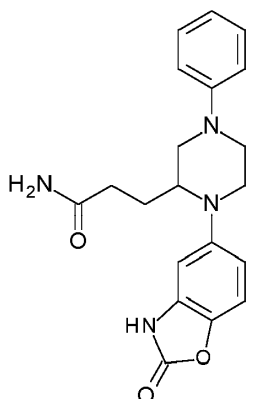
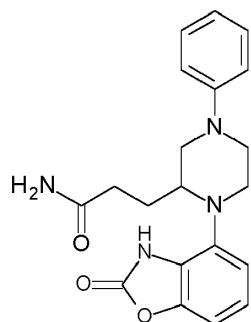
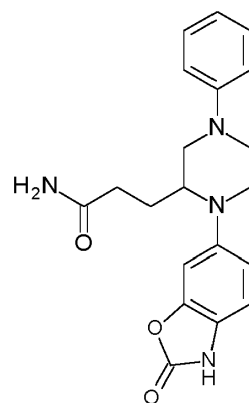
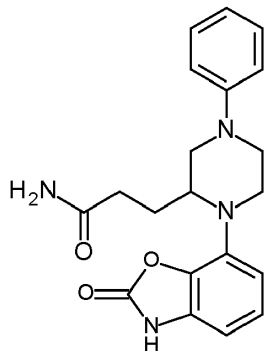
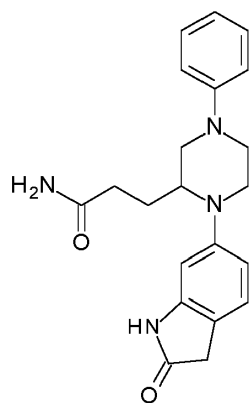
R₁₇ se selecciona de -NH- y -O-, y

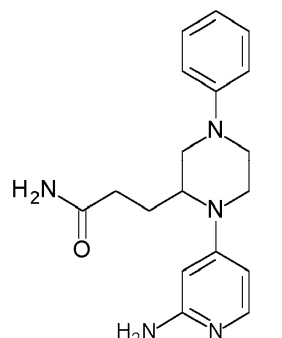
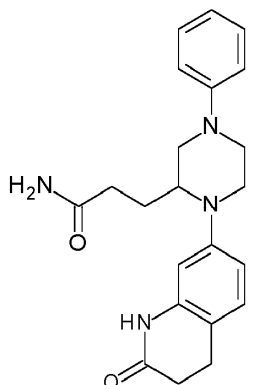
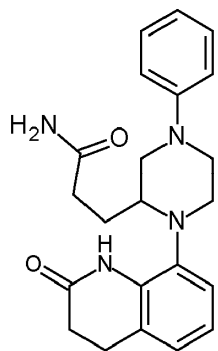
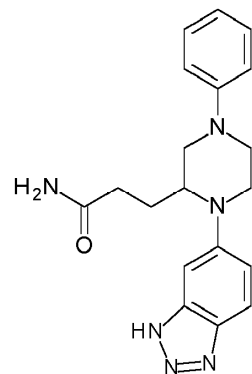
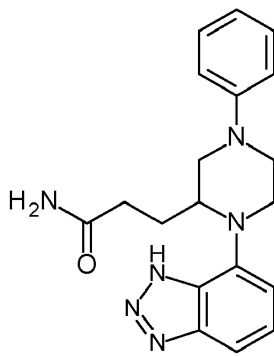
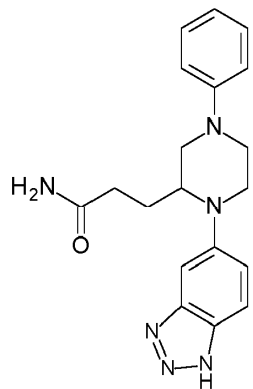
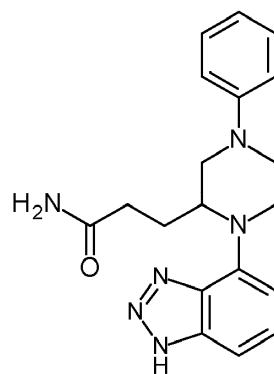
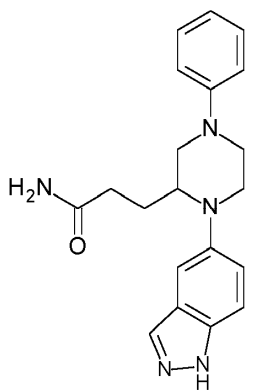
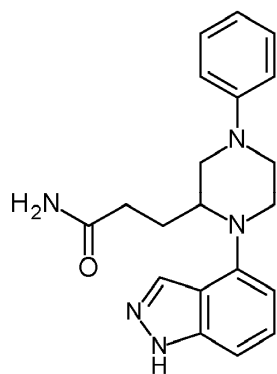
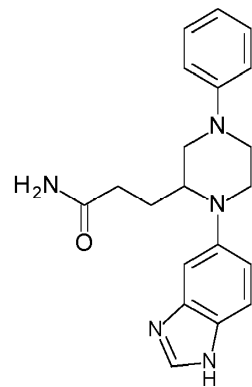
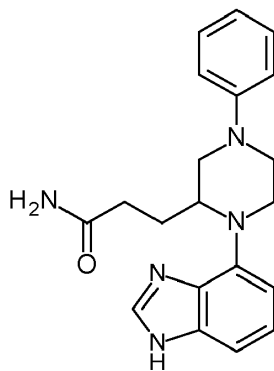
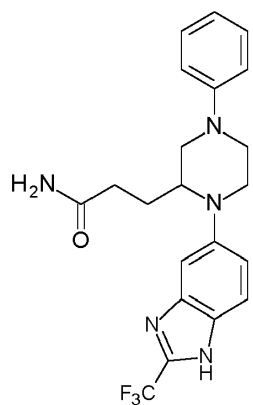
R₁₈ se selecciona de -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH.

