



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 867**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03724241 .9**
86 Fecha de presentación : **25.04.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1501507**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Moduladores de la actividad receptora de quimiocinas de tetrahydro-piranyl-ciclopentil-tetrahidropiridopiridina.**

30 Prioridad: **29.04.2002 US 376180 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907, US
MERCK SHARP & DOHME Ltd.

72 Inventor/es: **Jiao, Richard;**
Morriello, Gregori;
Yang, Lihu;
Goble, Stephen, D.;
Mills, Sander, G.;
Pasternak, Alexander;
Zhou, Changyou;
Butora, Gabor;
Kothandaraman, Shankaran;
Guiadeen, Deodialsingh;
Tang, Cheng y
Moyes, Christopher

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Moduladores de la actividad receptora de quimiocinas de tetrahydro-piranyl-ciclopentil-tetrahidropiridopiridina.

5 **Antecedentes de la invención**

Las quimiocinas son una familia de citoquinas proinflamatorias pequeñas (70-120 aminoácidos) con potentes actividades quimiotácticas. Las quimiocinas son citoquinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia diversidad de células para atraer diversas células como monocitos, macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a sitios de inflamación (examinadas en la publicación Schall, *Cytokine*, 3,165-183 (1991) y Murphy, *Rev. Immun.*, 12,593-633 (1994)). Estas moléculas fueron originalmente definidas por cuatro cisteínas conservadas y divididas en dos subfamilias basadas en el agrupamiento del primer par de cisteínas. En la familia de CXC-quimiocinas, que incluye IL-8, GRO α , NAP-2 e IP-10, estas dos cisteínas están separadas por un único aminoácido, mientras que en la familia de las CC-quimiocinas, que incluye RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1 α , MPI-1 β y eotaxina, estos dos residuos son adyacentes.

Las α -quimiocinas, como interleucina-8 (IL-8), proteína-2 activadora de neutrófilos (NAP-2) y proteína de actividad estimuladora del crecimiento de melanomas (MGSA) son quimiotácticas principalmente para neutrófilos, mientras que las α -quimiocinas, como RANTES, MIP-1 α , MPI-1 β , proteína-1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), MCP-2, MCP-3 y eotaxina son quimiotácticas para macrófagos, monocitos, células T, eosinófilos y basófilos (Deng, *et al.*, *Nature*, 831,661-666 (1996)).

Las quimiocinas son secretadas por una amplia diversidad de tipos de células y se unen a receptores acoplados de proteína G específicos (GPCR) (examinados por Horuk, *Trends. Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994)) presentes en los leucocitos y otras células. Estos receptores de quimiocinas forman una subunidad de GPCRs que en la actualidad consiste en quince miembros caracterizados y un cierto número de huérfanos. Al contrario que los receptores de quimiocinas promiscuos como C5a, fMLP, PAP y LTB $_4$, los receptores de quimiocinas son más selectivamente expresados sobre subconjuntos de leucocitos. Por tanto, la generación de quimiocinas específicas proporciona un mecanismo para la selección de subconjuntos particulares de leucocitos.

Tras la unión a sus ligandos cognatos, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de la proteína G trómera asociada, dando lugar a un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular. Hay al menos siete receptores de quimiocinas humanos que se unen o responden a β -quimiocinas con el siguiente modelo característico: CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-3, RANTES] (Ben-Barruch, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 270, 22123-22128 (1995); Beote, *et al.*, *Cell*, 72, 415-425 (1993)); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2A" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2A") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4]; CCR-3 (O"CKR-3" o "CC-CKR-3") [Eotaxina, eotaxina 2, RANTES, MCP-2, MCP-3] (Rollins *et al.*, *Blood*, 90, 908-928 (1997)); CCR-4, (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [MIP-1 α , RANTES, MCP-1] (Rollins, *et al.*, *Blood*, 90, 908-928 (1997)); CCR-5 (o "CKR-5" O"CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MCP-1 β] (Sanson, *et al.*, *Biochemistry*, 35, 3362-3367 (1996)); y el antígeno del grupo sanguíneo Duffy [RANTES, MCP-1] (Chaudhun, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 269, 7835-7838 (1994)). Las β -quimiocinas incluyen eotaxina, MIP ("proteína inflamadora de macrófagos"), MCP ("proteína quimioattractora de monocitos") y RANTES ("regulación tras activación, expresada en T normales y secretada") entre otras quimiocinas.

Los receptores de quimiocinas, como CCR-1, CCR-2, CCR-2A, CCR-2B, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CXCR-3, CXCR-4, han estado implicados por ser mediadores importantes de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras, que incluyen asma, rinitis y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoide y aterosclerosis. Los seres humanos que son homocigóticos para la delección de 32 pares de bases en el gen de CCR-5, parece que tienen menos susceptibilidad a la artritis reumatoide (Gomez, *et al.*, *Arthritis & Rheumatism*, 42, 989-992 (1999)). Un examen de la función de los eosinófilos en la inflamación alérgica es proporcionado por Kita, H., *et al.*, *J. Exp. Med.* 183,2421.2426 (1996). Un examen general de la función de las quimiocinas en la inflamación alérgica es proporcionado por Lustger, A.D., *New England J. Med.*, 338 (7), 426-445 (1998).

Un subconjunto de quimiocinas son potentes quimioattractores para monocitos y macrófagos. Los mejor caracterizados de estos son MCP-1 (proteína-1 quimioattractora de monocitos), cuyo receptor primario es CCR2. La MCP-1 es producida en una diversidad de tipos de células en respuesta a estímulos inflamatorios en diversas especies, incluidos roedores y seres humanos, y estimula la quimiotaxis en monocitos y un subconjunto de linfocitos. En particular, la producción de MCP-1 se correlaciona con la infiltración de monocitos y macrófagos en sitios inflamatorios. La delección de MCP-1 o CCR2 mediante recombinación homóloga en ratones da lugar a una atenuación considerable de la selección de monocitos en respuesta a una inyección de tioglicolato y una infección de *Listeria monocytogenes* (Lu *et al.*, *J. Exp. Med.*, 187, 601-608 (1998); Kurihara *et al.* *J. Exp. Med.*, 186, 1757-1762 (1997)); Boring *et al.* *J. Clin. Invest.*, 100, 2552-2561 (1997); Luziel *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94, 12053-12058 (1997)). Además de ello, estos animales muestran una infiltración reducida de monocitos en lesiones granulomatosas inducidas por la inyección de antígenos esquistosomales o micobacterianos (Boring-*et al.* *J. Clin. Invest.*, 100, 2553-2561 (1997); Warmington *et al.* *Am J. Path.*, 154, 1407-1416 (1999)). Estos datos sugieren que la activación de CCR2 inducida por MCP-1 desempeña una función importante en la selección de monocitos para sitios inflamatorios, y que el antagonismo de esta actividad producirá una supresión suficiente de la respuesta inmune produciendo ventajas terapéuticas en enfermedades inmunoinflamatorias y autoinmunes.

Consecuentemente, los agentes que modulan los receptores de quimiocinas como el receptor de CCR-2 serían útiles para estos trastornos y enfermedades.

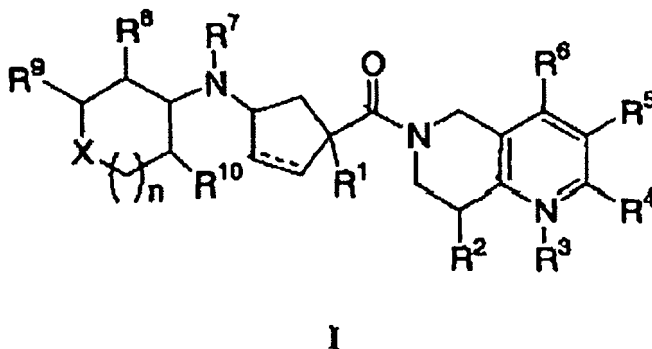
Además, la selección de monocitos para lesiones inflamatorias en la pared vascular es un componente principal de la patogénesis de la formación de placas aterógenas. La MCP-1 es producida y secretada por células endoteliales y células de músculos lisos intimaes después de una lesión de la pared celular en estados hipercolesterolemicos. Los monocitos seleccionados para el sitio de la lesión se infiltran en la pared vascular y se diferencian para formar células en respuesta a la MCP-1 liberada. Diversos grupos han demostrado ahora que el tamaño de la lesión aórtica, el contenido de macrófagos y la necrosis son atenuados en ratones con MCP-1 o CCR2 retrocruzados a ratones transgénicos con APO-E-/-,LDL-R-/-o Apo B mantenidos con dietas de elevado contenido de grasas (Boring *et al.* Nature, 394,894-897 (1998); Gosling *et al.* J. Clin. Invest., 103, 773-778 (1999)). Por tanto, los antagonistas de CCR2 pueden inhibir la formación de lesiones ateroscleróticas y el progreso patológico evitando la selección y diferenciación de monocitos en la pared arterial. El documento WO 00/76512 describe diversos derivados de piperidina usados como moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige adicionalmente a compuestos que son moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas y son útiles en la prevención o el tratamiento de ciertos trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores, enfermedades alérgicas, estados atópicos que incluyen rinitis alérgica, dermatitis, conjuntivitis y asma así como patologías autoinmunes como artritis reumatoide y aterosclerosis. La invención se dirige también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o el tratamiento de estas enfermedades, en las que están involucrados receptores de quimiocinas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a compuestos de fórmula I:



en la cual:

X se selecciona entre el grupo que consiste en:

-O-, -NR²⁰-, -S-, -SO-, -SO₂- y -CR²¹R²²-, -NSO₂R²⁰-, -NCOR²⁰-, -NCO₂R²⁰-, -CR²¹CO₂R²⁰-, -CR²¹OCOR²⁰-, -CO-,

en la que R²⁰ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ en el que los grupos alquilo, fenilo, bencilo y cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆ y trifluorometilo en los que R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ en el que los grupos alquilo, fenilo, bencilo y cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆ y trifluorometilo;

R¹ se selecciona entre:

-alquilo C₁₋₆, -CO-alquilo-O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-S-alquilo C₁₋₆, -(alquilo C₀₋₆)-(cicloalquilo C₃₋₇)-(alquilo C₀₋₆), hidroxilo, -CO₂R²⁰, heterociclo, -CN, -NR²⁰R²⁶-, NSO₂R²⁰-, -NCOR²⁰-, -NCO₂R²⁰-, -NCOR²⁰-, -CR²¹CO₂R²⁰-, -CR²¹OCOR²⁰-, y piridilo,

en los que R²⁶ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ en el que los grupos alquilo, fenilo, bencilo y cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆ y

ES 2 306 867 T3

trifluorometilo, en los que los grupos alquilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1-7 sustituyentes, en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- 5 (a) halo,
(b) hidroxí
(c) -O-alquilo C₁₋₃,
10 (d) trifluorometilo,
(f) alquilo C₁₋₃,
(g) -O-alquilo C₁₋₃,
15 (h) -CO₂R²⁰,
(i) -SO₂R²⁰,
20 (j) -NHCOCH₃,
(k) -NHSO₂CH₃,
(l) -heterociclo,
25 (m) =O,
(n) -CN,

30 y en los que los grupos fenilo y piridilo están sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxí, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y trifluorometilo;

R² se selecciona entre:

- 35 (a) hidrógeno,
(b) hidroxí,
(c) halo,
40 (d) alquilo C₁₋₃, en que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes independientemente seleccionados entre: flúor e hidroxí,
(e) -NR²⁰R²⁶,
45 (f) -CO₂R²⁰,
(g) -CONR²⁰R²⁶,
50 (h) -NR²⁰COR²¹,
(i) -OCONR²⁰R²⁶,
(j) -NR²⁰CONR²⁰R²⁶,
55 (k) -heterociclo,
(l) -CN,
60 (m) -NR²⁰-SO₂-NR²⁰R²⁶,
(n) -NR²⁰-SO₂-R²⁶,
(o) -SO₂-NR²⁰R²⁶, y
65 (p) =O, en los que R² está conectado al anillo a través de un enlace doble;
R³ es oxígeno o está ausente;

ES 2 306 867 T3

R⁴ se selecciona entre:

- (a) hidrógeno,
- 5 (b) alquilo C₁₋₆,
- (c) trifluorometilo,
- (d) trifluorometoxi,
- 10 (e) cloro,
- (f) flúor,
- 15 (g) bromo, y
- (h) fenilo;

20 R⁵ se selecciona entre:

- (a) alquilo C₁₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor y opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- 25 (b) -O-alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,
- (c) -CO-alquilo C₁₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,
- (d) -S-alquilo C₁₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,
- 30 (e) -piridilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ y CO₂R²⁰,
- (f) flúor,
- 35 (g) cloro,
- (h) bromo,
- 40 (i) -cicloalquilo C₄₋₆,
- (j) -O-cicloalquilo C₄₋₆,
- (k) fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ y CO₂R²⁰,
- 45 (l) -O-fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ y CO₂R²⁰,
- 50 (m) -cicloalquilo C₃₋₆, en el que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,
- (n) -O-cicloalquilo C₃₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,
- (o) -heterociclo,
- 55 (p) -CN, y
- (q) -CO₂R²⁰;

60 R⁶ se selecciona entre:

- (a) hidrógeno,
- 65 (b) alquilo C₁₋₆,
- (c) trifluorometilo,

ES 2 306 867 T3

(d) flúor,

(e) cloro, y

5 (f) bromo;

R^7 se selecciona entre:

10 (a) hidrógeno, y

(b) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxil, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} y $-O$ -alquilo C_{1-3} ;

15 R^8 se selecciona entre:

(a) hidrógeno,

20 (b) alquilo C_{1-6} , en que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se escogen entre el grupo de: flúor, alcoxi C_{1-3} , hidroxil o $-CO_2R^{20}$,

(c) flúor,

25 (d) $-O$ -alquilo C_{1-3} , en que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido 1-3 flúor, y

(e) cicloalquilo C_{3-6} ,

(f) $-O$ -cicloalquilo C_{3-6} ,

30 (g) hidroxil,

(h) $-CO_2R^{20}$,

35 (i) $-OCOR^{20}$,

o R^7 y R^8 pueden estar conjuntamente unidos a través de un grupo alquilo C_{2-4} o una cadena de alquilo C_{0-2} - O -alquilo C_{1-3} para formar un anillo de 5-7 miembros;

40 R_9 se selecciona entre:

(a) Hidrógeno,

45 (b) alquilo C_{1-6} , en que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se escogen entre el grupo de: flúor, alcoxi C_{1-3} , hidroxil o $-CO_2R^{20}$,

(c) CO_2R^{20} ,

50 (d) hidroxil,

(e) $-O$ -alquilo C_{1-6} , en que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se escogen entre el grupo de: flúor, alcoxi C_{1-3} , hidroxil $-CO_2R^{20}$,

55 o R^8 y R^9 pueden estar conjuntamente unidos a través de una cadena de alquilo C_{1-4} o una cadena de alquilo C_{0-3} - O -alquilo C_{0-3} para formar un anillo de 3-6 miembros;

R^{10} se selecciona entre:

60 (a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} , en que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,

65 (c) flúor,

(d) $-O$ -cicloalquilo C_{3-6} , y

(e) -O-alquilo C₁₋₃, en que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,

o R⁸ y R¹⁰ pueden estar unidos conjuntamente mediante una cadena de alquilo C₂₋₃ para formar un anillo de 5-6 miembros, en que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, -CO₂R²⁰, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃,

o R⁸ y R¹⁰ pueden estar conjuntamente unidos mediante una cadena de alquilo C₁₋₂-O-alquilo C₁₋₂ para formar un anillo de 6-8 miembros, en que los alquilo están sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, -CO₂R²⁰, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃,

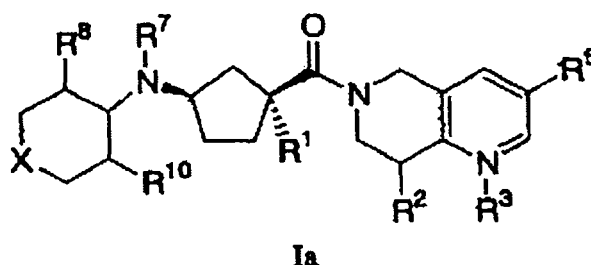
o R⁸ y R¹⁰ pueden estar conjuntamente unidos mediante una cadena de -O-alquilo C₁₋₂-O- para formar un anillo de 6-7 miembros, en que el alquilo están sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, -CO₂R²⁰, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃;

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

la línea de rayas representa un enlace sencillo o doble;

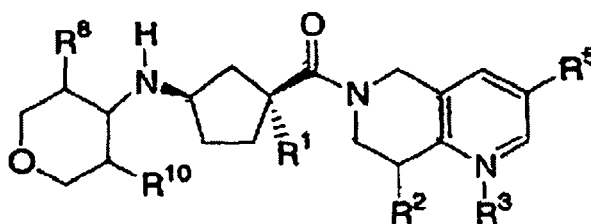
y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus diastereómeros individuales.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen los de fórmula Ia:



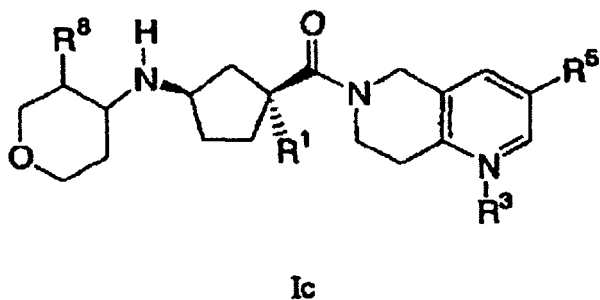
en la que R¹, R², R³, R⁵, R⁷, R⁸, R¹⁰ y X son definidos en la presente memoria descriptiva, y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

Los compuestos más preferidos de la presente invención incluyen también los de fórmula Ib:



en la que R¹, R², R³, R⁵, R⁸ y R¹⁰ son definidos en la presente memoria descriptiva y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

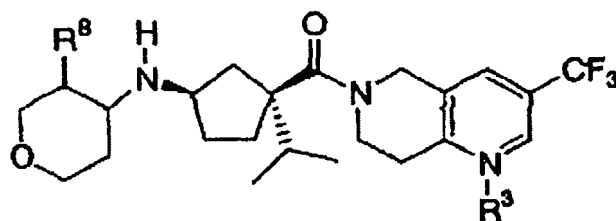
Los compuestos incluso más preferidos de la presente invención incluyen también los de fórmula Ic:



en la que R¹, R³, R⁵ y R⁸ son definidos en la presente memoria descriptiva.

ES 2 306 867 T3

Los compuestos todavía más preferidos de la presente invención incluyen también, los de fórmula Id:



Id

15 en la que R³ y R⁸ son definidos en la presente memoria descriptiva y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

20 En la presente invención, es preferido que X se seleccione entre el grupo que consiste en: -O-, -CH₂-, -S-, -SO- y -SO₂-.

En la presente invención es más preferido que X se seleccione entre el grupo que consiste en -O- y -CH₂-.

En la presente invención es incluso más preferido que X sea -O-.

25 En la presente invención es preferido que R¹ se seleccione entre:

(1) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- 30 (a) halo
(b) hidroxilo,
(c) -O-alquilo C₁₋₃, y
35 (d) trifluorometilo,

(2) -alquilo C₀₋₆-O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- 40 (a) halo, y
(b) trifluorometilo,

45 (3) -alquilo C₀₋₆-S-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- (a) halo, y
50 (b) trifluorometilo,

(4) -(cicloalquilo C₃₋₅)-(alquilo C₀₋₆), que está sin sustituir o sustituido con 1-7 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- 55 (a) halo,
(b) hidroxilo,
60 (c) -O-alquilo C₁₋₃, y
(d) trifluorometilo.

En la presente invención, es más preferido que R¹ sea alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- 65 (a) hidroxilo, y

ES 2 306 867 T3

(b) flúor.

En la presente invención es incluso más preferido que R¹ se seleccione entre:

- 5 (a) isopropilo,
(b) -CH(OH)CH₃, y
(c) -CH₂CF₃.

10 En la presente invención es todavía más preferido que R¹ sea isopropilo.

En la presente invención es preferido que R² se seleccione entre:

- 15 (a) hidrógeno,
(b) hidroxilo,
(c) -NH₂,
20 (d) -CO₂H,
(e) -triazolilo,
25 (f) -tetrazolilo,
(g) -CO₂-alquilo C₁₋₆,
(H) -CONH₂,
30 (i) -CONH-alquilo C₁₋₆,
(j) -NHCO-alquilo C₁₋₆,
35 (k) -NHCONH₂,
(l) -NHCONH-alquilo C₁₋₆,
(m) -OCONH-alquilo C₁₋₆,
40 (n) -NH-SO₂-alquilo C₁₋₆, y
(o) -SO₂-NH-alquilo C₁₋₆.

45 En la presente invención es más preferido que R² se seleccione entre:

- (a) hidrógeno,
(b) hidroxilo,
50 (c) -NH₂,
(d) -CO₂H,
55 (e) -triazolilo,
(f) -tetrazolilo,
(g) -NHCOCH₃,
60 (h) -NHCONH₂,
(i) -CONH₂,
65 (j) -NH-SO₂-CH₃, y
(k) -SO₂-NH-CH₃.

ES 2 306 867 T3

En la presente invención es incluso más preferido que R^2 sea hidrógeno.

En la presente invención es preferido que R_4 se seleccione entre:

- 5 (a) hidrógeno, y
(b) trifluorometilo.

En la presente invención es más preferido que R^4 sea hidrógeno.

10 En la presente invención es preferido que R^5 se seleccione entre:

- (a) alquilo C_{1-3} sustituido con 1-6 flúor,
15 (b) cloro,
(c) bromo,

20 (d) -O-fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo y trifluorometilo,

(e) fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo y trifluorometilo, y

25 (f) -O-alquilo C_{1-3} sustituido con 1-6 flúor.

En la presente invención es más preferido que R^5 se seleccione entre:

- (a) trifluorometilo,
30 (b) trifluorometoxi,
(c) bromo, y
35 (d) cloro.

En la presente invención es lo más preferido que R^5 sea trifluorometilo.

En la presente invención es preferido que R^6 sea hidrógeno.

40 En la presente invención es preferido que R^7 sea hidrógeno o metilo.

En la presente invención es preferido que R^8 se seleccione entre:

- 45 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C_{1-3} , que está sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,
(c) -O-alquilo C_{1-3} ,
50 (d) flúor, y
(e) hidroxilo.

55 En la presente invención es más preferido que R^8 se seleccione entre:

- (a) hidrógeno,
(b) trifluorometilo,
60 (c) metilo,
(d) metoxi,
65 (e) etoxi,
(f) etilo,

(g) flúor, y

(h) hidroxilo.

5 En la presente invención es preferido que R^9 sea hidrógeno.

En la presente invención es preferido que R^{10} se seleccione entre:

(a) hidrógeno,

10

(b) metilo, y

(c) metoxi.

15 En la presente invención es preferido que R^{10} sea hidrógeno.

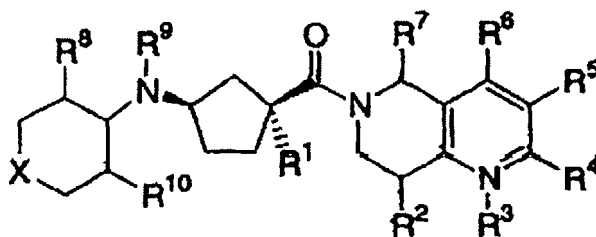
En la presente invención es preferido también que R^8 y R^{10} estén conjuntamente unidos mediante una cadena $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o una cadena $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ para formar un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo.

20 En la presente invención es preferido que n sea 1.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los presentados en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

25 Los compuestos de la presente invención tienen al menos dos centros asimétricos en las posiciones 1 y 3 del anillo ciclopentilo y un centro asimétrico en la posición 4 del anillo que porta X. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y está previsto que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en las mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos en el ámbito de esta invención. Las configuraciones absolutas de los compuestos más preferidos de esta invención, en la que los sustituyentes del anillo ciclopentilo (unidades de amidas y aminas) son cis, son como se exponen:

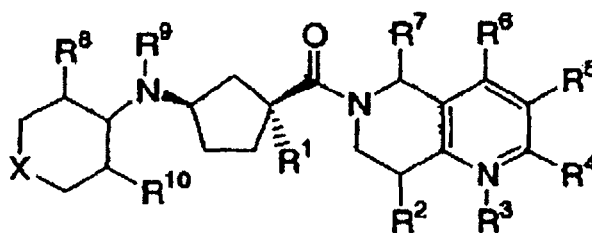
35



40

Las configuraciones absolutas de los compuestos más preferidos de esta invención son las de la orientación que se expone:

45



50

55

en la que el átomo de carbono que porta el sustituyente de amina se indica que tiene la configuración absoluta (R) y el átomo de carbono que porta la subunidad de amida se puede indicar que tiene la configuración absoluta (S) o (R) dependiendo de la prioridad de R^1 . Por ejemplo, si R es isopropilo, entonces la estereoquímica absoluta en el átomo de carbono que porta la subunidad de amida sería (S) ya que las unidades de amidas y aminas se prefiere que tengan esta configuración cis en el anillo ciclopentilo.

60

Las síntesis independientes de diastereómeros y enantiómeros o sus separaciones cromatográficas pueden ser seguidas como es conocido en la técnica mediante una modificación apropiada de la metodología descrita en la presente memoria descriptiva. Su estereoquímica absoluta puede ser determinada mediante la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que son derivados, si es necesario, con un reactivo que contenga un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

65

Como es apreciado por los expertos en la técnica, halo o halógeno, como se usa en la presente memoria descriptiva, está previsto que incluyan cloro, flúor, bromo y yodo. Análogamente, C₁₋₈, como en alquilo C₁₋₈, es definido para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada, de forma que alquilo C₁₋₈ incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y octilo. Análogamente, C₀, como en alquilo C₀, se define para identificar la presencia de un enlace covalente directo. El término “heterociclo”, como se usa en la presente memoria descriptiva, está previsto que incluya los siguientes grupos: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftopiridénilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidínilo, pirrolidínilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidínilo, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo, y sus N-óxidos.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un criterio médico ponderado, adecuados para ser usados en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, compatibles con una relación razonable de ventaja/riesgo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados en los que el compuesto parental es modificado preparando sus sales de ácidos o bases. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser preparadas a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, estas sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de ácidos o bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; generalmente son preferidos medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las sales adecuadas se encuentran, por ejemplo, en la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pag. 1418.

Es ilustrativo de la invención el uso de los compuestos descritos en los ejemplos y en la presente memoria descriptiva.

Los compuestos específicos en la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona a partir del grupo que consiste en los compuestos de los títulos de los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus diastereómeros individuales.

Los compuestos objeto de la invención son útiles en un procedimiento para modular la actividad de reflectores de quimiocinas en un paciente que necesita esta modulación, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto.

La presente invención se dirige al uso de los compuestos que anteceden como moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas. En particular, estos compuestos son útiles como moduladores de los receptores de quimiocinas, en particular CCR-2.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas puede ser demostrada mediante una metodología conocida en la técnica, como el ensayo de unión de quimiocinas como se describe por Riper, *et al.*, J. Exp. Med., 177, 851-856 (1993), que puede ser fácilmente adaptado para medir la unión de CCR-2.

La afinidad de los receptores en un ensayo de unión de CCR-2 se determinó midiendo la inhibición de ¹²⁵I-MCP-1 al receptor endógeno de CCR-2 en diversos tipos de células que incluyen monocitos, células THP-1 o después de una expresión heteróloga del receptor clonado en células eucarióticas. Las células se pusieron en suspensión en tampón de unión (HEPES 50 mM, pH 7,2, MgCl₂ 2,5 mM, CaCl₂ 1 mM y 0,5°10 BSA) y se añadieron al compuesto del

ES 2 306 867 T3

ensayo o DMSO y ^{125}I -MCP-1 a temperatura ambiente durante 1 h para permitir la unión. Las células se recogieron seguidamente en filtros GFB, se lavaron con tampón HEPES 25 mM que contenía NaCl 500 mM y se cuantificó el ^{125}I -MCP-1 unido a las células.

5 En un ensayo de quimiotaxis, se realizó una quimiotaxis usando PBMC agotada en células T aislada de sangre completa venosa o leucoforisada y purificada mediante centrifugación en Ficoll-Hypaque seguida de formación de rosetas con eritrocitos de oveja tratados con neuraminidasa. Una vez aisladas, las células se lavaron con HBSS que contenía 0,1 mg/ml de BSA y se pusieron en suspensión a 1×10^7 células/ml. Las células fueron marcadas por fluorescencia en la oscuridad con Calcein $2 \mu\text{M}$ - AM (Molecular Probes) durante 30 minutos a 27°C . Las células marcadas se lavaron dos veces y se pusieron en suspensión a 5×10^6 células/ml en RPMI 1640 con L-glutamina (sin rojo de fenol) que contenía 0,1 mg/ml de BSA. Se añadió MCP-1 (Peprotech) a 10 mg/ml diluido en el mismo medio o medio solo a los pocillos del fondo ($27 \mu\text{l}$). Se añadieron monocitos (150.000 células) al lado superior del filtro ($30 \mu\text{l}$) seguido de una preincubación de 15 minutos con DMSO o con diversas concentraciones de compuesto del ensayo. Se añadió una concentración igual de compuesto del ensayo o DMSO al pocillo del fondo para evitar la dilución por difusión.

10
15 A continuación de una incubación de 60 minutos a 37°C , 5% de CO_2 , el filtro se retiró y el lado superior se lavó con HBSS que contenía 0,1 mg/ml de BSA para separar las células que se habían desplazado en el filtro. El desplazamiento espontáneo (quimioquinesis) se determinó en ausencia de quimioattractor.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tenían actividad de unión al receptor de CCR-2 en los ensayos anteriormente mencionados, generalmente con una IC_{50} de menos de aproximadamente $1 \mu\text{M}$. Este resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en un uso como moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas.

20

Los receptores de quimiocinas de mamíferos proporcionan una diana para interferir o favorecer la función de eosinófilos y/o linfocitos en un mamífero, como un ser humano. Los compuestos que inhiben o favorecen la función de receptores de quimiocinas, son particularmente útiles para modular la función de eosinófilos y/o linfocitos para fines terapéuticos. Consecuentemente, los compuestos que inhiben o favorecen la función de receptores de quimiocinas serían útiles para tratar, prevenir, mejorar, regular o reducir el riesgo de una amplia diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores, enfermedades alérgicas, estados atópicos que incluyen rinitis alérgica, dermatitis, conjuntivitis y asma, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoide y aterosclerosis.

25
30

Por ejemplo, un compuesto de los presentes que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocinas de mamífero (por ejemplo, un receptor de quimiocinas humano) puede ser administrado para inhibir (es decir, reducir o prevenir) una inflamación. Como consecuencia, es inhibido uno o más procedimientos inflamatorios como desplazamiento de leucocitos, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios.

35

Además de los primates, como los seres humanos, una diversidad de otros mamíferos puede ser tratada según el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, pueden ser tratados mamíferos que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o de mórvidos. Sin embargo, el procedimiento se puede practicar también en otras especies, como especies de aves (por ejemplo, pollos).

40

Las enfermedades y estados asociados con inflamación e infección pueden ser tratados usando los compuestos de la presente invención. En una realización preferida, la enfermedad o estado es uno en el que van a ser inhibidas o favorecidas las acciones de los linfocitos, con el fin de modular la respuesta inflamatoria.

45

Las enfermedades y estados de seres humanos u otras especies que pueden ser tratadas con inhibidores de la función de receptores de quimiocinas incluyen, pero sin limitación: enfermedades y estados inflamatorios o alérgicos, incluidas enfermedades alérgicas respiratorias como asma, particularmente asma bronquial, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, neumonitis de hipersensibilidad, neumonías eosinófilas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinófila crónica), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o ILD asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina o cefalosporinas), alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, artritis sorriática, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, miastenia grave, diabetes de aparición juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplantes), que incluye rechazo de aloinjertos o enfermedad de injerto frente a hospedante; enfermedades de inflamación intestinal como enfermedad Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; escleroderma; soriasis (incluidas soriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias como dermatitis, eccemas, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); miositis eosinófila, fasciitis eosinófila; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Otras enfermedades o estados en los que deben ser inhibidas o tratadas respuestas inflamatorias no deseables incluyen, pero sin limitación, lesión de reperusión, aterosclerosis, ciertas enfermedades hematológicas, toxicidad inducida por citoquinas (por ejemplo, choque séptico o choque endotóxico), polimiositis o dermatomiositis.

50
55
60
65

Las enfermedades o estados de seres humanos u otras especies que pueden ser tratados con moduladores de la función de receptores de quimiocinas incluyen, pero sin limitación: inmunosupresión, como la de individuos con síndromes de inmunodeficiencia como SIDA u otras infecciones virales, individuos que experimentan terapia de radiación, quimioterapia, terapia para enfermedades autoinmunes o terapia de fármacos (por ejemplo, terapia de corticoesteroide), que provoca inmunosupresión; inmunosupresión debida a una deficiencia congénita en la función de los receptores u otras causas; y enfermedades infecciosas como enfermedades parasitarias que incluyen, pero sin limitación, infecciones de helmintos como nematodos (gusanos redondeados), (Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, gusano de Hook, Strongiloidiasis, Trinquinosis o filariasis), trematodos (platijas) (Squistomiasis, clonorquiasis), cestodos (gusanos en tiras) (Equinococosis, *Teniasis saginata*,; Cisticercosis), gusanos de vísceras, migrañas de larvas de vísceras (por ejemplo, Toxocara), gastroenteritis eosinófila (por ejemplo, *Anisaki sp.*, *Phocanema sp.*) y migrañas de larvas cutáneas (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*). Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes anteriormente mencionadas puede ser contemplada también para promotores de la función de receptores de quimiocinas si se contempla el suministro de suficiente compuesto para provocar la pérdida de la expresión de receptores en las células a través de la inducción de la internalización de receptores de quimiocinas, o el suministro de compuesto de una manera que de lugar a la dirección incorrecta del desplazamiento de células.

Los compuestos de la presente invención son útiles consecuentemente para tratar, prevenir, mejorar, regular o reducir el riesgo de una amplia diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores, estados alérgicos, condiciones atópicas así como patologías autoinmunes. En una realización específica la presente invención se dirige al uso de los compuestos objeto de la invención para tratar, prevenir, mejorar, regular o reducir el riesgo de enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide o artritis sorriática.

En otro aspecto, la presente invención puede ser usada para evaluar agonistas o antagonistas específicos putativos de receptores de quimiocinas, que incluyen CCR-2. Consecuentemente, la presente invención se dirige al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de selección para compuestos que modulan la actividad de receptores de quimiocinas. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para aislar mutantes de receptores, que son excelentes herramientas de selección para compuestos más potentes. Además de ello, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a receptores de quimiocinas, por ejemplo, mediante inhibición competitiva. Los compuestos de la presente invención son útiles también para la evaluación de moduladores específicos putativos de los receptores de quimiocinas, que incluyen CCR-2. Como se aprecia en la técnica anterior, la evaluación a fondo de agonistas y antagonistas específicos de los receptores de quimiocinas anteriores ha estado obstaculizada por la falta de disponibilidad de compuestos que no son de peptidilo (metabólicamente resistentes) con una elevada afinidad de unión para estos receptores. Por tanto, los compuestos de esta invención son productos comerciales para ser comercializados para estos fines.

La presente invención se dirige adicionalmente a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para modular la actividad de receptores de quimiocinas en seres humanos y animales, que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico.

La presente invención se dirige adicionalmente al uso de los presentes compuestos para tratar, prevenir, mejorar, regular o reducir el riesgo de infección por un retrovirus, en particular un virus herpes del virus inmunodeficiencia humana (HIV) y el tratamiento o retraso de la aparición y posteriores estados patológicos como el SIDA. El tratamiento del SIDA o la prevención o tratamiento de infección por HIV se define porque incluye, pero sin limitación, tratar una amplia gama de estados de infección por HIV: SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), tanto de forma sintomática como asintomática, y exposición real o potencial a HIV. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para tratar una infección por HIV después que se sospeche una exposición en el pasado al HIV, por ejemplo, por transfusión sanguínea, trasplante de órganos, intercambio de fluidos corporales, picaduras, pinchazos accidentales con agujas o exposición a sangre de pacientes durante una cirugía.

En un aspecto preferido de la presente invención, un compuesto objeto de la invención puede ser usado en un procedimiento para inhibir la unión de una quimiocina a un receptor de quimiocinas, como CCR-2, de una célula diana, que comprende poner en contacto la célula diana con una cantidad del compuesto que sea eficaz para inhibir la unión de la quimiocina al receptor de quimiocinas.

El sujeto tratado en los procedimientos anteriores es un mamífero, preferentemente un ser humano, macho o hembra, en el que se desea una modulación de la actividad de receptores de quimiocinas. "Modulación", como se usa en la presente memoria descriptiva, está destinada a abarcar un antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo inverso y/o agonismo parcial. En un aspecto preferido de la presente invención, la modulación se refiere al agonismo de la actividad de receptores de quimiocinas. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por el investigador veterinario, médico doctor u otro facultativo.

El término "composición" como se usa en la presente memoria descriptiva, está previsto que abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se quiere indicar que el vehículo diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de la misma.

ES 2 306 867 T3

La expresiones “administración de” y/o “administrar un” compuesto se debe entender que significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo que necesita un tratamiento.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “tratamiento” se refiere tanto al tratamiento como a la prevención o terapia profiláctica de los estados anteriormente mencionados.

10 Una terapia combinada para modular la actividad de receptores de quimiocinas para así tratar, prevenir, mejorar, regular o reducir el riesgo de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoide y aterosclerosis, y las patologías anteriormente indicadas, está ilustrada por la combinación de los compuestos de esta invención y otros compuestos que son conocidos para estas utilidades.

15 Por ejemplo, en el tratamiento prevención, mejora, regulación o reducción del riesgo de inflamación los presentes compuestos pueden ser usados conjuntamente con un agente antiinflamatorio o analgésico como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucinas, como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroide o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo, con un compuesto como acetaminofeno, aspirina, codeína, embrel, fenatilo, ibuprofeno, indometacina, ceterolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroide, sulfentatilo, sunlindac, tenidap y similares. Análogamente los presentes compuestos pueden ser administrados con un producto para aliviar el dolor; un potenciador como cafeína, un antagonista de H₂, dimeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante como fenilefedrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, efinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dexmetrofano; un diurético y una antihistamina sedante o no sedante.