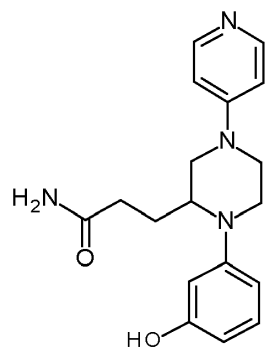
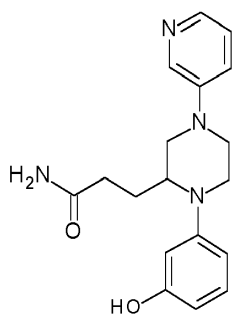
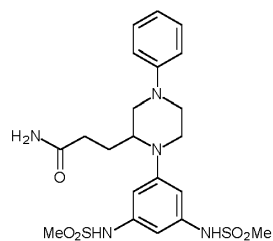
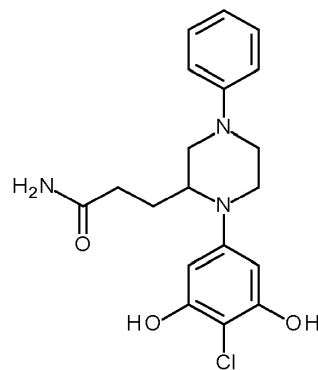
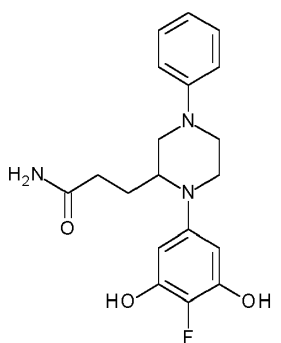
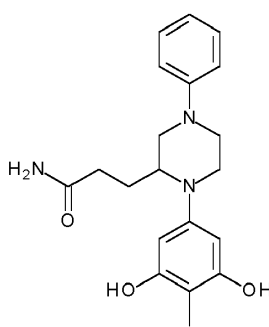
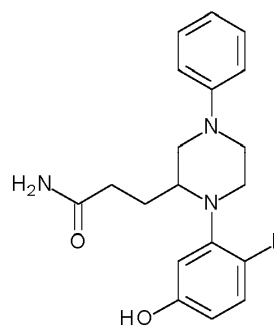
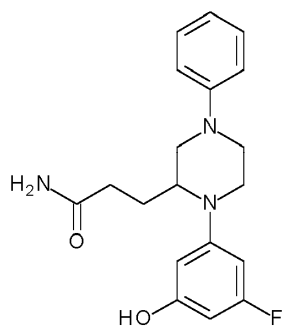
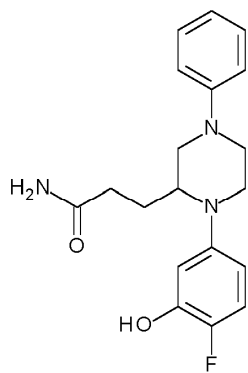
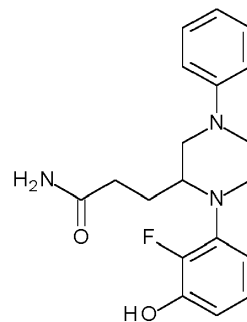
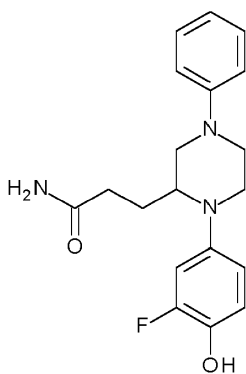
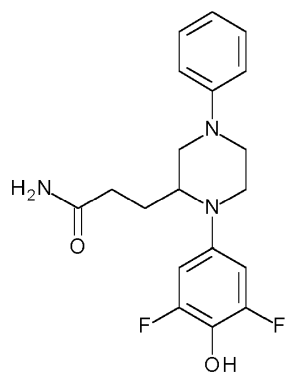
25 6. El compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