25 Análogamente, los compuestos de la presente invención pueden ser usados en combinación con otros fármacos que son usados en el tratamiento/prevenición/supresión o mejora de las enfermedades o estados para los que son útiles los compuestos de la presente invención. Estos otros fármacos pueden ser administrados por una vía y en una cantidad comúnmente usada para el mismo, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención es usado de forma simultánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga estos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Consecuentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los que contienen también uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

35 Ejemplos de los otros ingredientes activos que pueden ser combinados con un compuesto de la presente invención, administrados separadamente o en las mismas composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación: (a) antagonistas de VLA-4 como los descritos en los documentos US 5.510.332, WO 95/15973, WO 96/01644, WO 96/06108, WO 96/20216, WO 96/22966, WO 96/31206, WO 96/40781, WO 97/03094, WO 97/02289, WO 98/42656, WO 98/53814, WO 98/53817, WO 98/53818, WO 98/54207, y WO 98/58902; (b) esteroides como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (c) inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores de tipo FK-506; (d) antihistaminas (antagonistas de H₁-histamina) como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metadilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) anti-asmáticos no esteroideos como β ₂-agonistas (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolina sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106,203) inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (Zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido bulóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetroprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suproprofeno, ácido tiaprofénico y tiopirofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acetaminofeno, alclufenac, clindanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclóxico, flentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefanámico, ácido niflumico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido caetil-salicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezopiperilona, feprazona, mofebutazona, oxibenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR-1, CCR-2, CCR-3, CXCR-3 y CCR-5; (j) agentes para disminuir el colesterol como inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), sequestrantes (colestiramina y colestipol), inhibidores de la absorción de colesterol (exetimibe), ácido nicotínico, derivados de ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y probucol; (k) agentes anti-diabéticos como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de α -glucosidasa (ascorbasa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferón beta (interferón beta-1 α , interferón beta-1 β); (m) otros compuestos como ácido 5-aminosalicílico y sus profármacos, antimetabolitos como azatiopina y 6-mercaptopurina y 65 agentes quimioterapéuticos citotóxicos para el cáncer.

La relación en peso del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo se puede hacer variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por

ES 2 306 867 T3

ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un NSAID, la relación en peso de compuesto de la presente invención a NSAID variará generalmente en el intervalo de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1: 1.000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos estarán también generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado pero, en cada caso, se debe usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

En estas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden ser administradas separadamente o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, concurrente o posterior a la administración de otro(s) agente(s).

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante), mediante pulverización por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden ser formulados solos o conjuntamente, en formulaciones unitarias de dosificaciones adecuadas que contienen vehículos convencionales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y excipientes apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para ser usados en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden ser presentadas convenientemente en forma unitaria de dosificación y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar el ingrediente activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan llevando de forma uniforme e íntima el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y seguidamente, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto de la invención es incluido en una cantidad suficiente produciendo el efecto deseado tras el procedimiento o estado de enfermedades. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "composición" está previsto que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para un uso oral, por ejemplo, como comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a un uso oral pueden ser preparadas mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes para dar sabor, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente presentables y apetecibles. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden ser revestidos mediante técnicas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede ser empleado un material de retraso en el tiempo como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden ser revestidos también mediante las técnicas descritas en las patentes de EE.UU. 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada.

Las formulaciones para un uso oral pueden ser presentadas también como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce de natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, poli(estearato de oxietileno) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileno-oxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes para dar sabor y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas pueden ser formuladas poniendo en suspensión el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafi-

ES 2 306 867 T3

na dura o alcohol cetílico. Pueden ser añadidos agentes edulcorantes como los anteriormente expuestos y agentes para dar sabor, proporcionando una preparación oral apetecible. Estas composiciones pueden ser conservadas mediante la adición de un antioxidante como ácido ascórbico.

5 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados están ilustrados por los ya anteriormente mencionados. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, para dar sabor y colorantes.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes pueden ser gomas que se producen de forma natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos que se producen de forma natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno-sorbitan. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y para dar sabor.

15 Los jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes para dar sabor y colorantes.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión inyectables esterilizada acuosa o oleaginosa. Esta suspensión puede ser formulada según la técnica conocida, usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores que se mencionaron con anterioridad. La preparación inyectable esterilizada puede ser también una solución o suspensión inyectable esterilizada en un diluyente o disolvente no tóxico y aceptable por vía parenteral, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden ser empleados están agua solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, son convencionalmente empleados aceites fijos esterilizados como un disolvente o medio suspensor. Para estos fines, puede ser empleado cualquier aceite fijo blando incluidos mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables.

25 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados también en la forma de supositorios para una administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden ser preparadas mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

30 Para un uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contengan los compuestos de la presente invención. (Para los fines de esta aplicación, la aplicación tópica debe incluir preparaciones de lavados bucales y para gárgaras).

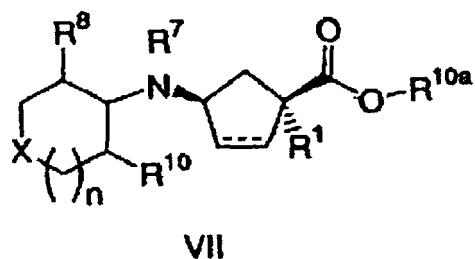
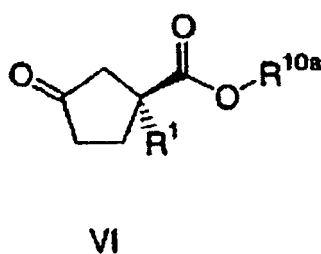
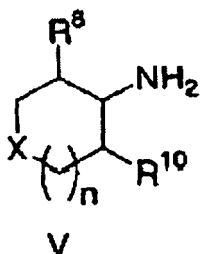
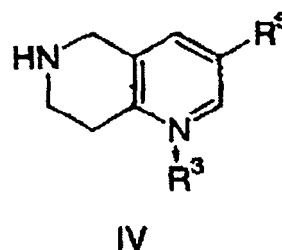
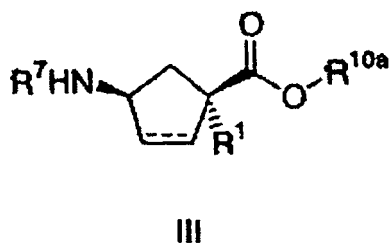
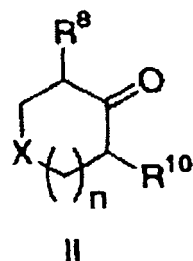
35 La composición farmacéutica y el procedimiento de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos, como se indica en la presente memoria descriptiva, que son habitualmente aplicados en el tratamiento de los estados patológicos anteriormente mencionados.

40 En el tratamiento, prevención, mejora, regulación o reducción del riesgo de los estados que requieren una modulación de receptores de quimiocinas, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede ser administrado en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente 0,005 a 100 mg/kg por día o aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para una administración oral, las composiciones son proporcionadas preferentemente en la forma de comprimidos que contienen 1,0 a 1.000 miligramos del ingrediente activo, preferentemente 2,0 a 500, más preferentemente 3,0 a 200, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1.000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a ser tratado. Los compuestos pueden ser administrados en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces al día.

45 Sin embargo, debe entenderse que el nivel de dosis específica y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular se pueden variar y dependerán de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, ritmo de excreción, combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y el hospedante que experimenta la terapia.

50 Varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguiente esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida son preparados mediante procedimientos conocidos o como se ilustra.

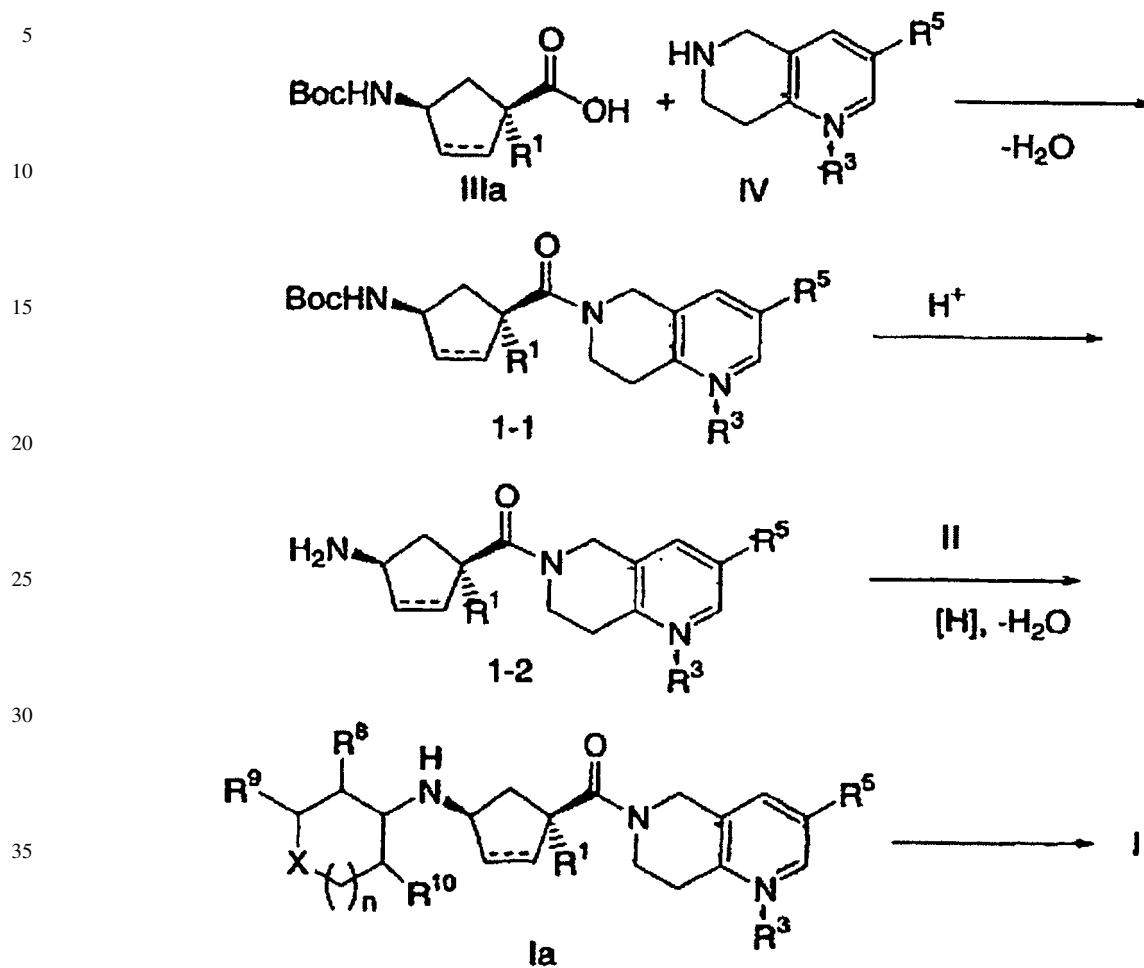
Varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención están ilustrados en los siguientes esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida están disponibles en el comercio o se preparan mediante procedimientos conocidos en la bibliografía o como se ilustra. La presente invención proporciona adicionalmente procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I como se definió anteriormente, que comprenden muchas secuencias diferentes de ensamblar compuestos de fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV) o compuestos de fórmula (V), fórmula (VI) y fórmula (IV) o compuestos de fórmula (VII) y fórmula (IV).



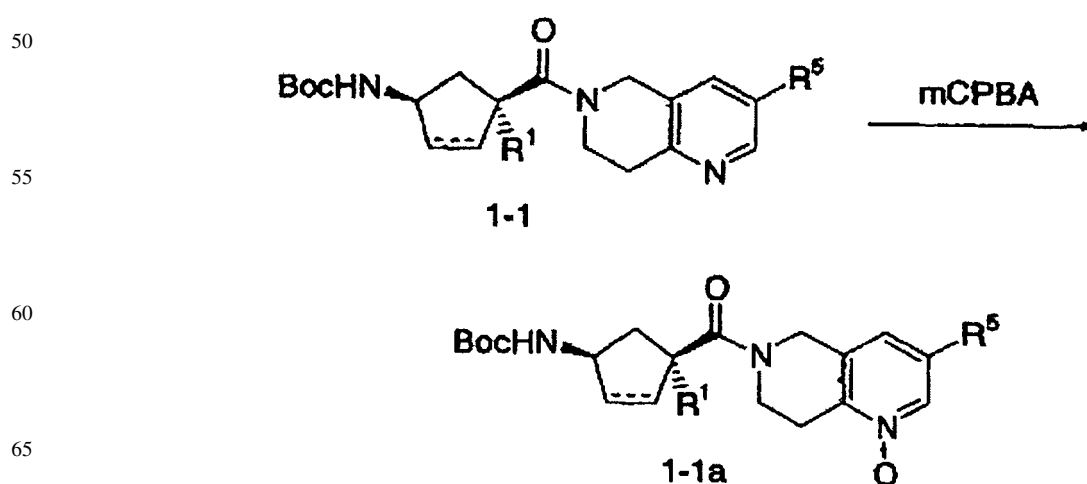
en las que R^1 , R^3 , R^5 , R^8 , R^{10} y X son como se definieron en la fórmula I y R^{10a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo como, metilo, etilo, t-butilo o bencilo que sirve como grupo protector, R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amina (Greene, T; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, Jhon Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991) como Boc o trifluoroacetato. El enlace entre los dos átomos de carbono cuando se muestra una línea de rayas en la fórmula III y en la fórmula VII representa un enlace sencillo o doble como se define en la fórmula I.

Una forma general de construir compuestos I diana utilizando los intermedios de fórmulas II, III y IV se ilustra en el esquema 1. El acoplamiento del ácido IIIa y la amina IV bajo condiciones estándar de reacción de formación de enlaces de amidas como PyBrop en presencia de una base como N,N-diisopropiletilamina y un catalizador como DMAP proporciona el intermedio 1-1. La separación del grupo protector Boc proporciona la amina 1-2. La alquilación reductora de 1-2 con las cetonas II en presencia de un borohidruro como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio proporciona seguidamente el compuesto de fórmula Ia. Debe apreciarse que cuando R^8 o R^{10} son distintos de hidrógeno, resulta una mezcla de diastereómeros (Eliel, E. E., Wilen, S.H., Stereochemistry of Organic Compounds, Jhon Wiley & Sons, Inc., New York) a partir de la etapa de aminación reductora. Estos pueden ser separados en forma de sus componentes mediante cromatografía usando columnas de fase normal, fase inversa o quirales, dependiendo de la naturaleza de la separación. El compuesto Ia puede ser adicionalmente elaborado hasta el compuesto de fórmula I mediante alquilación reductora con un aldehído o mediante alquilación, por ejemplo, con un haluro de alquilo.

Esquema 1



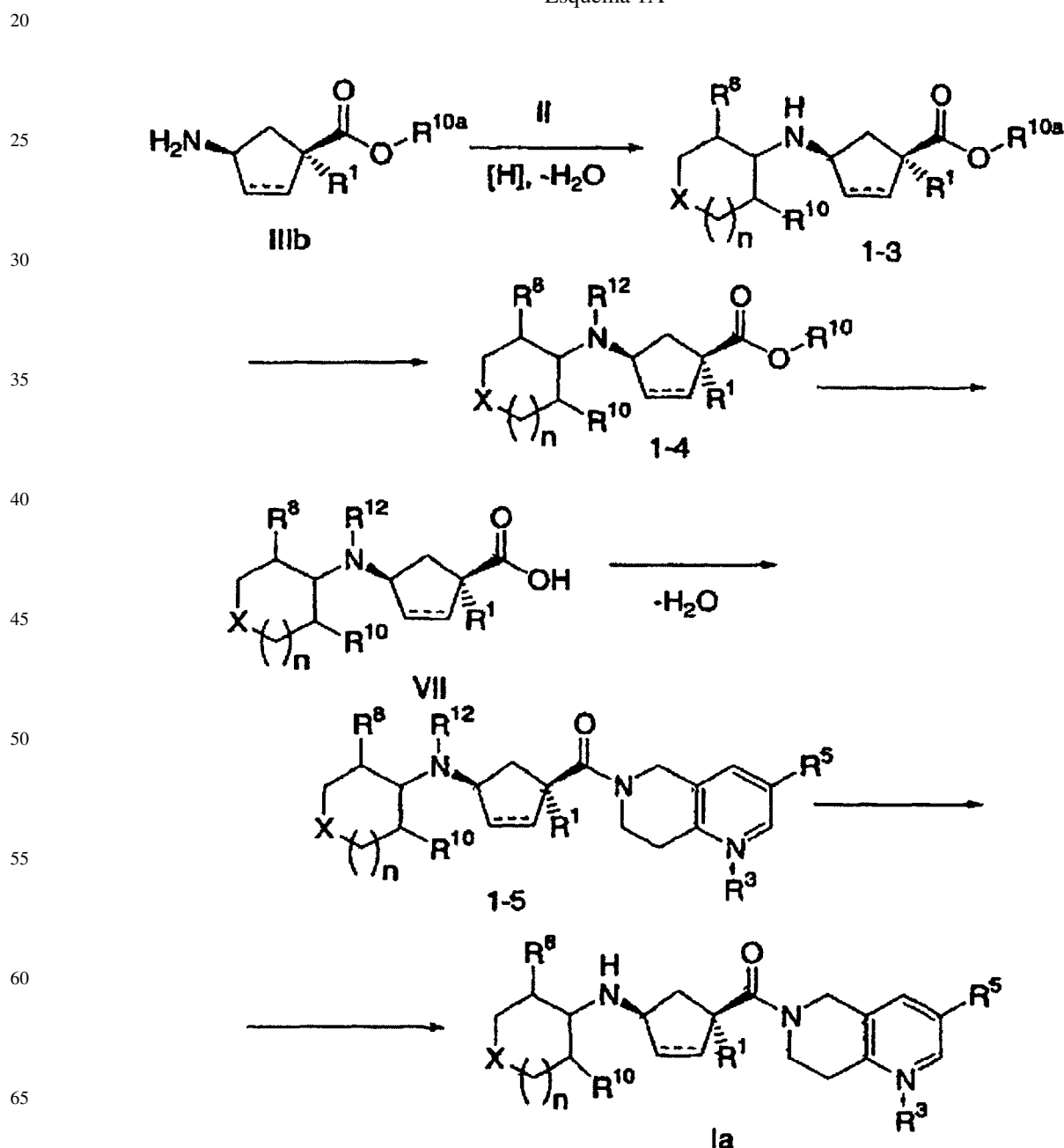
En algunos casos el intermedio 1-1 puede requerir una modificación antes de la fabricación hasta 1-2. Por ejemplo (véase más adelante) la oxidación del resto 5-azatetrahidroisoquinolina (en el que R^3 en 1-1 no existe) a su N -óxido (en el que $\text{R}^3=\text{O}$) se puede realizar convenientemente en esta etapa proporcionando 1-1a. Esto se puede realizar con una diversidad de oxidantes que incluyen mCPBA. El compuesto 1-1a puede ser llevado de la misma forma que 1-1 en el esquema 1 proporcionando Ia.



Una secuencia alternativa de construcción que incluye fragmentos de las fórmulas II, III y IV se expone en el esquema 1A. La amina IIIb es reductoramente alquilada con cetona II en presencia de un borohidruro como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio proporcionando la amina secundaria 1-3. La protección del grupo amino se puede realizar usando cualquiera de un cierto número de grupos protectores, que incluyen el grupo trifluoroacetamido ($R^{12}=\text{COCF}_3$), que puede ser instalado mediante un tratamiento con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base como trietilamina. La funcionalidad éster del compuesto 1-4 resultante es seguidamente escindida usando condiciones que dependen de la naturaleza de R^{10a} . Por ejemplo, un éster bencílico es escindido mediante hidrogenolisis usando un catalizador como Pd sobre carbono proporcionando el fragmento de fórmula VII. El acoplamiento del ácido VII y la amina IV bajo condiciones estándar de reacción de formación de enlaces de amidas de forma que PyBrop en presencia de una base como N,N-diisopropiletilamina y un catalizador como DMAP proporciona el intermedio 1-5. Alternativamente, el ácido VII puede ser convertido en sus correspondiente cloruro de ácido y seguidamente ser tratado con la amina IV en presencia de una base como trietilamina proporcionando 1-5.

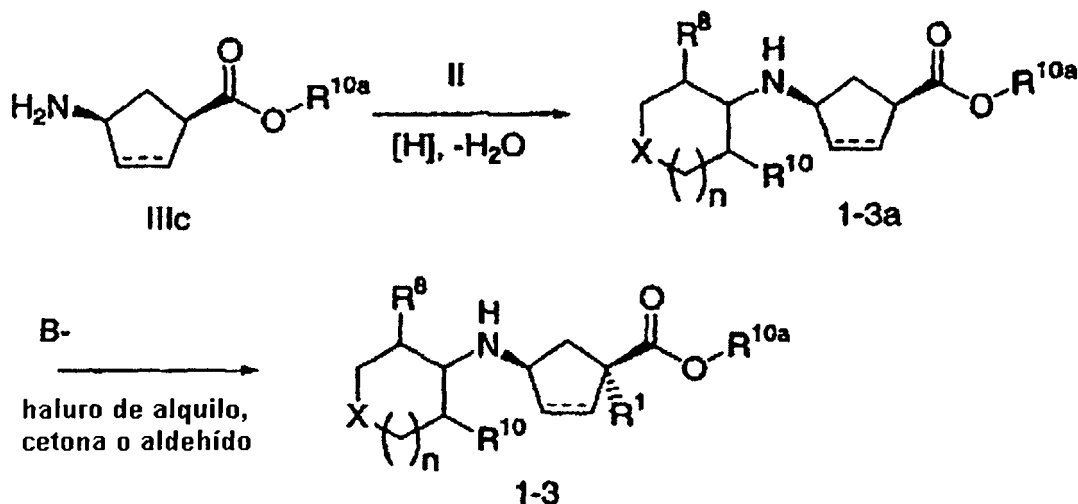
La separación del grupo protector (R^{12}) proporcionando un compuesto se puede conseguir de diversas formas dependiendo de la naturaleza del grupo protector. Por ejemplo, el grupo trifluoroacetato puede ser separado mediante tratamiento con borohidruro de sodio en exceso o mediante tratamiento con una base como hidróxido de litio.

Esquema 1A



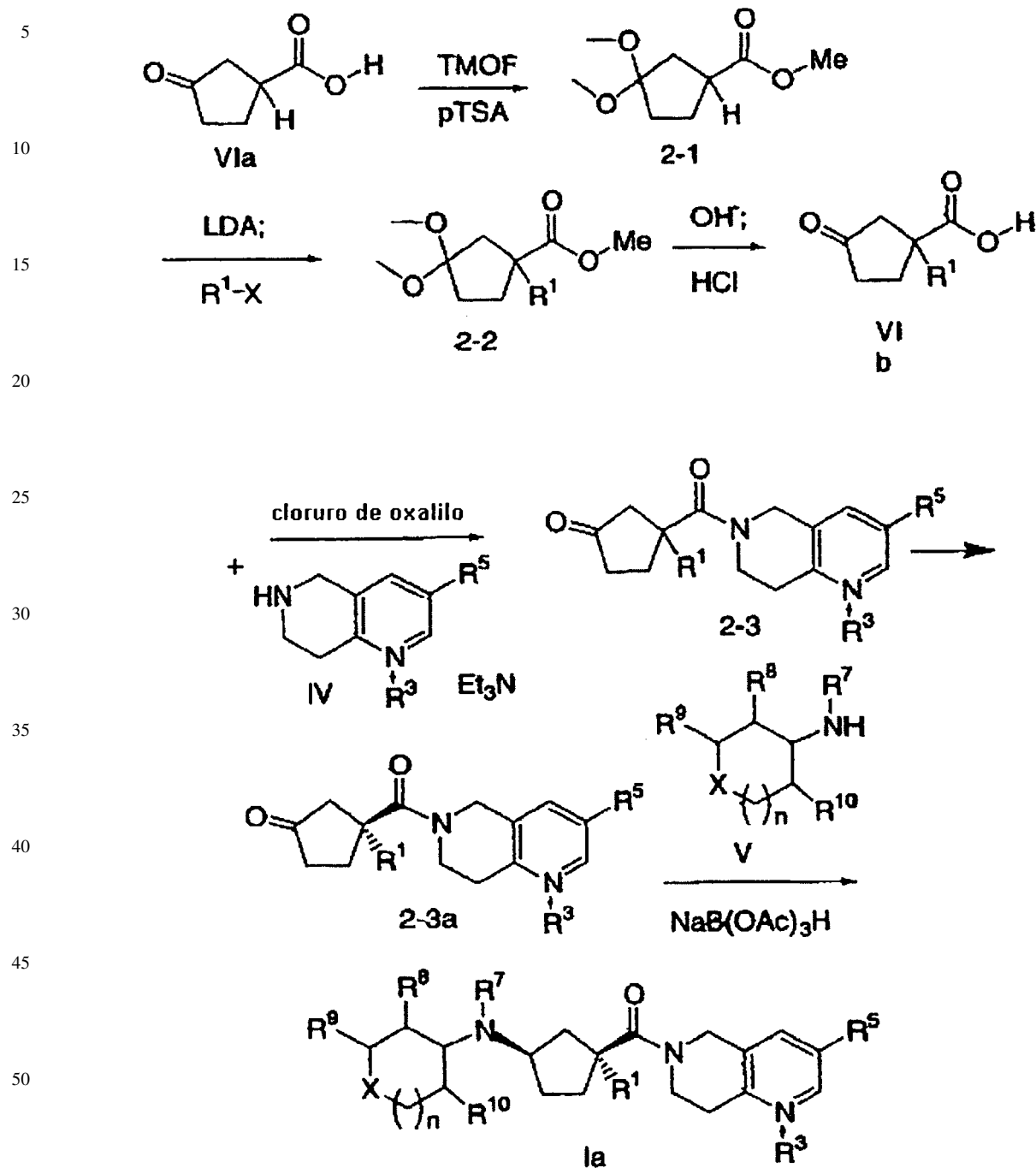
Alternativamente, el intermedio 1-3 del esquema 1A puede ser accedido más directamente como se muestra en el esquema 1B. En este caso, la amina His es reductoramente alquilada con cetona II en presencia de un borohidruro como triacetoxi-borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio proporcionando la amina secundaria 1-3a. Un tratamiento con una base como LDA genera seguidamente el enolato 1-3a que puede ser alquilado con una diversidad de electrófilos que incluyen, pero sin limitación, haluros de alquilo, aldehídos o cetonas. El compuesto 1-3 resultante puede ser llevado a compuestos de fórmula I o Ia, usando las mismas etapas indicadas en el esquema 1A.

Esquema 1B



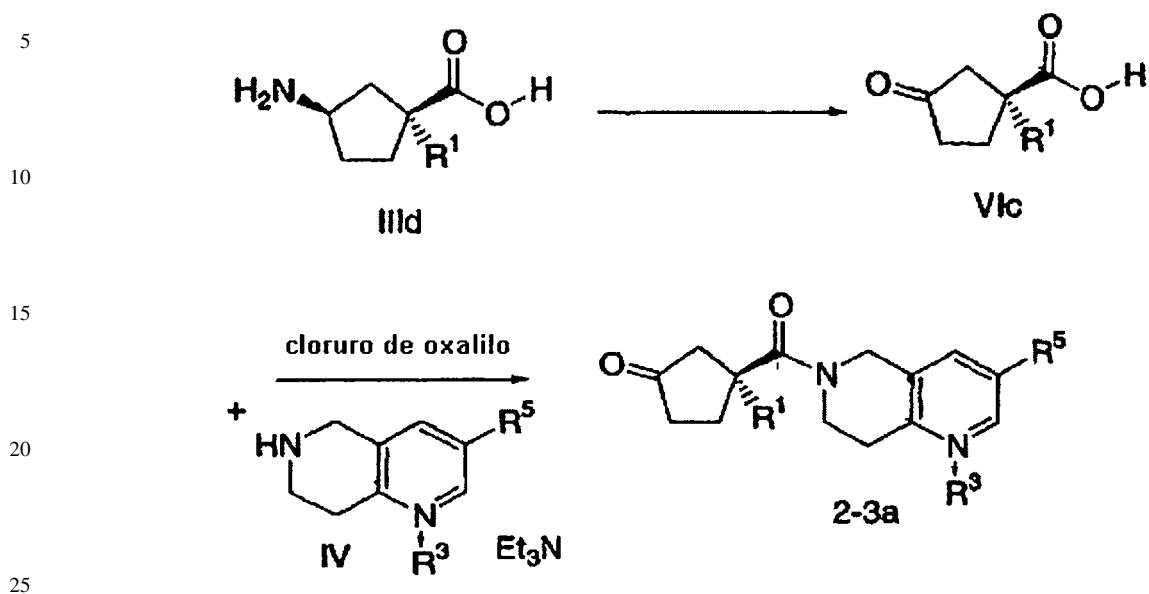
Además del ensamblado según los esquemas 1 y 1A-1B, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados usando intermedios de fórmula IV, V, y VII (Esquema 2). Según este protocolo, el ceto-ácido VIa conocido es simultáneamente convertido en acetal-éster dimetílico VIb usando ortoformiato de trimetilo, metanol y un catalizador ácido como ácido tolueno-sulfónico. La alquilación de 2-1 se puede llevar a cabo con una base como LDA y un electrófilo como un haluro de alquilo proporcionando 2-2. La hidrólisis del éster metílico y la separación del grupo protector de dimetil-acetal se puede realizar mediante tratamiento con una base como NaOH, seguido de un ácido como HCl. El ácido VIb resultante puede ser acoplado a la amina IV usando diversos estados. Por ejemplo, el ácido VIb puede ser convertido en su correspondiente cloruro de ácido con cloruro de oxalilo y DMF catalítica y seguidamente ser tratado con amina IV. La amida 2-3 puede ser resuelta usando HPLC quiral proporcionando un enantiómero 2-3a individual. La aminación reductora de 2-3a con amina V usando, por ejemplo, NaB(OAc)₃H proporciona el compuesto Ia diana que, si es apropiado, puede ser adicionalmente modificado a compuestos I como se muestra en el esquema 1. Debe apreciarse que el compuesto Ia formado en la transformación anteriormente mencionada se obtuvo inicialmente como una mezcla de diastereoisómeros 1,3-cis y 1,3-trans. Estos podrían ser separados en sus respectivos diastereoisómeros aislados de varias formas, que incluyen TLC preparativa, cromatografía de columna y HPLC quiral proporcionando el isómero Ia 1,3-cis mostrado.

Esquema 2



Una vía alternativa para el compuesto homociral 2-3a incluye la oxidación del aminoácido IIIId como se muestra en el esquema IIA. Esta transformación se puede realizar usando NBS como oxidante. El ceto-ácido VIc resultante se obtiene como un enantiómero individual de esta forma, que puede ser llevado al intermedio 2-3a y finalmente al compuesto Ia y I, como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2A

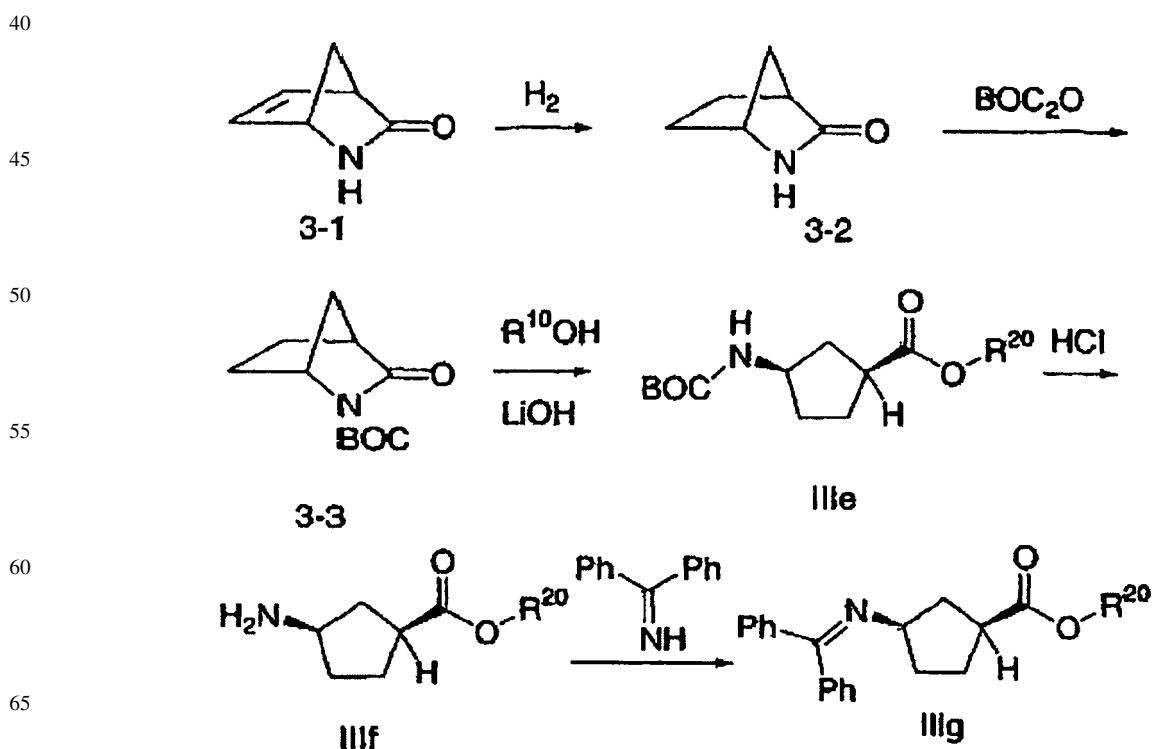


30

35

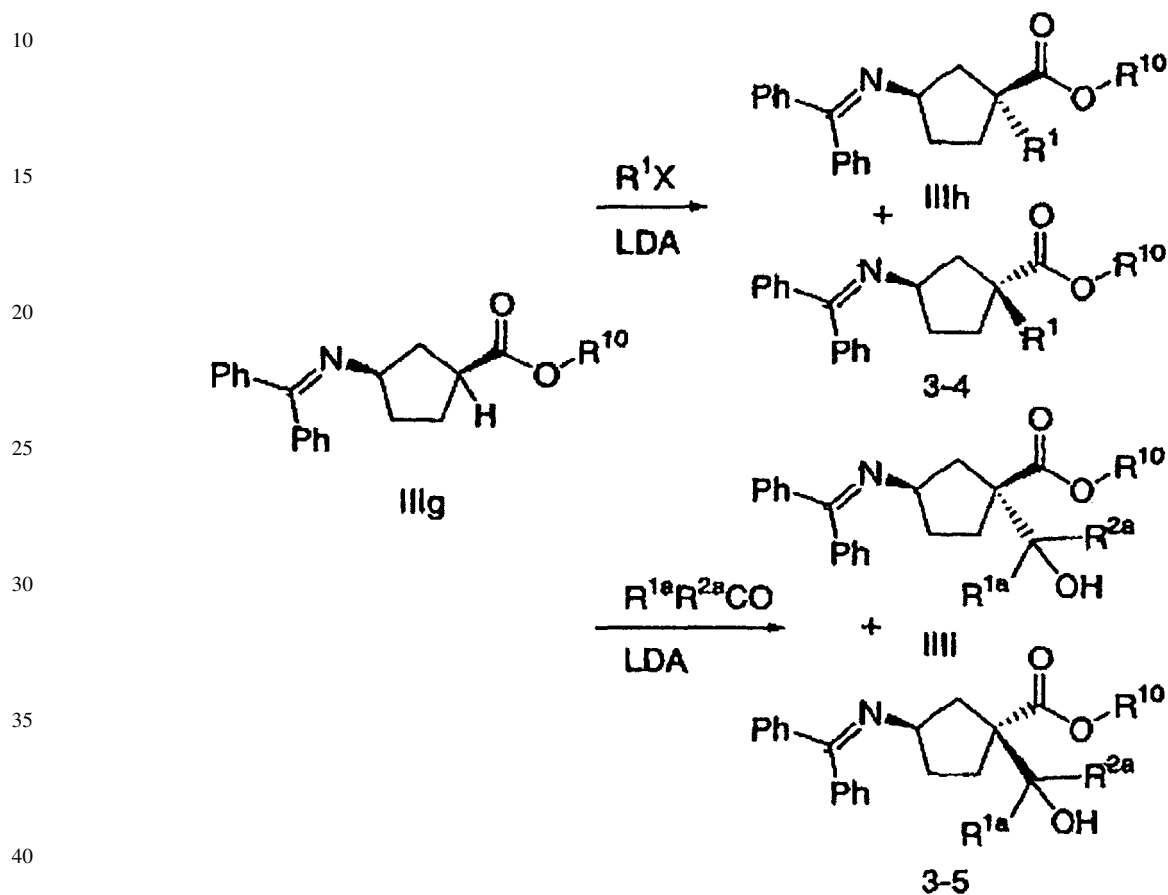
El fragmento III de núcleo de ciclopentano puede ser preparado en un cierto número de formas. Una de estas se expone en los esquemas 3, 3a y 3b. Según el esquema 3, la lactama 3-1 homoquiral disponible en el comercio es hidrogenada y el producto 3-2 saturado es tratado con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilaminopiridina. Una escisión catalizada por bases del enlace de amida en presencia de un alcohol adecuado R^{10a}-OH proporciona seguidamente el respectivo éster IIIe. El grupo protector BOC es retirado, preferentemente con un ácido como HCl en un disolvente aprótico, como dioxano, produciendo la amina IIIf en la forma de una sal. Cuando esta amina se mezcla con benzofenona-imina, se forma la respectiva base Schiff IIIg, que puede ser obtenida en forma pura mediante simple filtración para separar cloruro de amonio.