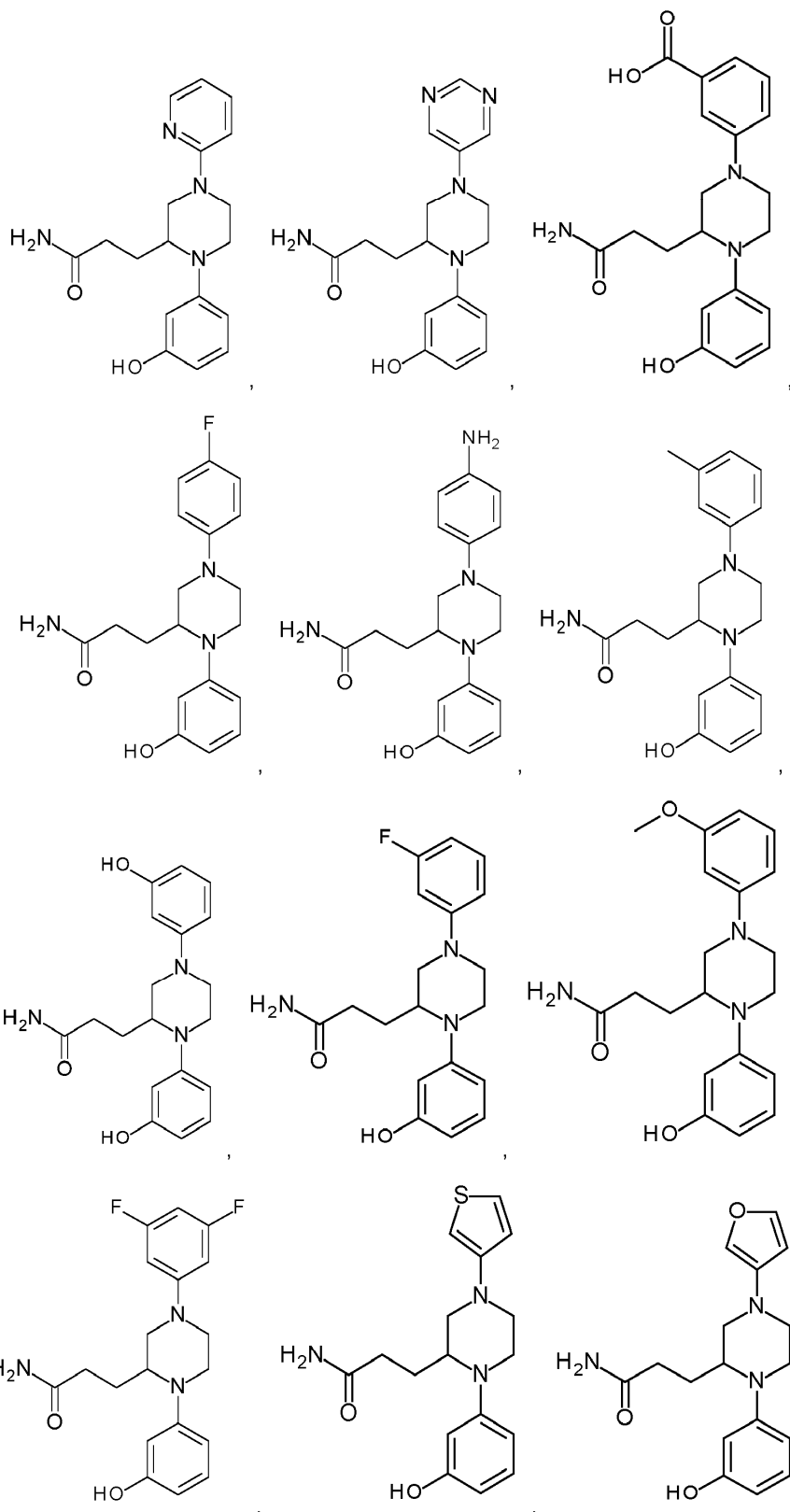


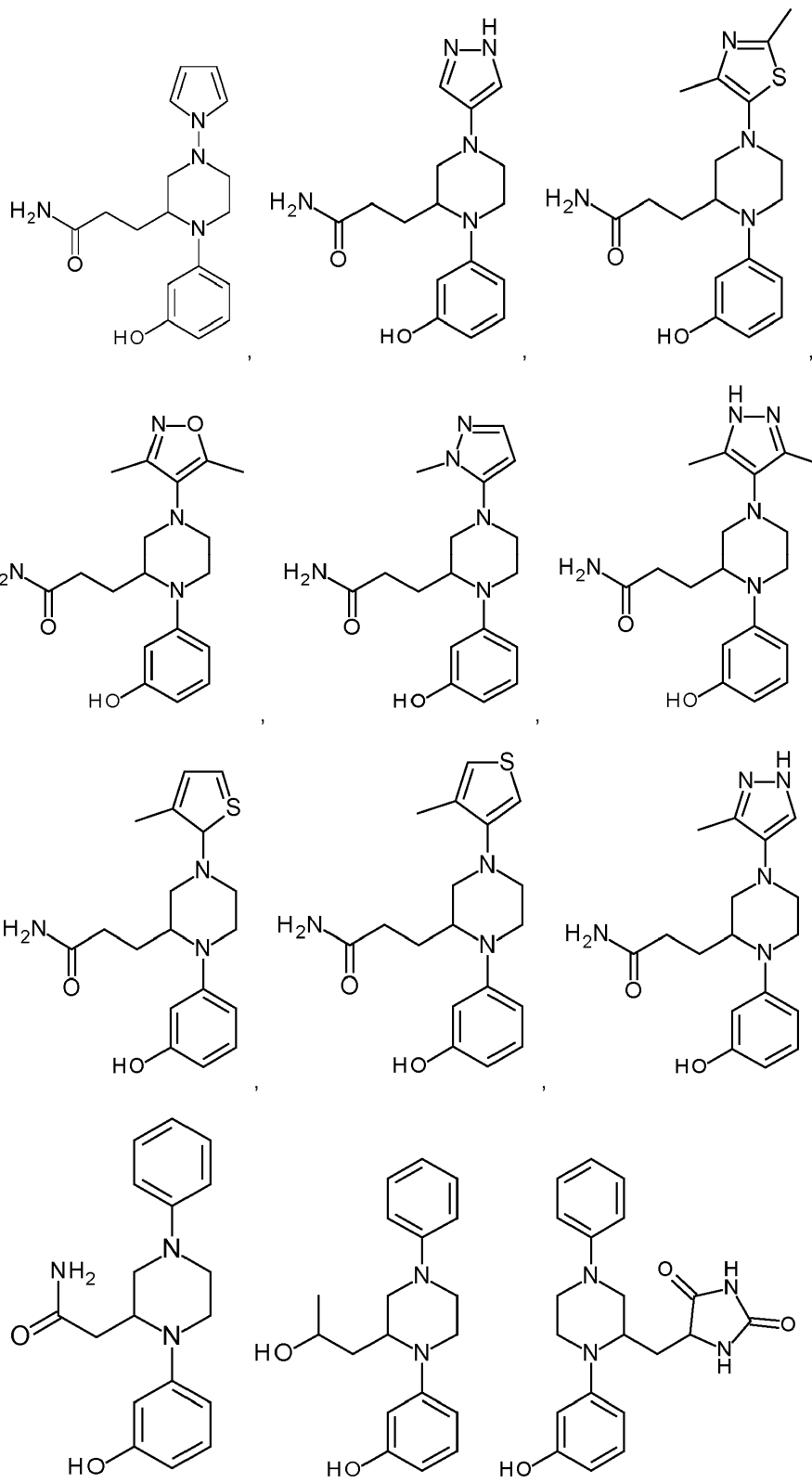


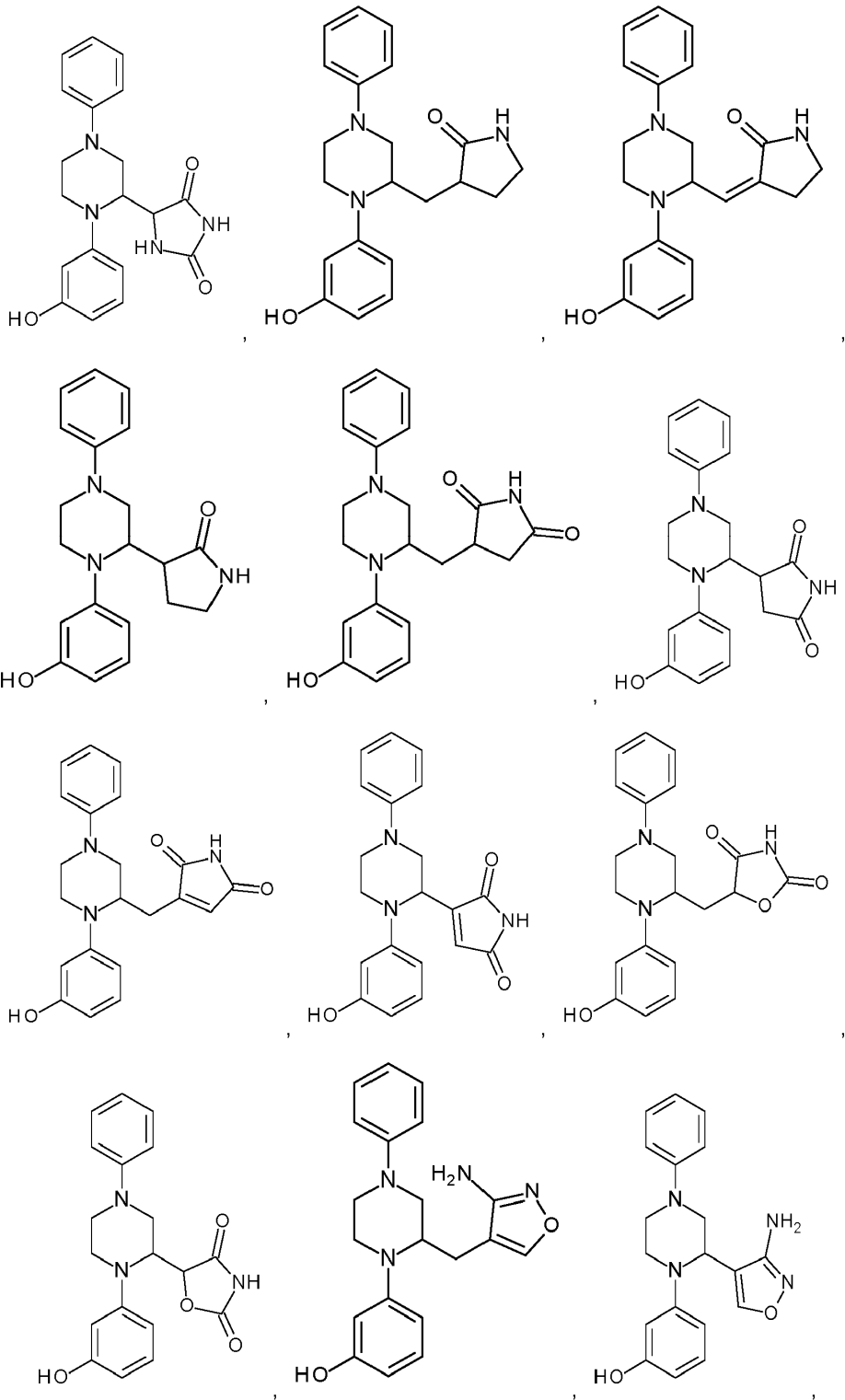


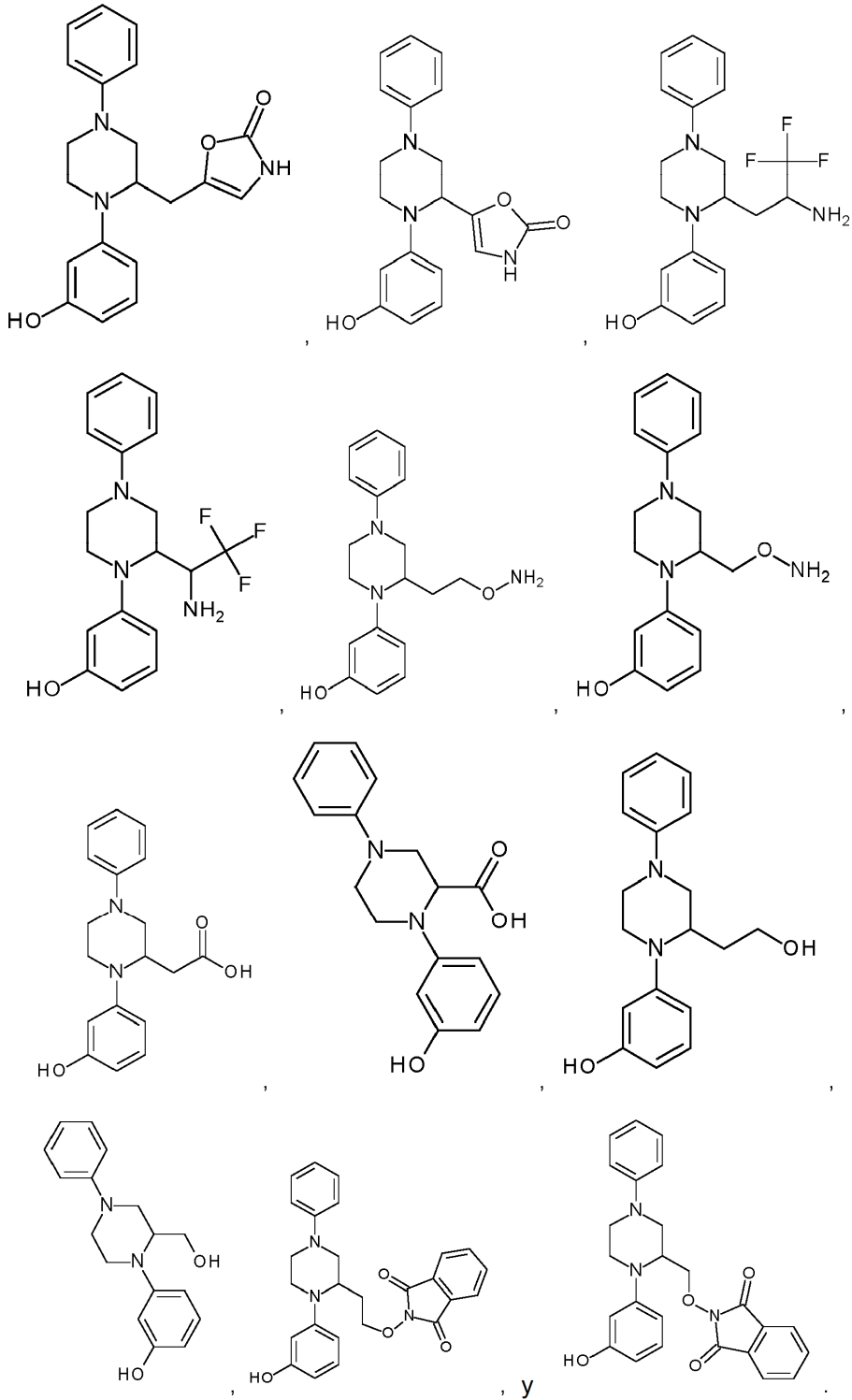












5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición según la reivindicación 7, para uso en:

El tratamiento terapéutico de la hipertensión o la prehipertensión;

10 El tratamiento profiláctico de la fibrosis;

El tratamiento terapéutico de la fibrosis;

El tratamiento terapéutico de la hipertensión y la fibrosis; o

El tratamiento de la prehipertensión y la fibrosis,

en donde, opcionalmente, la fibrosis se selecciona entre fibrosis miocárdica, fibrosis renal, fibrosis hepática y fibrosis pulmonar.

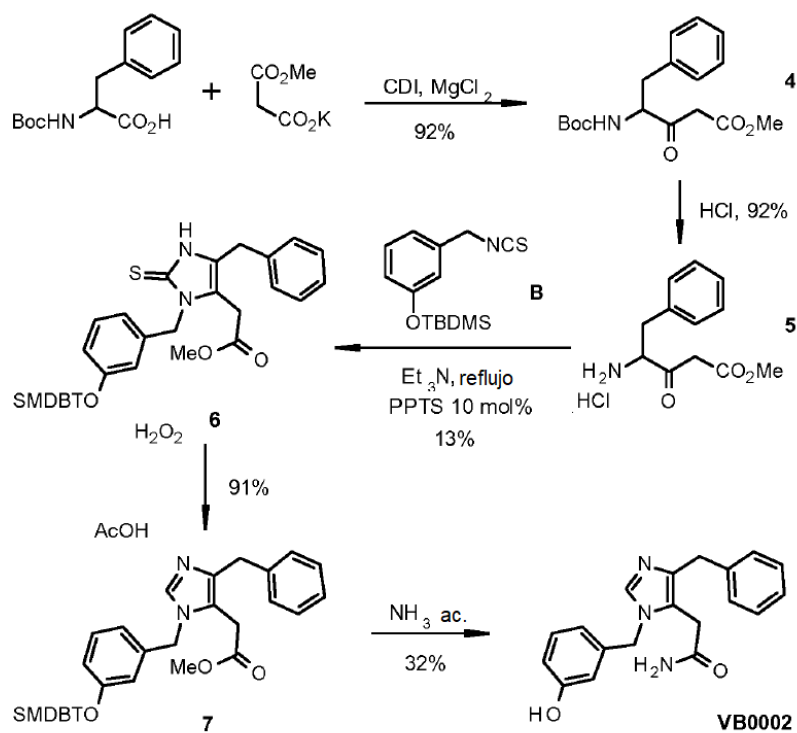


Figura 1

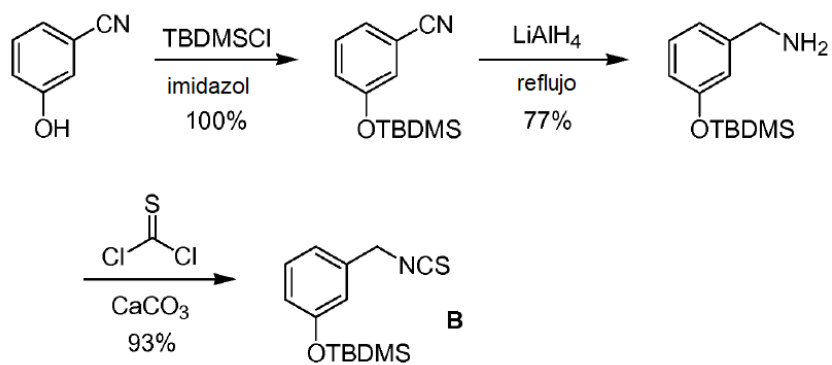


Figura 2

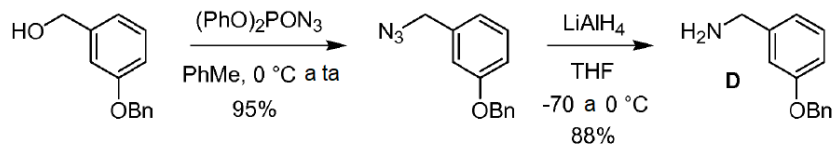


Figura 5