Esquema 3



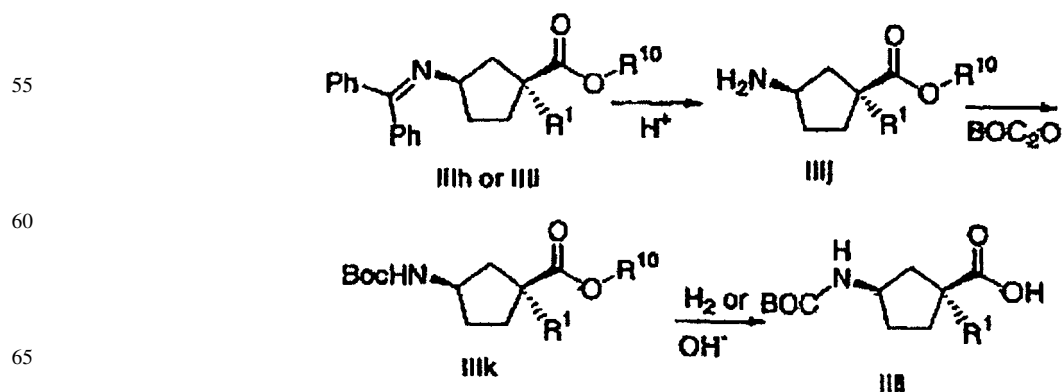
El enolato formado a partir del éster IIIg con una base fuerte como LDA se puede hacer reaccionar con haluros de alquilo R^{1a} -X, así como con aldehídos $R^{1a}CHO$ o cetonas $R^{1a}R^{2a}CO$ para obtener los intermedios IIIh, 3-4 y IIIi, 3-5, respectivamente, esquema 3A. Estas reacciones producen una mezcla de los respectivos diastereoisómeros cis (IIIh y IIIi) y trans (3-4 y 3-5), que pueden ser separados en una cromatografía adecuada. En la mayoría de los casos, puede ser aplicada con éxito una cromatografía rápida de fase normal sobre gel de sílice desactivada.

Esquema 3A



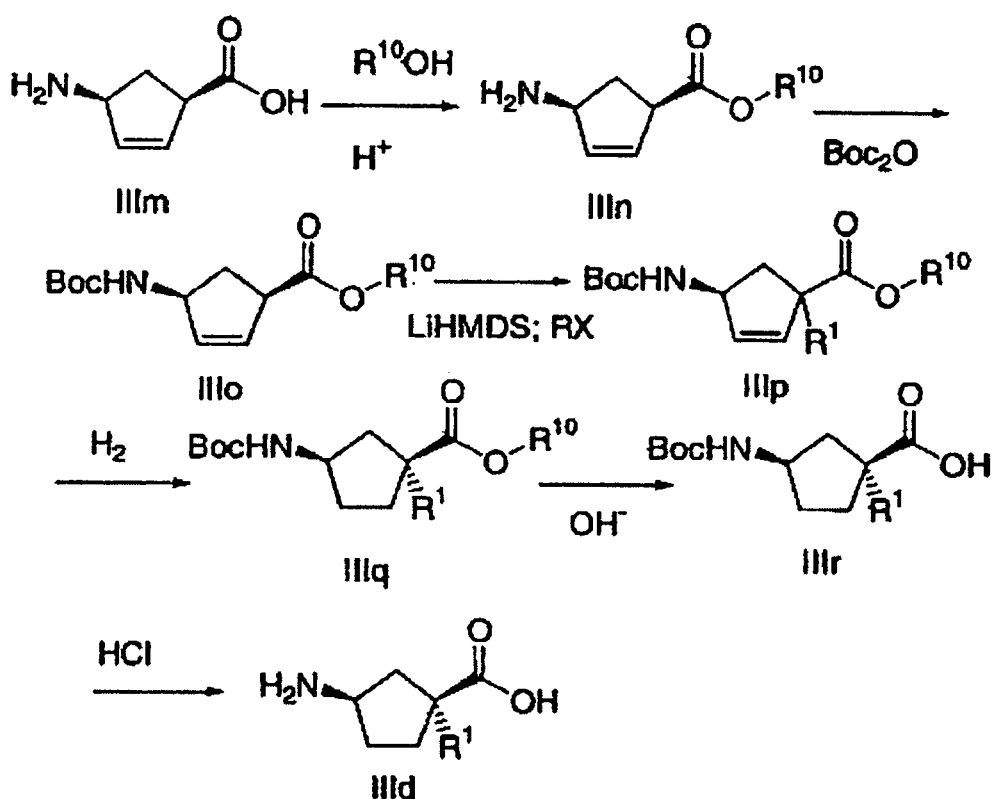
45 Los diastereoisómeros cis deseados IIIh y IIIi son seguidamente tratados con un ácido como HCl para ayudar a la hidrólisis del grupo imino y el grupo amino IIIj resultante puede ser adecuadamente protegido, por ejemplo, en la forma de una terc-butoxicarbonil-amida (Esquema 3B). El grupo éster presente en los intermedios IIIk puede ser seguidamente escindido proporcionando el ácido IIIl. El procedimiento aplicado depende de la naturaleza del éster, por ejemplo, un éster benzílico puede ser escindido mediante hidrogenólisis, un éster terc-butílico bajo condiciones ácidas y un éster alquílico puede ser hidrolizado bajo condiciones ácidas o básicas.

Esquema 3B



Debe apreciarse que el compuesto IIII puede ser usado en lugar de IIIa en el esquema 1, IIIj puede ser usado en lugar de IIIb en el esquema 1A y IIIf puede ser usado en lugar de IIIc en el esquema 1B (las únicas diferencias son que los anillos de ciclopentano se definen por estar completamente saturados). Una forma alternativa de preparar compuestos de tipo III se muestra en el esquema 3C. Según esta vía, el compuesto IIIm disponible en el comercio es convertido en el éster IIIn usando un alcohol apropiado como alcohol metílico o bencílico en presencia de un catalizador ácido. La protección de la amina en IIIn mediante tratamiento con Boc_2O da lugar a IIIo. Una alquilación usando una base como hexametildisilazida de litio (LiHMDS) y un electrófilo como un haluro de alquilo proporciona IIIp, en el que el diastereómero principal obtenido es normalmente el isómero *cis*-1,3. La separación de los isómeros *cis/trans* se puede llevar a cabo en este momento o después de la siguiente etapa usando cromatografía de columna. Si se desea, una hidrogenación usando catalizadores como Pd/C proporciona IIIq. Si R^{10} es bencilo, una hidrogenación de IIIp suministraría directamente IIIr. Por otra parte, IIIq puede ser hidrolizado usando diversos estados como tratamiento con NaOH proporcionando IIIr. Si se desea IIIr puede ser tratado con HCl o TFA proporcionando IIIId (usado en el esquema 2a).

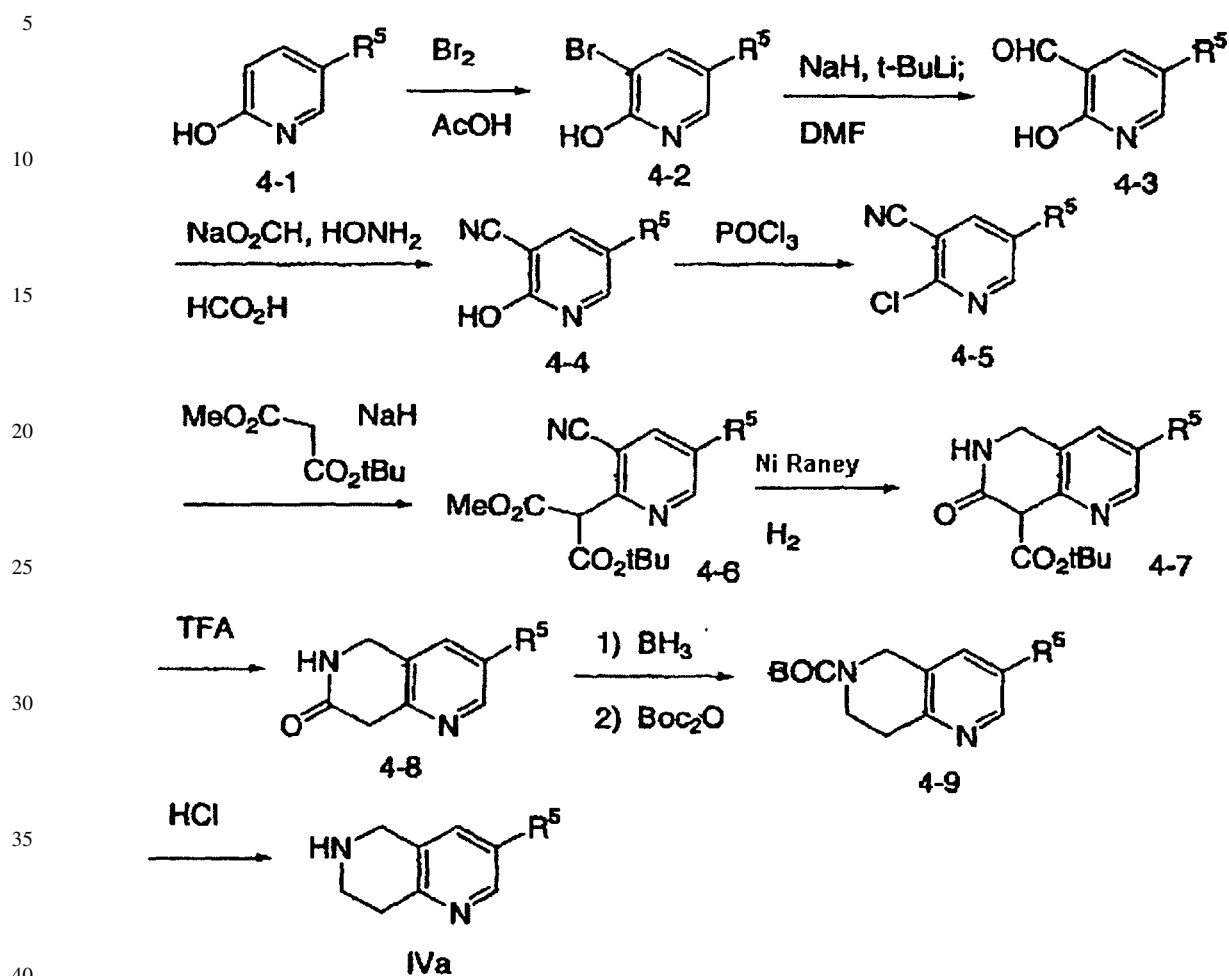
Esquema 3C



El fragmento IV de 5-aza-tetrahidroisoquinolina puede ser preparado de diversas formas, que incluyen procedimientos según la bibliografía de MarCoux, J-F. *et al.* (J. Chem. Lett., 2000, 2 (15), 2339-2341). Alternativamente, el fragmento IV puede ser preparado como se indica en el esquema 4. El compuesto 4-1 normalmente obtenido a partir de fuentes comerciales, es bromado (Br_2 , AcOH) proporcionando 4-2. Un intercambio de halógenos y metales (NaH , *t*-butil-litio) seguido de tratamiento con DMF proporciona el aldehído 4-3. La conversión del grupo aldehído en un nitrilo se puede conseguir con formiato de sodio, hidrocloreto de hidroxilamina y ácido fórmico. El nitrilo 4-4 resultante puede ser tratado con oxiclórico de fósforo proporcionando la 2-cloropiridina 4-5. El desplazamiento del grupo cloro se puede conseguir con la sal de sodio de un dialquil-malonato. La reducción del grupo nitrilo de 4-6 con hidrógeno y un catalizador Ni-Raney se realiza mediante ciclación proporcionando el compuesto 4-7. La descarboxilación se puede conseguir de una diversidad de formas, dependiendo del éster. En el caso representado en el esquema 4, el éster *t*-butílico fue descarboxilado con TFA proporcionando 4-8. Una reducción (BH_3), seguida de una protección de la amina resultante usando Boc_2O , proporciona 4-9, que puede ser convenientemente purificado. La separación del grupo protector Boc proporcionando IVa se puede conseguir de diversas formas, incluido un tratamiento con HCl anhidro en dioxano o algún otro disolvente.

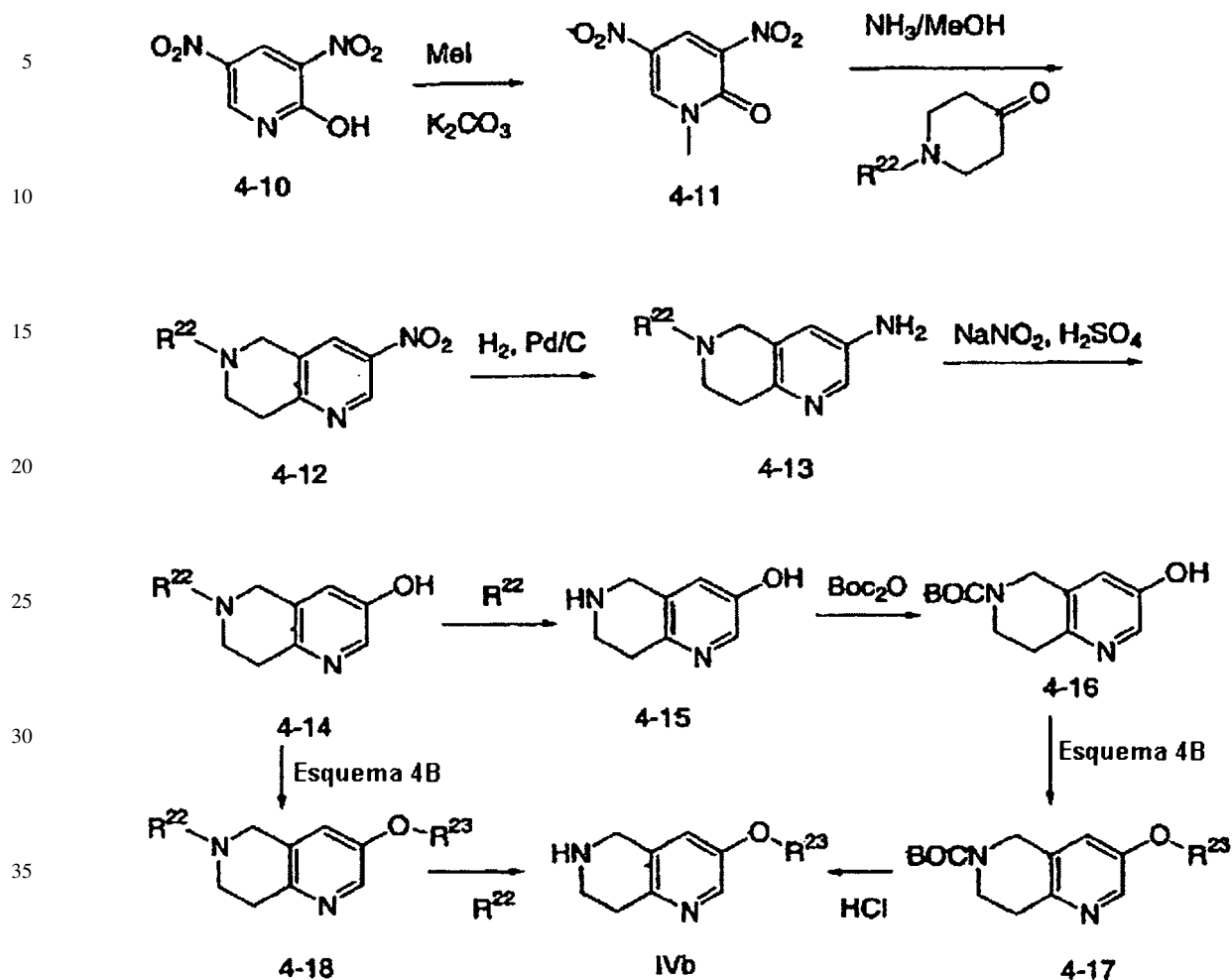
65

Esquema 4



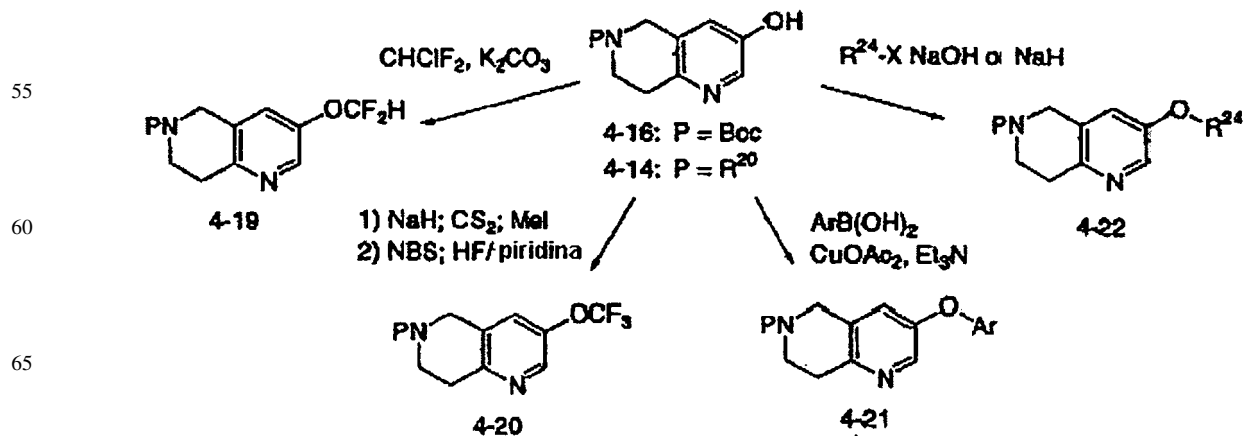
Los compuestos de tipo IV podrían ser preparados también según el esquema 4A. El compuesto 4-10 disponible en el comercio puede ser metilado con yoduro de metilo en presencia de una base como K₂CO₃ proporcionando 4-11. Una cicloadición con una piperidinona protegida en presencia de NH₃ en metanol suministra 5-aztetrahidroisoquinolina 4-12 (R²² puede ser diversos grupos protectores como bencilo o benzoilo). La hidrogenación del grupo nitro del compuesto 4-12 con hidrógeno y un catalizador como Pd/c proporciona 4-13. La formación de una sal de diazonio seguido de calentamiento con ácido sulfúrico proporciona la 5-aza-7-hidroxitetrahidroisoquinolina 4-14. La separación del grupo protector R²² se consigue de diferentes formas dependiendo de la naturaleza de R²². Si R²² es bencilo, se puede aplicar una hidrogenación en presencia de HCl y un catalizador como Pd/C. Si R²² es benzoilo, la hidrólisis se puede conseguir calentando en solución de HCl concentrado. La instalación de un grupo protector Boc en 4-15 se puede conseguir fácilmente con Boc₂O proporcionando 4-16. Seguidamente pueden ser incorporados diversos R²³ generando éteres (véase el esquema 4B). El grupo protector Boc en los compuestos 4-17 resultantes puede ser finalmente separado con HCl o TFA proporcionando IVb. Alternativamente, el propio compuesto 4-14 puede ser convertido en éteres (según el esquema 4B). El éter 4-18 resultante puede ser convertido en el compuesto IVb mediante la separación de R²², como se describió anteriormente.