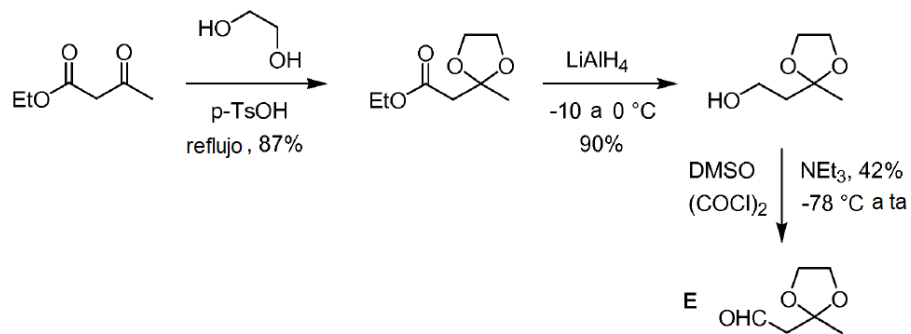


Figura 6

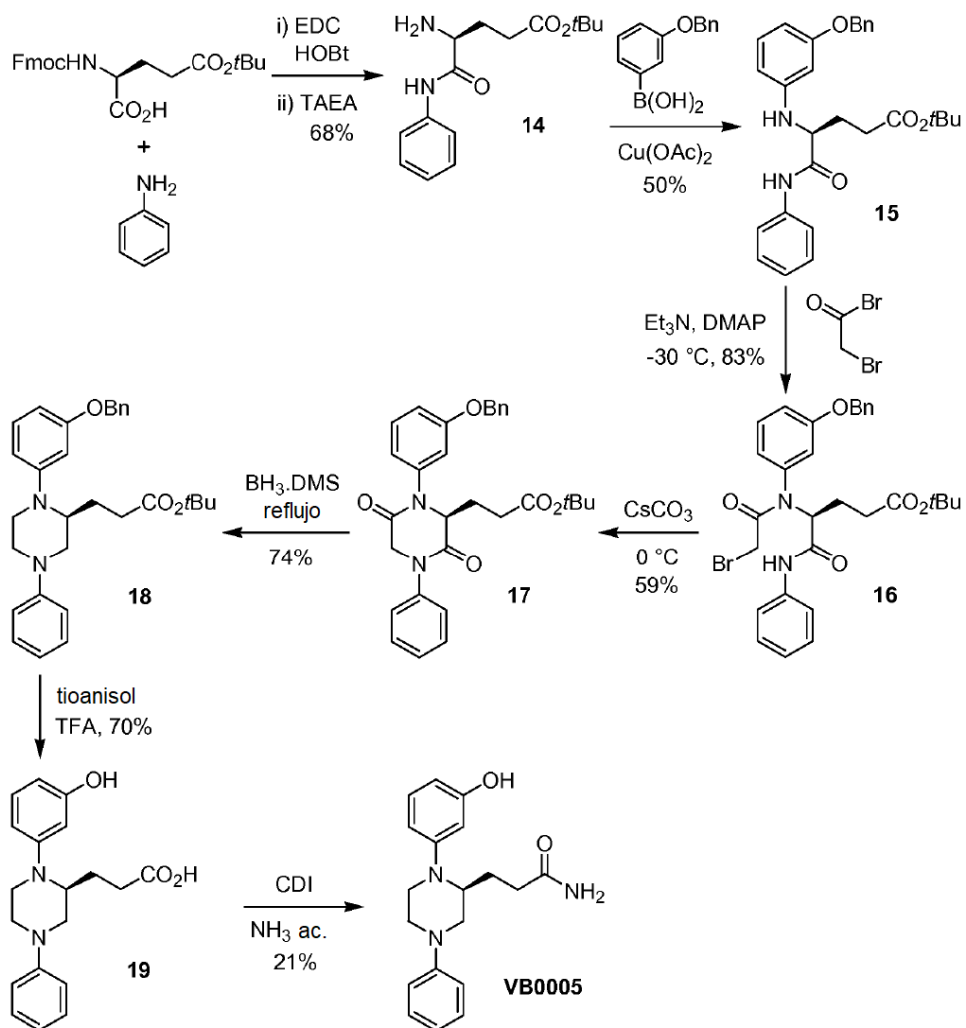


Figura 7

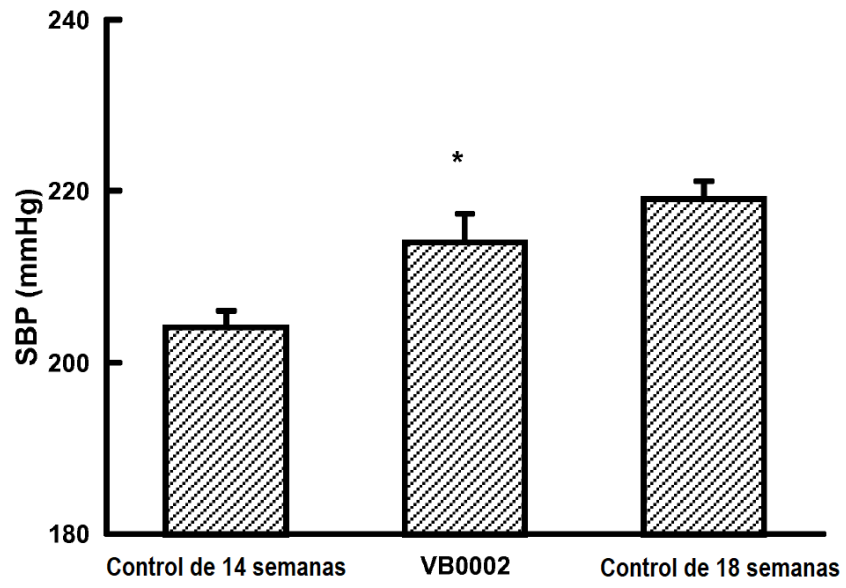


Figura 8

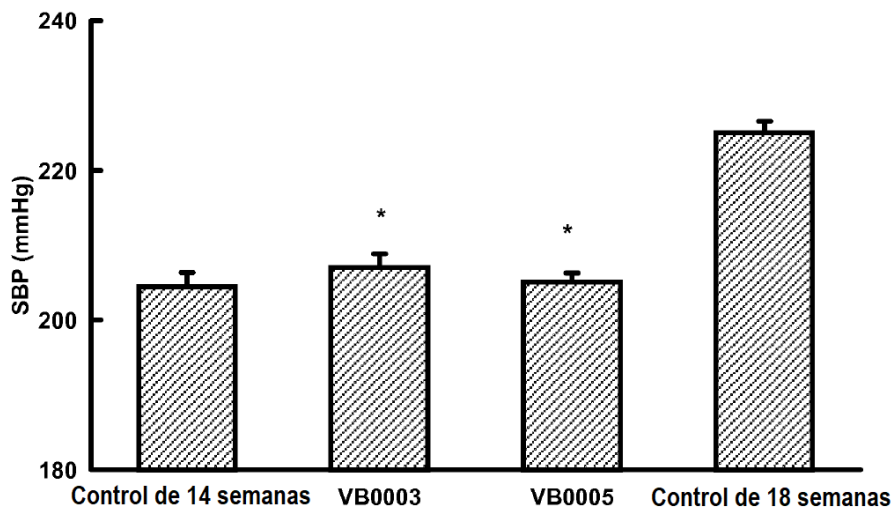


Figura 9

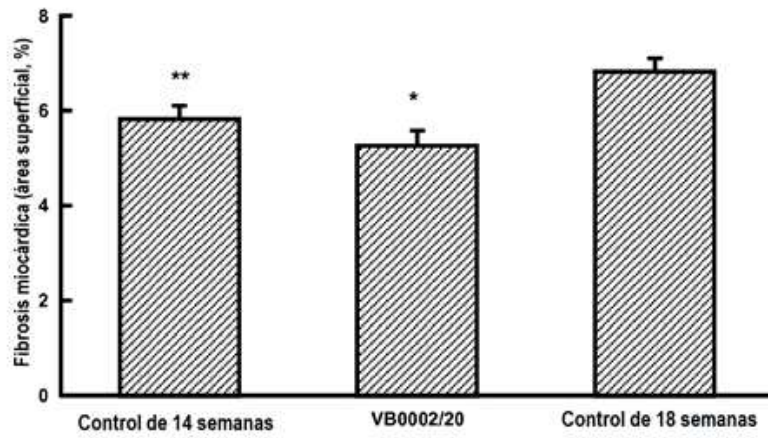


Figura 10

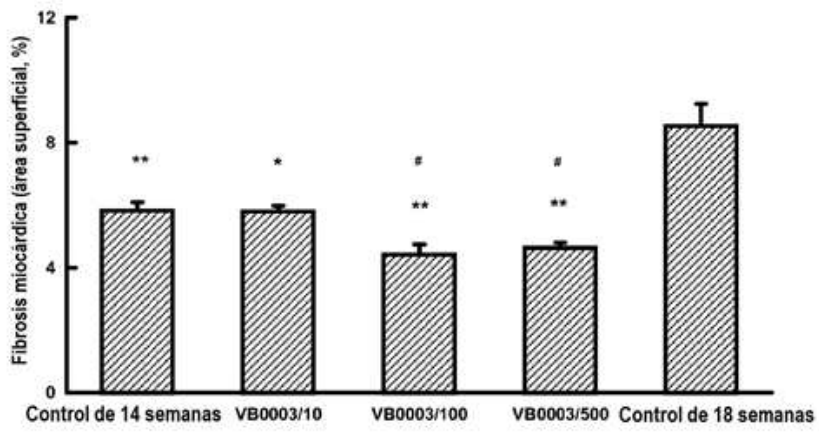


Figura 11

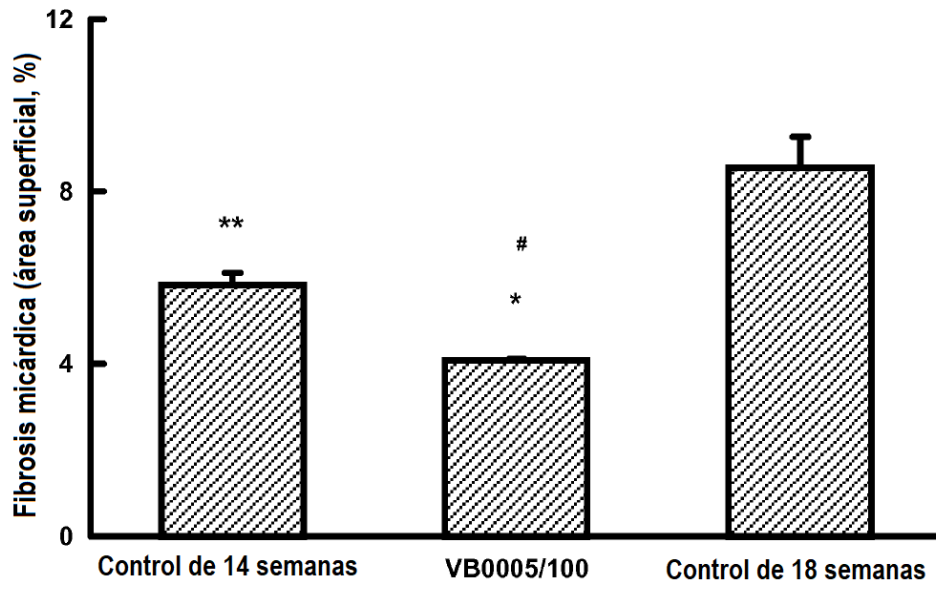


Figura 12