Esquema 4A



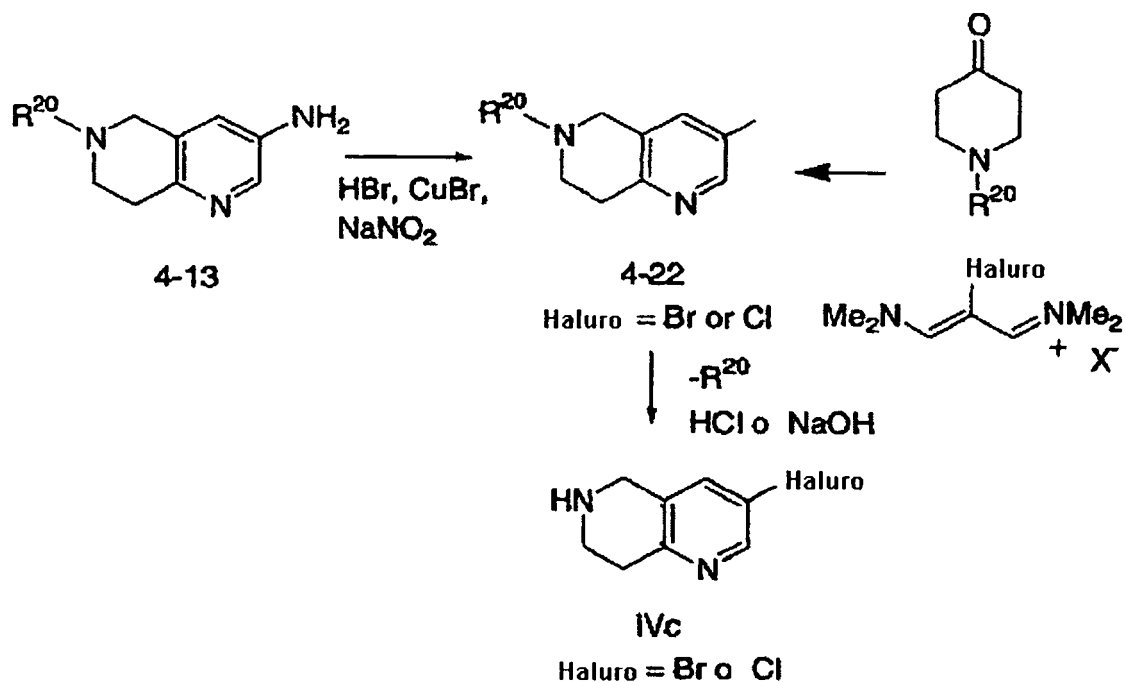
Las 5-aza-7-hidroxitetrahydroisoquinolinas 4-14 y 4-16 en el esquema 4A pueden ser convertidas en diversos éteres (véase el esquema 4B). Los alquil-éteres pueden ser generados a partir de un haluro de alquilo y una base (como K_2CO_3 , $NaOH$ o NaH) proporcionando los compuestos 4-19 y 4-22. Puede ser preparado un trifluorometil-éter mediante la formación inicial de xantato de metilo (NaH , CS_2 ; MeI) seguido de tratamiento secuencial con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (o NBS) y solución de HF /piridina que proporciona 4-20. Los aril-éteres pueden ser preparados mediante un cierto número de procedimientos, que incluyen una reacción con ácidos aril-borónicos en presencia de acetato de cobre (II) y trietilamina proporcionando los compuestos 4-21.

Esquema 4B



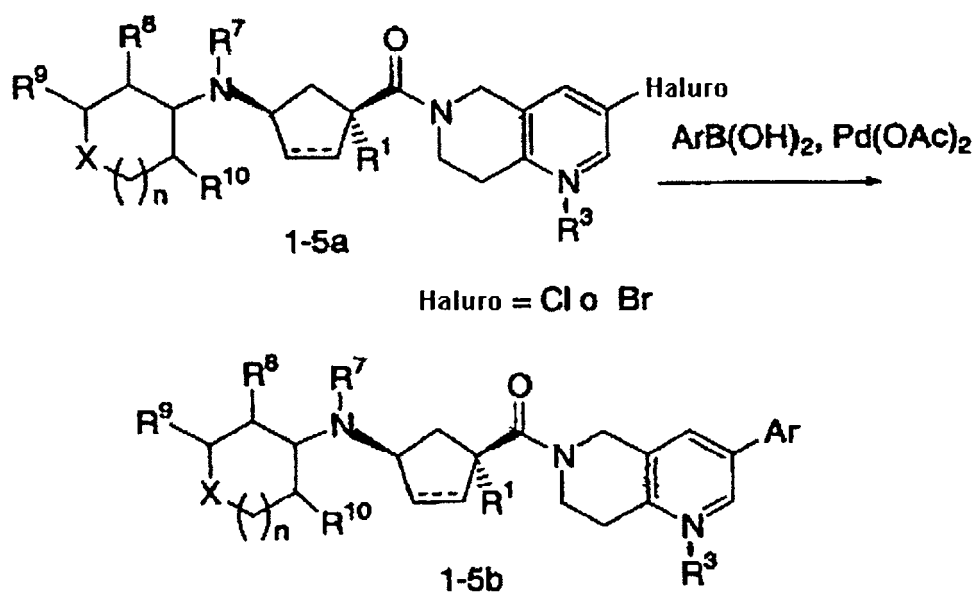
Los compuestos IV en los que R⁵ es un haluro (IVc) se pueden preparar según el esquema 4C. El compuesto 4-13 puede ser convertido en el haluro 4-22 según procedimientos clásicos a través de la sal de diazonio. Alternativamente, puede ser aplicada la reacción de cicloadición conocida a una piperidinona adecuadamente protegida. La separación del grupo protector R²² se puede conseguir como se describió anteriormente.

Esquema 4C



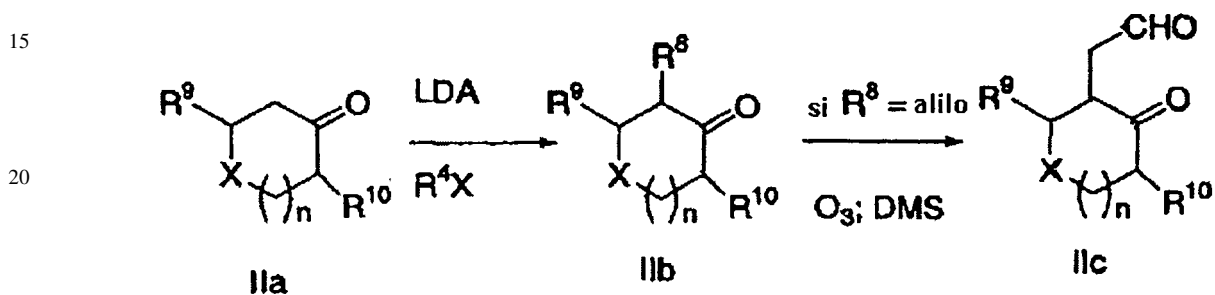
Después de la incorporación en intermedios avanzados, los fragmentos IVc pueden ser adicionalmente modificados para preparar análogos que contienen 7-aryl-5-azotetrahydroisoquinolina (Esquema 4D). Esto se puede realizar mediante un acoplamiento de los intermedios 1-5a de 5-aza-7-halotetrahydroisoquinolina a ácidos aril-borónicos (o aril-estannanos), mediado por catalizadores de metales de transición como Pd(OAc)₂.

Esquema 4D

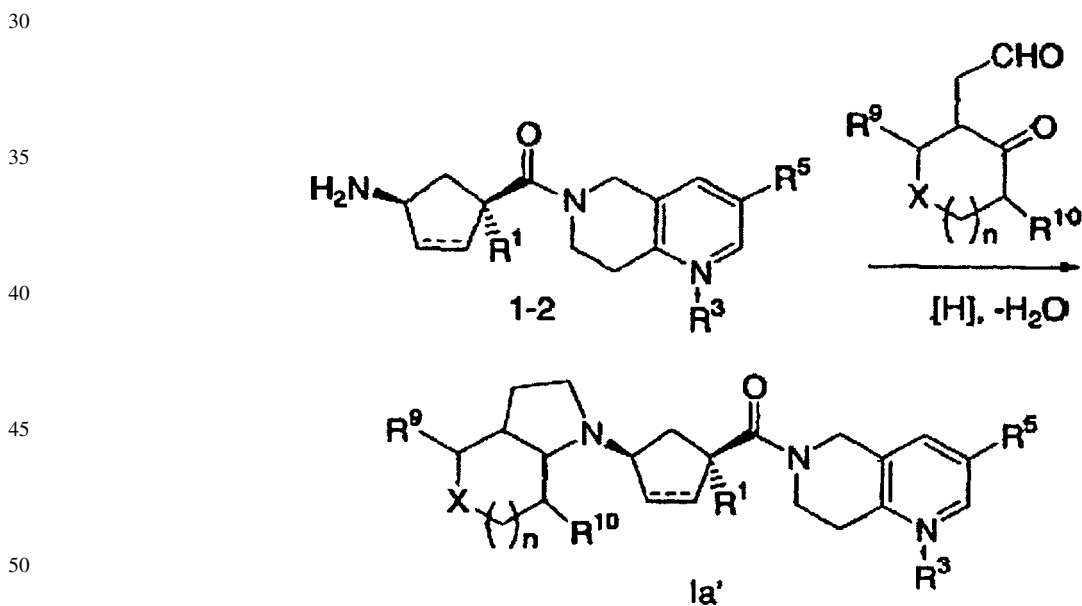


Los compuestos del tipo representado por el fragmento II a menudo estaban disponibles en el comercio, pero a veces requerían una preparación. Por ejemplo, los compuestos IIa (Esquema 5) en los que X es CH₂, S, O o NP (P = grupo protector) están disponibles en el comercio. Los compuestos pueden ser fácilmente modificados hasta IIb, teniendo grupos R⁸, en los que R⁸ es un grupo alquilo, mediante desprotonación con una base como LDA y alquilación con un haluro de alquilo (para un procedimiento publicado que incluye tetrahidropiran-4-ona véase la publicación J. Am Chem. Soc., 1991, 113, 207-2089). Los compuestos IIb pueden ser incorporados en los compuestos diana finales como se muestra en los esquemas precedentes. A veces se puede llevar a cabo una modificación adicional de R⁸. Por ejemplo, si R⁸ es un grupo alquilo, una escisión oxidativa (O₃; DMS u otro procedimiento) proporciona el compuesto IIc de dicarbonilo, que puede experimentar una secuencia de ciclación de aminación reductora doble como se muestra en el esquema 5A.

Esquema 5

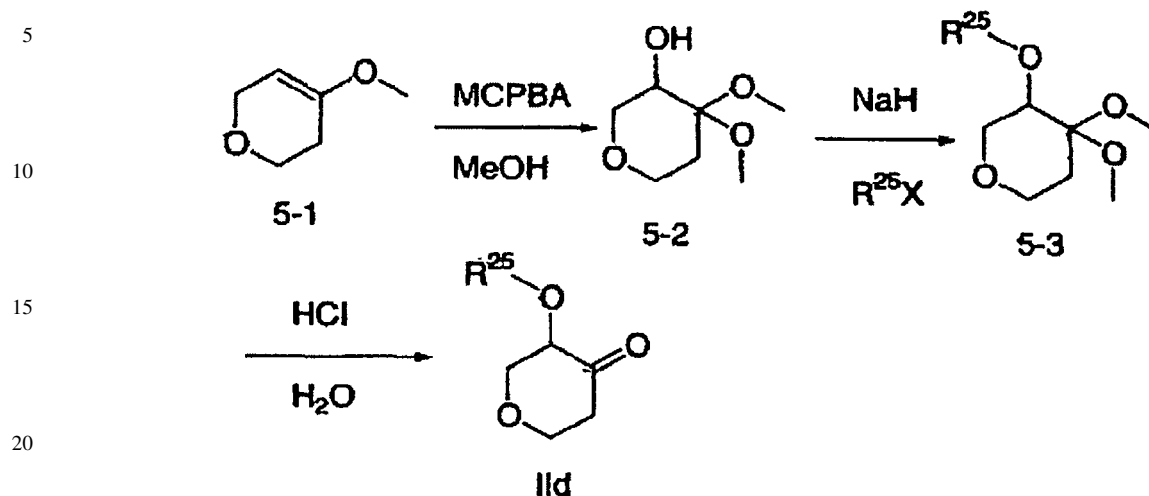


Esquema 5A



Una síntesis de las cetonas IIc en las que R⁸ es un grupo alcoxi se detalla en el esquema 5B. Según esto, un 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-pirano (5-1) disponible en el comercio es tratado con ácido m-cloroperbenzoico en metanol para efectuar una conversión directa en 5-2. Una alquilación del alcohol secundario con un haluro de alquilo R²⁵X apropiado en presencia de una base como hidruro de sodio suministra el éter 5-3. La desprotección del acetal bajo condiciones ácidas suministra las cetonas IIc del acetal bajo condiciones ácidas suministra las cetonas IIc deseadas. De esta manera, puede ser sintetizado un cierto número de derivados 3-alcoxi. Alternativamente, el compuesto 5-2 puede ser desprotegido en sí mismo proporcionando 3-hidroxi-tetrahidropiran-4-ona IIe. Otros detalles así como ejemplos se describen en la sección experimental.

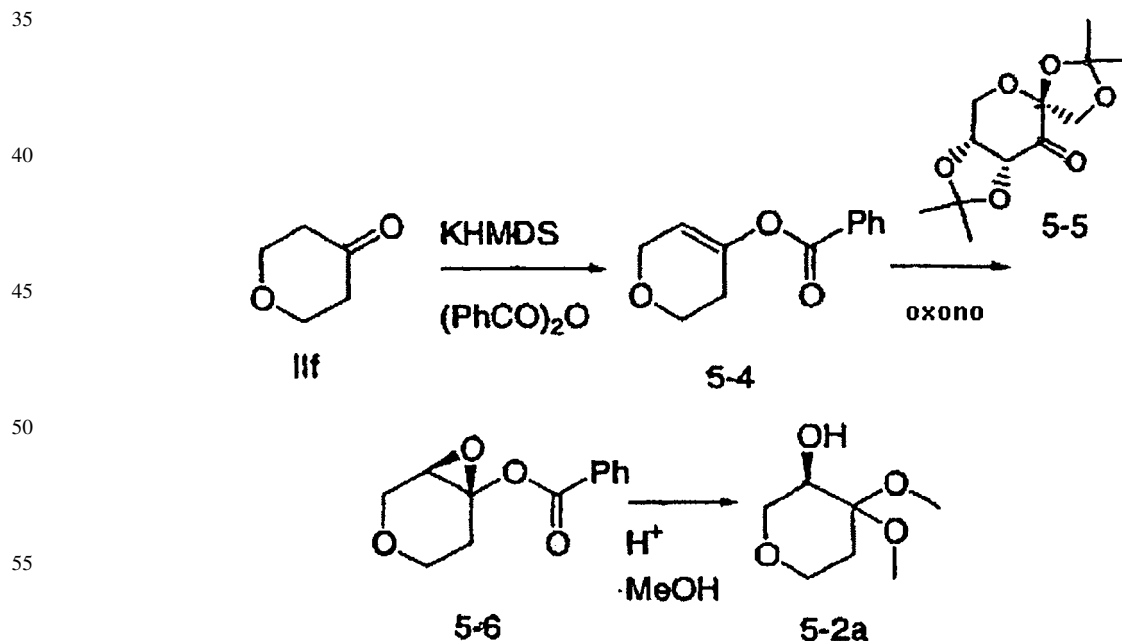
Esquema 5B



25 Alternativamente, los intermedios 5-2 pueden ser preparados de una forma asimétrica según el esquema 5C. El enol-benzoato 5-4 puede ser preparado a partir de la cetona IIf atrapando el enolato generado tras un tratamiento con una base como KHMDS con anhídrido benzoico. Se puede realizar una oxidación asimétrica según las condiciones descritas por Yan Shi, *et al.* (J. Org. Chem., 2001, 66, 181-1826) proporcionando el compuesto 5-6 en forma predominantemente de un isómero asilado. La abertura del anillo del epóxido y la generación del dimetil-acetal se producen en un recipiente mediante un tratamiento con un ácido como CSA en metanol proporcionando el compuesto 5-2a. Se podría obtener cualquier enantiómero de 5-2 mediante una elección apropiada del catalizador 5-5 de azúcar.

30

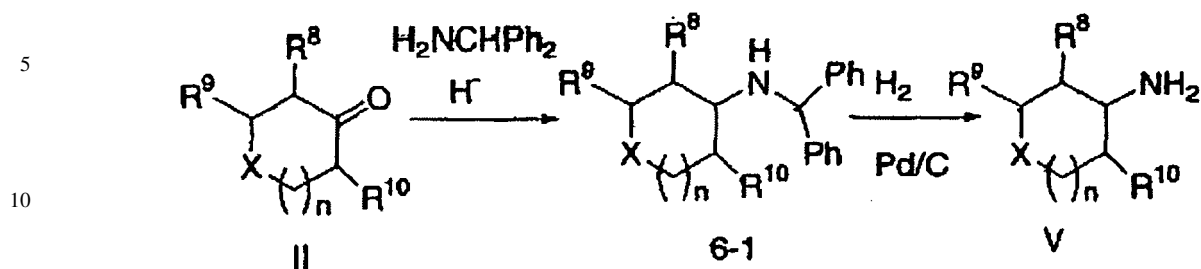
Esquema 5C



60 Los compuestos del tipo V se obtienen a menudo de fuentes comerciales. Alternativamente, los compuestos V pueden ser preparados a partir de intermedio II según el esquema 6. La aminación reductora de II con una amina como aminodifenilmetano usando una fuente de hidruros como NaB(OAc)₃H o NaBH₃CN proporciona el compuesto 6-1. El compuesto 6-1, si está asegurado, puede ser resuelto en forma de isómeros individuales mediante diversos medios que incluyen cristalización con un ácido quiral y HPLC quiral. La separación del grupo protector de difenilmetilo con hidrógeno en presencia de un catalizador (como Pd/C) proporciona la subunidad V.

65

Esquema 6



15 En algunos casos, el orden para llevar a cabo los esquemas de reacciones que anteceden se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para una finalidad de ilustración adicional solamente y no está previsto que sean limitaciones de la invención descrita.

20 La concentración de las soluciones se llevó a cabo generalmente en un evaporador rotatorio bajo presión reducida. Se llevó a cabo una cromatografía rápida sobre gel de sílice (malla 230-400). La MPLC se refiere a cromatografía líquida a presión media y se llevó a cabo sobre una fase estacionaria de gel de sílice, salvo que se indique otra cosa. Los espectros de RMN se obtuvieron en solución de CDCl_3 salvo que se indique otra cosa. Las constantes de acoplamiento (J) están en hertzios (Hz). Abreviaturas: dietil-éter (éter), trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIEA), acuosa saturada (satd), temperatura ambiente (ta), hora(s) (h), minuto(s) (min).

25 Lo que sigue son procedimientos representativos para la preparación de los compuestos usados en los siguientes ejemplos o que pueden sustituir a los compuestos usados en los siguiente Ejemplos, que no estén disponibles en el comercio.

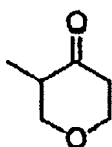
30 En algunos casos, el orden para llevar a cabo los esquemas de reacciones que anteceden se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines de ilustración adicional solamente y no está previsto que sean limitaciones de la invención.

35 La concentración de las soluciones se llevó a cabo generalmente en un evaporador rotatorio bajo presión reducida. La cromatografía rápida se llevó a cabo sobre gel de sílice (malla 230-400). Los espectros RMN se obtuvieron en una solución de CDCl_3 salvo que se indique otra cosa. Las constantes de acoplamiento (J) están en hertzios (Hz). Abreviaturas: dietil-éter (éter), trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIEA), acuosa saturada (satd), temperatura ambiente (ta), hora(s) (h), minuto(s) (min).

40 Lo que sigue son procedimientos representativos para la preparación de los compuestos usados en los siguientes ejemplos o que pueden usar para sustituir a los compuestos usados en los siguientes ejemplos que no están disponibles en el comercio.

Intermedio 1

45



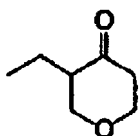
50

El intermedio 1 se preparó según el procedimiento descrito en la publicación J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 2079-2089.

55

Intermedio 2

60



65

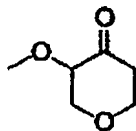
A una solución de tetrahidro-4-piran-4-ona (5,0 g, 50 mmol) y hexametilfosforamida (8,70 ml) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió lentamente una solución de diisopropilamida de litio (31,25 ml solución 2 M) en 125 ml de tetrahidrofurano a -78°C . La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y seguidamente se añadió yoduro de etilo (16,0 ml, 200 mmol). La mezcla se calentó gradualmente hasta 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó

ES 2 306 867 T3

con una solución saturada de NH_4Cl y seguidamente se extrajo con éter (4 x 100 ml). La capa de éter se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro), se concentró y se purificó por cromatografía de columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1) proporcionando el intermedio 2 (1,20 g, 20%).

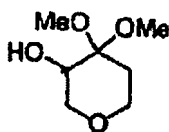
5 Intermedio 3

10



Etapa A

15



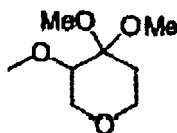
20

A una mezcla de 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-pirano (10,0 g, 87,5 mmol) en metanol (200 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (30,2 g, 175 mmol) en metanol (50 ml) a través de un embudo de adición. La solución resultante se agitó durante 5 h, permitiendo que se calentara a temperatura ambiente. El metanol se separó bajo presión reducida, proporcionando un sólido blanco. El material se disolvió en 500 ml de diclorometano y se enfrió a 0°C . A la mezcla, mientras se agitaba vigorosamente, se añadió por partes un exceso de hidróxido de calcio sólido (50-60 g). Después de agitar 30 minutos adicionales, la mezcla se filtró a través de un cartucho de celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida suministrando 11,62 g (82%) del producto deseado en forma de un aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 3,88-3,80 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,28-1,77 (m, 1H).

30

Etapa B

35



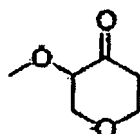
40

A una solución enfriada (0°C) del producto de la etapa A, intermedio 3 (9,40 g, 58,0 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), bajo nitrógeno, se añadió lentamente NaH (2,32 g, 58,0 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 0°C . Se añadió seguidamente yodometano (7,22 ml, 116 mmol) a través de una jeringuilla a la suspensión y la mezcla resultante se agitó durante una noche, dejando que se calentara a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y la capa orgánica seguidamente se separó usando un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 150 ml) y todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío. Se realizó una purificación mediante una columna rápida usando un eluyente gradiente por etapas de 10-60% de éter/hexanos proporcionando 8,46 g (83%) del producto deseado en forma de un aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 3,98 (dd, $J = 2,5, 12,4$ Hz, 1H), 3,77 (ddd, $J = 3,5, 7,1, 10,8$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 1,4, 12,4$ Hz, 1H), 3,50 (dd, $J = 2,5, 11,7$ Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,22-3,20 (m, 1H), 1,96 (ddd, $J = 4,7, 11,8, 16,5$ Hz, 1H), 1,75 (dd ancho, $J = 1,7, 14,2$ Hz, 1H).

50

Etapa C

55



60

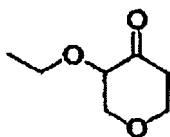
Una solución del producto de la etapa B, intermedio 3 (3,0 g, 17,04 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml/10 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (6 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío para separar el tetrahidrofurano y la capa acuosa se extrajo seguidamente con éter (6 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida proporcionando el intermedio 24 (1,75 g, 79%) en forma de un aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4,23 (ddd, $J = 1,2, 11,4, 1-2,4$ Hz, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,82 (dd, $J = 5,95, 8,7$ Hz, 1H), 3,74 (ddd, $J = 5,5, 8,5, 13,6$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 8,8, 11,3$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,61 (dd ap, $J = 5,0, 8,9$ Hz, 2H).

65

ES 2 306 867 T3

Intermedio 4

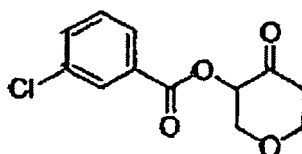
5



10 Este intermedio se preparó de una forma análoga al intermedio 3, con la excepción de que se sustituyó yodometano con yodoetano. Una purificación por MPLC (elución gradiente de 0-40% de acetato de etilo/hexano) proporcionó 683 mg (66%) del compuesto final en forma de un aceite transparente.

Intermedio 5

15



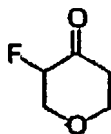
20

25 A una suspensión de Na_2HPO_4 (24,85 g, 175,1 mmol) y 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-pirano (10,0 g, 87,5 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (30,2 g, 175 mmol) en diclorometano (50 ml) a través de un embudo de adición. La solución resultante se agitó durante 5 h permitiendo que se calentara a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (200 ml) y las fases orgánicas se separaron. La capa orgánica se extrajo con diclorometano (200 ml) y las orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío proporcionando el intermedio 5 (19,12 g, 86%) en forma de un sólido blanco.

30

Intermedio 6

35

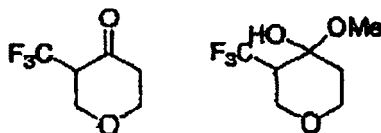


40

45 A una mezcla de 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-pirano (0,5 g, 4 mmol) en acetonitrilo/agua (15 ml, 1:1) a temperatura ambiente se añadió bis (tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (1,5 g, 4,4 mmol, SELECTFLUOR[®]) en una tanda y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta completar. Seguidamente se añadió NaCl sólido y la mezcla de reacción se extrajo seguidamente con éter (4 x 50 ml). La capa de éter se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró produciendo 0,34 g (65%) del compuesto del título que no requirió ninguna purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4,95 (m, 1H), 4,4-4,21 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 2,75 (m, 2H).

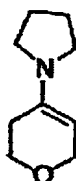
Intermedio 7

50



Etapa A

60

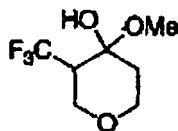


65

ES 2 306 867 T3

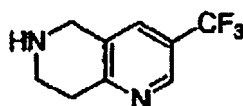
Una mezcla de tetrahidro-4H-piran-4-ona (10,0 g, 100 mmol) y pirrolidina (11 g, 150 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La pirrolidina en exceso se separó a vacío y el residuo se secó durante una noche bajo alto vacío. La enamina se obtuvo en forma de un líquido amarillo (14,7 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B

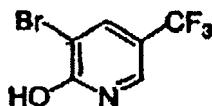


la enamina, preparada en la etapa A, el intermedio 7 (1,54 g, 10 mmol) y 4-N,N-dimetilpiridina (1,22 g) se trataron con N,N-dimetilformamida (25 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió trifluorometanosulfonato de 5-(trifluorometil) dibenzotiofeno sólido (4,0 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, seguidamente se inactivo con 30 ml de HCl acuoso concentrado. La mezcla resultante se agitó durante 2 h y seguidamente se extrajo con éter (4 x 70 ml). Las capas de éter combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: 10% de éter/hexano) produciendo dos componentes. El componente más polar (200 mg) era el producto deseado. Una ¹H-RMN mostró que puede existir en una forma de semi-cetal. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,43-3,38 (m, 5H), 3,24, 3,18 (ss, 3H) 2,52 (m, 1H), 1,82 (m, 1H). El producto menos polar (100 mg) fue confirmado como alfa-alfa'-di-trifluorometil-tetrahidro-4H-piran-4-ona. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,59 (dd, 2H), 3,24, 3,80 (t, J = 11,3 Hz, 2H) 3,42 (m, 2H).

Intermedio 8

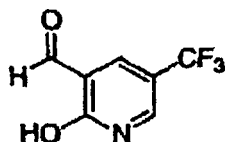


Etapa A



A una solución de 5-trifluorometil-2-piridina (51 g, 310 mmol) y acetato de sodio (26,2 g, 319 mmol) en ácido acético glacial (200 ml) se añadió bromo (16,7 ml, 325 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2,5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y seguidamente se volvió a evaporar bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con solución saturada de NaHSO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío produciendo 74,45 g (98%) del producto en bruto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H).

Etapa B

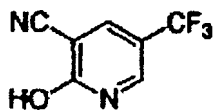


Bajo nitrógeno, la piridina sustituida descrita en la etapa A, intermedio 8 (48,8 g, 202 mmol) se añadió en pequeñas partes a una suspensión de NaH (8,9 g, 220 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml). Después de completar la adición del intermedio, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se trató con terc-butil-litio (260 ml, 444 mmol) añadido gota a gota a través de una jeringuilla. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió lentamente N,N-dimetilformamida (50 ml, 707 mmol) para mantener la temperatura por debajo de -50°C. La mezcla resultante se agitó seguidamente durante 10 h, permitiendo que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con HCl 2 N y seguidamente se diluyó con acetato de etilo (1.000 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío. El producto deseado se separó por precipitación en acetato de etilo y hexanos y se filtró produciendo un sólido marrón claro (28,55 g, 74%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 8,21 (s, 2H).

ES 2 306 867 T3

Etapa C

5

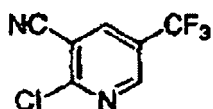


10 Una mezcla del intermedio de la etapa B, intermedio 8 (18 g, 95 mmol), formiato de sodio (7,1 g, 110 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (7,3 g, 110 mmol) y ácido fórmico (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y seguidamente se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 7 días. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x), NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el producto deseado en forma de un polvo marrón (17,84 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,19 (q, J = 0,7 Hz, 0,3 Hz, 1H).

15

Etapa D

20

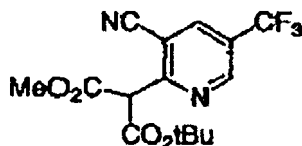


25 A una mezcla de oxicloruro de fósforo (13,4 ml, 144 mmol) y quinolina (8,7 ml, 73 mmol) se añadió el producto de la etapa C, intermedio 8 (24,6 g, 131 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a 100°C antes de que se añadiera lentamente agua (70 ml). La mezcla se enfrió adicionalmente a temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con solución saturada de NaCHO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía rápida proporcionando (23,5 g, 87%) del compuesto deseado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

30

Etapa E

35



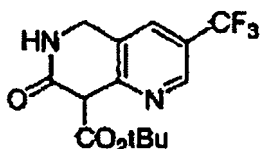
40

45 A una suspensión de NaH (7,8 g, 200 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de metil-malonato de terc-butilo (20 ml, 120 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a través de una jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h antes de que se añadiera lentamente a través de una jeringuilla una solución del intermedio preparado en la etapa D, intermedio 8 (20,1 g, 97,6 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, seguidamente se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. Una cromatografía rápida proporcionó 31,76 g (95%) del producto deseado puro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (d, J = 1:5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

50

Etapa F

55



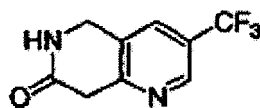
60

65 Una suspensión de Ni-Raney (1 g) y el producto de la etapa E, intermedio 8 (18,2 g, 52,9 mmol) en etanol (130 ml) se colocó en un aparato de Parr y se hidrogenó a 40 psi (2,76 bares) de H₂ durante una noche. La suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando 16,35 g (98%) del producto en bruto. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,83 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,49 (d, J = 16 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

65

Etapa G

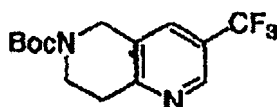
5



10 A la mezcla del producto de la etapa F, intermedio 8 (16 g, 51 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió TFA (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de una solución de bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío proporcionando 10,42 g (95%) del producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,90 (s, 2H).

Etapa H

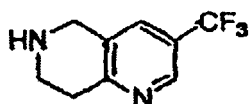
20



25 A una solución del producto de la etapa G, intermedio 8 (18,0 g, 83,3 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió borano 1,0 M en tetrahidrofurano (417 ml, 420 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trató con solución de 1% de HCl/metanol. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante una noche para descomponer el complejo de borano. Se repitió dos veces un tratamiento con metanol ácido para asegurar que se separó el complejo de borano. Una solución de este producto en bruto (83,3 mmol, suponiendo una conversión de 100%) y diisopropiletilamina (43 ml, 250 mmol) en diclorometano se trató con bicarbonato de di-terc-butilo (36,4 g, 167 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Las capas acuosas se combinaron y se volvieron a lavar con diclorometano (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron seguidamente sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía rápida y MPLC proporcionando (11,89 g, 47%) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

Etapa I

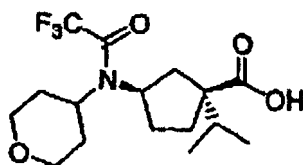
40



45 El producto descrito en la etapa H, intermedio 8 (11,89 g) se trató con una solución HCl 4 N en dioxano. La parte inferior del recipiente del ensayo se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y seguidamente se evaporó a vacío proporcionando el intermedio 8 (10,85 g, 99%) en forma de un polvo amarillo. LC-MS para C₉H₁₀F₃N₂ calculado 202,07, encontrado [M+H]⁺ 203,0.

50 Intermedio 9

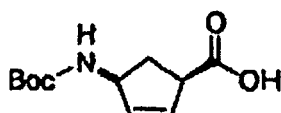
55



60 Procedimiento A

Etapa A

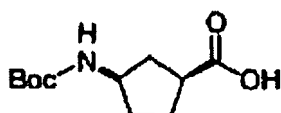
65



ES 2 306 867 T3

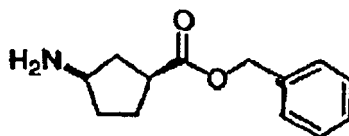
Una mezcla de ácido (1R, 4S)-4-amino-ciclopenteno-2-carboxílico (130 g, 1,0 mol), agua (250 ml), bicarbonato de sodio (170 g, 2,0 moles) y tetrahidrofurano (750 ml) se agitó durante 30 minutos y seguidamente se añadió bicarbonato de di-terc-butilo sólido (230 g, 1,05 moles). La mezcla se agitó durante el fin de semana se filtró para separar el material insolubles, se evaporó para separar en tetrahidrofurano y se enfrió a 0°C. Al residuo se añadió HCl acuoso 2 N hasta que el pH alcanzó un valor de 3 (~ 500 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y se secó bajo vacío durante una noche. El ácido deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (230 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,95 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,80 (brs, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa B



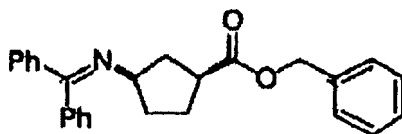
El ácido preparado en la etapa A (230 g, 1,0 mol) y 10% de Pd/C (5,0 g) en 500 ml de metanol se colocó en un aparato de Parr y se hidrogenó bajo 50 psi (3,45 bares) de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó y se secó bajo vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (230 g, 99%). LC-MS para C₁₁H₁₉NO₄ calculado 229, encontrado [M+H]⁺ 230.

Etapa C



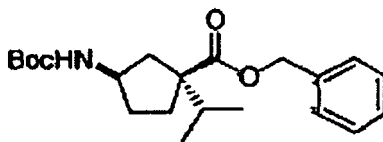
A una solución mecánicamente agitada del ácido preparado en la etapa B, Procedimiento A, intermedio 9 (230 g, 1,00 mol) en 500 ml de N,N-dimetilformamida se añadió carbonato de potasio sólido (210 g, 1,5 moles). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y se añadió bromuro de bencilo puro (12 ml, 1,0 mol) en una parte. Se observó una reacción exotérmica. Después de haber sido agitada durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla completa se vertió en una mezcla de hilo-agua (1.000 ml). El producto en bruto se extrajo con éter (2 x 800 ml). Las capas de éter combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron produciendo un sólido amarillo. Este sólido se mezcló con HCl 4 N en dioxano (400 ml), se agitó durante una noche y se condensó. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío. El producto del título se obtuvo como una sal de hidrocloreto (140 g, 55%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5,15 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,02 (q, J = 8 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Etapa D



La sal de HCl de éster amino-bencilico preparada en la etapa C, Procedimiento A, intermedio 9 (130 g, 0,50 moles), se puso en suspensión en 500 ml de diclorometano. Se añadió benzofenona-imina (91 g, 0,50 moles). La mezcla resultante se agitó durante una noche y se filtró para separar la sal inorgánica. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se disolvió en 200 ml de tolueno y se evaporó. Este procedimiento se repitió una vez más. El compuesto del título (178 g) se obtuvo en forma de un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,80 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,38 (m, 8H), 7,47 (m, 3H), 7,64 (d, 2H).

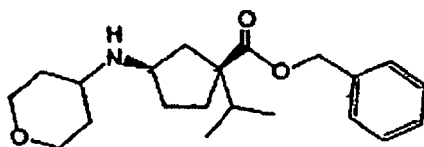
Etapa E



ES 2 306 867 T3

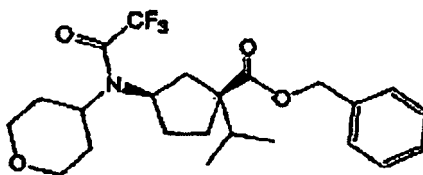
El éster bencílico de la base de Schiff de partida de la etapa D, Procedimiento A, intermedio 9 (76,6 g, 200 mmol) en 300 ml de tetrahidrofurano se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. Mientras se agitaba, se añadió una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M, 110 ml, 220 mmol) en heptano durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C y seguidamente se añadió una solución de 68 ml de yoduro de isopropilo (440 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos. La temperatura de la reacción se elevó a 0°C retirando el baño de enfriamiento. Después de ser agitada durante 2 h, la mezcla completa se evaporó para separar el tetrahidrofurano. El residuo se disolvió en éter (1.000 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto en bruto se disolvió en 500 ml de tetrahidrofurano, se mezcló con 400 ml de HCl 1 N acuoso, se agitó durante 1 h y se evaporó para separar tetrahidrofurano a 50°C . La solución acuosa se extrajo con hexanos (3 x), se hizo alcalina con carbonato de sodio acuoso saturado ($\text{pH} > 9$) y se trató con una solución de bicarbonato de di-terc-butilo (53 g) en 500 ml de diclorometano. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 10% de acetato de etilo/hexano) produciendo una mezcla del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans (~ 1:1, 24 g). Una purificación adicional mediante MPLC (% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el isómero cis individual deseado (elución rápida, 7,3 g) y el isómero trans no deseado (elución lenta). ESI-MS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$: 361; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,99-1,53 (m, 5H), 1,42 (m, 9H), 0,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Etapa F



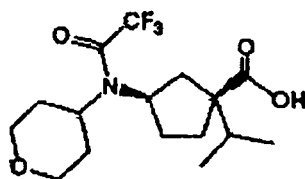
La BOC-amina de la etapa E (7,3 g, 21 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno (solución 4N en dioxano). La reacción se dejó agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente antes de ser concentrada para separar el dioxano. El sólido resultante se disolvió en diclorometano (150 ml) y se trató con tetrahidropirana (2,4 g, 24 mmol) y trietilamina (2,8 ml, 20 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de que se añadieran tamices moleculares en polvo de 4 Å (~ 5 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (17 g, 80 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de celite y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y seguidamente con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida proporcionando 6,7 g de un aceite incoloro (97%). ESI-MS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_3$: 345; encontrado 346 (M+H).

Etapa G



La amina de la etapa F (6,6 g, 19 mmol) se añadió a una solución de diclorometano (100 ml) y trietilamina (2,9 ml, 21 mmol). Se añadió anhídrido trifluoroacético (3,0 ml, 21 mmol) a la solución gota a gota a temperatura ambiente y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N) seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El aceite amarillo en bruto se purificó por MPLC (gel de sílice, 0-30% de acetato de etilo/hexano) proporcionando 4,9 g de un aceite incoloro (58%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (m, 5H), 5,18 (m, 2H), 4,20-3,88 (m, 4H), 3,64 (m, 1H), 3,42 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,26 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,18 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,81-2,65 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,64-1,40 (m, 3H) 0,874 (m, 6H).

Etapa H

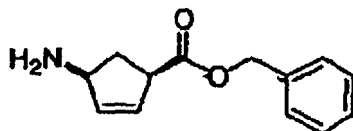


ES 2 306 867 T3

El producto de la etapa G (3,5 g, 7,9 mmol) se disolvió en metanol (60 ml) y se trató con 20% de hidróxido de paladio sobre carbono activado (350 mg). Esta mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,2 h. La reacción se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida proporcionando 2,63 g de un sólido blanco (95%).

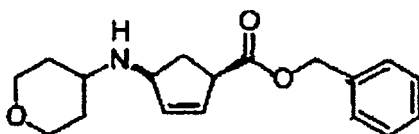
Procedimiento B

Etapa A



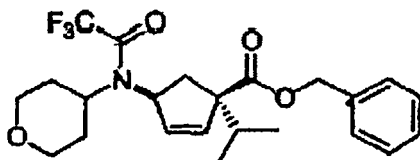
A una solución magnéticamente agitada del ácido de la etapa A, Procedimiento A, intermedio 9 (159 g, 700 mmol) en 500 ml de N,N-dimetilformamida se añadió carbonato de potasio sólido (138 g, 1,0 mol). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos antes de que se añadiera bromuro de bencilo puro (84 ml, 0,7 moles) en una parte. Se observó una reacción exotérmica. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla completa se vertió en una mezcla de hielo-agua (1.000 ml). El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron proporcionando un aceite marrón. Este material se mezcló con HCl 4 N en dioxano (350 ml) y se agitó hasta que se observó un desprendimiento gaseoso. Se añadieron 500 ml de éter y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter y hexanos. El producto deseado se obtuvo en forma de una sal de hidrocloreto (164 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (m, 5H), 6,25 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,32 (s ancho, 1H) 3,80 (s ancho, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,14 (m, 1H).

Etapa B



a una mezcla de la sal de HCl del amino-éster de la etapa A, Procedimiento B, intermedio 9 (38 g, 150 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (15 g, 150 mmol), diisopropietilamina (20,6 g, 160 mmol) y tamices moleculares en polvo de 4 Å (~ 20 g) en 200 ml de diclorometano se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (42,4 g, 200 mmol) en múltiples partes. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con carbonato de sodio acuoso saturado y se filtró a través de celite. El producto en bruto se extrajo en diclorometano (3 x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 10% $[\text{NH}_4\text{OH}$ acuoso/metanol 1/9]/diclorometano). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron. El residuo resultante se mezcló con tetrahidrofurano y se evaporó, se volvió a disolver en tolueno y se evaporó y se secó bajo vacío produciendo un aceite marrón claro (38 g, 84%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (m, 5H), 5,98 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,54 (m, 3H) 3,54 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,44 (m, 2H).

Etapa C

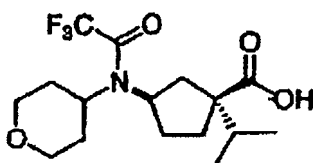


A un matraz de fondo redondeado que contenía bis (trimetilsilil)amida de potasio sólida (30 g, 150 mmol) bajo nitrógeno se añadieron 500 ml de tetrahidrofurano anhidro y la solución resultante se enfrió a -78°C . Se añadió una solución del amino-éster de la etapa B, Procedimiento B, intermedio 9 (38 g, 130 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a -15°C . La mezcla se agitó a -15°C durante 1 h y seguidamente se volvió a enfriar a -78°C . Se añadió una solución pura de yoduro de isopropilo (65 ml, 380 mmol). El matraz se colocó nuevamente en una bañía a -15°C . Después de unos pocos minutos, se formó una gran cantidad de precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional, se vertió en una mezcla de hielo y agua y se extrajo con etil-éter (3 x). Las capas de éter se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo resultante se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio nuevamente y se evaporó. El residuo

ES 2 306 867 T3

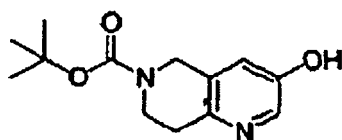
se secó bajo vacío, se mezcló con diclorometano (200 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. A la solución se añadió piridina (33 ml, 400 mmol) y anhídrido trifluoroacético (27 ml, 190 mmol) gota a gota. Después de 1 h, la reacción se inactivó con agua. La fase orgánica se separó y se lavó con HCl acuoso 2 N, agua y seguidamente salmuera. Después de ser secado sobre sulfato de sodio y evaporado, el residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 20% de acetato de etilo/hexano) produciendo un aceite marrón claro (41 g, 74%). Una ¹H-RMN mostró una mezcla 5:1 de isómeros cis/trans. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ CH=CH: cis: 6,06 (m, 1H), 5,68 (m, 1H). Trans: 5,92 (m, 0,2H), 5,79 (m, 0,2H). LC-MS para C₂₃H₂₇F₃NO₄ calculado 439, encontrado [M+H]⁺ 440.

10 Etapa D



20 El éster bencílico insaturado de la etapa C, Procedimiento B, intermedio 9 (41 g) y 10% de Pd/C (2,0 g) en acetato etilo (100 ml) se hidrogenó en un aparato de Parr bajo 50 psi (3,45 bares) de hidrógeno durante una noche. El catalizador se separó por filtración a través de un cartucho de celite. El filtrado se evaporó y se disolvió en diclorometano, se evaporó y se secó bajo vacío durante una noche. El ácido deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco gomoso (32,5 g, 100%). LC-MS para C₁₆H₂₃F₃NO₄ calculado 351; encontrado [M+H]⁺ 352.

25 Intermedio 10

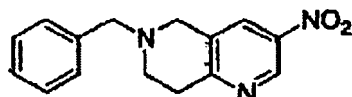


35 Etapa A



45 A una solución de 2-hidroxi-3,5-dinitropiridina (5,0 g, 27 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió carbonato de potasio en polvo (54 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 minutos. Seguidamente se añadió lentamente yoduro de metilo (27 moles) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h adicional, la mezcla color naranja rojizo se filtró y el filtrado se concentró. Una purificación por cromatografía de columna y elución con hexanos/acetato de etilo (0-50%) proporcionó 5,07 g (96%) del producto deseado. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,59 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,67 (m, 3H).

55 Etapa B

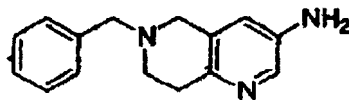


60 Al intermedio de la etapa A (4,0 g, 20 mmol) en 200 ml de metanol 2 M/amoniaco se añadió 1-bencil-4-piperidona (4,5 g, 24 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 24 h. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de columna rápida. Una elución con hexanos/acetato de etilo (15-20%) proporcionó 4,0 g (72%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 9,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 3,76 (s, 4H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

ES 2 306 867 T3

Etapa C

5



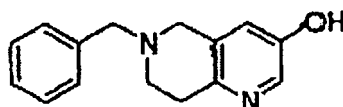
10

Una mezcla del intermedio de la etapa B (4 g) y Pd/C (250 mg, 5%) en metanol (125 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. Una purificación mediante cromatografía de columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) y metanol (5%) proporcionó 2,52 g (71%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 5H), 6,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 4H).

15

Etapa D

20



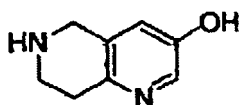
25

A una mezcla del intermedio de la etapa C (2,4, 10 mmol) y 10 ml de ácido sulfúrico al 20% a 20°C se añadió una solución de nitrito de sodio (0,76 g, 11 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió un pequeño cristal de urea y la mezcla resultante se añadió lentamente a ácido sulfúrico al 24% (85 ml) a 90°C. Se continuó el calentamiento durante 30 minutos adicionales, la mezcla se enfrió y el pH se ajustó a 7 con carbonato de potasio (sólido). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) + 3% de metanol proporcionó 1,44 g (60%) del producto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39, -7,28 (m, 5H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,89-2,81 (m, 4H).

30

Etapa E

35



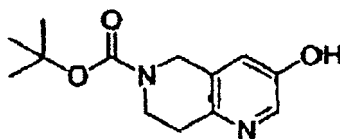
40

Una mezcla del intermedio de la etapa D (1,45 g), etanol 25 ml), HCl 2N (5,0 ml) y Pd/C (100 mg, 10%) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 24 h y la mezcla resultante se filtró a través de celite. El catalizador se lavó a fondo con etanol caliente y el filtrado se concentró a vacío produciendo 1,2 g del producto deseado en forma de la sal de HCl. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,337 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

45

Etapa F

50



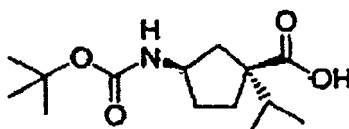
55

A una solución del intermedio de amina de la etapa E (1,20 g, 5,3 mmol) en 40 ml de agua/diclorometano (1:1) se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (1,40 g) seguido de bicarbonato de sodio (2,25 g). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano (x 2). Las capas de diclorometano combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se cromatografiaron. Una elución con hexanos/acetato de etilo (1:1) + 5% de metanol proporcionó 0,91 g (68%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5,55 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

60

Intermedio 11

65

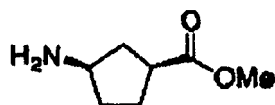


ES 2 306 867 T3

Procedimiento A

Etapa A

5



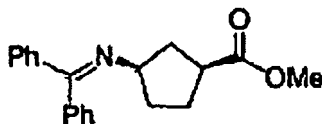
10

15

Una mezcla de (1S)-(+)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (10,3 g, 94,4 mmol) en acetato de etilo (200 ml) y 10% Pd/C (0,5 g) se hidrogenó a temperatura ambiente. Después de 24 h la mezcla de reacción se filtró y se evaporó dejando atrás 10,4 g (100%) del producto que se recogió en 250 ml de metanol y HCl (12 M, 6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (72 h). Una evaporación del metanol seguida de secado bajo alto vacío produjo el compuesto en forma de un sólido blanco (16,0 g, 96%). ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 3,70 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,16-1,73 (m, 6H).

Etapa B

20



25

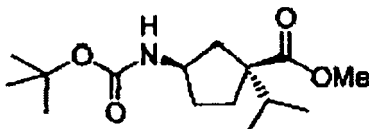
30

A una suspensión del intermedio de la etapa A (10,2 g, 56,8 mmol) en diclorometano seco (200 ml) se añadió benzofenona-imina (10,2 g, 56,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó, dejando atrás un aceite amarillo que se trituró con éter (100 ml), se filtró y se evaporó. Esta operación se repitió dos veces para asegurar que el producto estaba exento de impurezas de cloruro de amonio. El aceite resultante se secó a fondo bajo vacío produciendo el compuesto del título (18,03 g, > 100%) y no requirió ninguna purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,5-7,18 (m 10H), 3,75 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,26-1,71 (m, 6H).

35

Etapa C

40



45

50

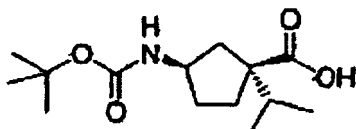
55

A una solución de diisopropilamida de litio (preparada a partir de diisopropilamina (7,7 g, 76 mmol) y n-butil-litio (30,4 ml, 2,5 M en hexanos, 76 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) a -78°C se añadió el éster de la etapa B (18,0 g, 58,6 mmol). La solución color borgoña resultante se agitó durante 20 minutos, después de lo cual se inactivó con 2-yodopropano (14,9 g, 88 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente durante 3 h a 0°C y esta temperatura se mantuvo durante 3 h adicionales. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró produciendo un aceite. A la solución de la base de Schiff en bruto (20,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió HCl (5,0 ml, 12 M). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de separar todos los componentes volátiles, la sal de hidrocloreuro se recogió en diclorometano (250 ml), y se añadieron una solución saturada de bicarbonato de sodio (250 ml) y bicarbonato de di-terc-butilo (26,0 g, 1,4 Eq.). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante una noche a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró produciendo un aceite. Una purificación mediante cromatografía de columna rápida (eluyente: hexanos/acetato de etilo 19:1) proporcionó el producto deseado (4,91 g, 30%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,79 (br, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,18-1,60 (m 6H), 1,44 (s, 9H), 0,87 (d, J = 6,9 Hz 3H), 0,86 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

60

Etapa D

65



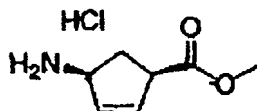
ES 2 306 867 T3

A una solución del éster de la etapa C (4,91 g, 17,2 mmol) en metanol (100 ml) se añadió una solución de LiOH (3,6 g, 85 mmol) en agua (20 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C hasta que la reacción se completó (18 h). El metanol se separó a vacío y el producto en bruto se recogió con agua/acetato de etilo (200 ml, 1:4) y se enfrió a 0°C. La acidez de la mezcla se ajustó a pH 6. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró produciendo un aceite. Una purificación mediante cromatografía de columna rápida (eluyente: hexanos/acetato de etilo 1:1 + 2% AcOH) proporcionó el intermedio 11 (3,9 g, 84%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 11,36 (br, 1H), 6,49 (br, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,30-1,35 (m, 6H), 1,4b (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,933 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

10 Procedimiento B

Etapa A

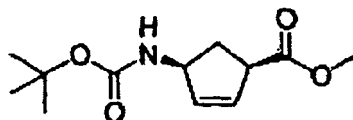
15



20 Se convirtió ácido (1R,4S)-4-aminociclopent-2-eno-1-carboxílico disponible en el comercio en su sal de hidrocloreuro del éster metílico a través de procedimientos clásicos.

Etapa B

25



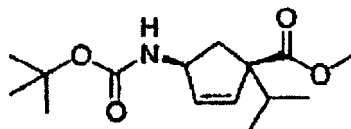
30

A una suspensión de la amina de la etapa A (6,31 g, 35,5 mmol) en acetona (40 ml) y agua (20 ml) se añadió NaHCO₃ sólido (6,6 g, 78 mmol) por partes. Después de 5 minutos, se añadió una solución de bicarbonato de di-terc-butilo (8,5 g, 39 mmol) en acetona (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, se separó la acetona a vacío y el residuo se repartió entre éter (500 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (120 ml). La capa de éter se lavó adicionalmente con solución acuosa de NaHCO₃ (1 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro concentrado y se purificó mediante cromatografía rápida (15% de acetato de etilo/hexano) proporcionando el producto (7,25 g, 85%).

35

Etapa C

40



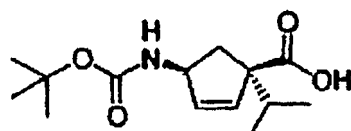
45

A una solución de bis (trimetilsilil)amida de litio (10,4 g, 62,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió una solución del intermedio de la etapa B (6,71 g, 27,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 10 minutos a -78°C. La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos antes de que se añadiera yoduro de isopropilo (3,3 ml, 33 mmol) en una parte. La reacción se dejó calentar hasta -25°C y esta temperatura se mantuvo durante una noche. Seguidamente la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (250 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con dietil-éter (3 x 100 ml). Seguidamente las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía rápida (5-10% de acetato de etilo/hexanos) proporcionando el producto (5,66 g, 72%) en forma de un aceite transparente (cis/trans=4,3/1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ isómero cis: 5,79 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,0 (dd, J = 13,4 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 7 Hz, 3H).

55

Etapa D

60

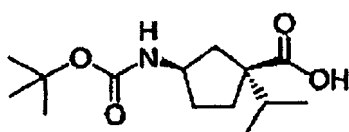


65

ES 2 306 867 T3

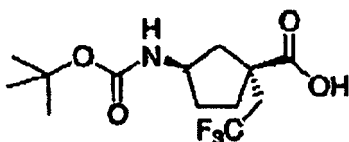
A una solución del producto de la etapa C (1,6 g, 5,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), metanol (50 ml) y agua (10 ml) se añadió LiOH (400 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche hasta que la TLC indicó que la reacción estaba completada. Los disolventes orgánicos se separaron a vacío y la capa acuosa se lavó con éter (1 x) y seguidamente se acidificó lentamente con HCl concentrado hasta que el pH un valor de 4. La suspensión resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto en forma de una mezcla de dos isómeros cis/trans (1,5 g) en forma de un sólido amarillo espumoso. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (2 ml) con calentamiento y se diluyó con hexanos (50 ml) proporcionando una solución transparente. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente durante 1 h y seguidamente se mantuvo a -25°C en un congelador durante una noche. El isómero trans se separó por cristalización junto con parte del isómero cis deseado (500 mg en total). La solución madre se recogió y se concentró proporcionando el compuesto del título (1 g, 66%, isómero cis). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ isómero cis 5,80 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,15-2,0 (m, 2H), 2,15-2,0 (m, 1H), 1,5 (m, 9H), 1,0-0,8 (m, 3H).

Etapa E

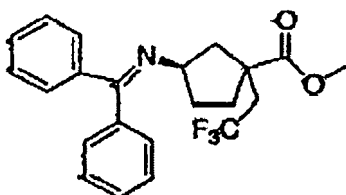


A una solución del producto de la etapa D (1 g) en etanol (30 ml) se añadió 10% de Pd/C (100 mg) y la mezcla resultante se agitó en una aparato de Parr a 50 libras (3,45 bares) de presión de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró a vacío suministrando el compuesto del título (1 g, 99%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 11,36 (br, 1H), 6,49 (br, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,30-1,55 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,933 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Intermedio 12

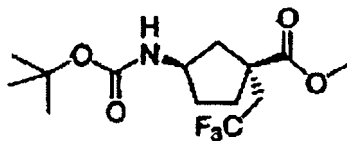


Etapa A



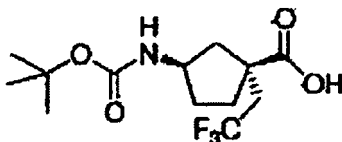
En un matraz de fondo redondeado de 1.000 ml secado a la llama se introdujeron 400 ml de tetrahidrofurano seco y seguidamente se ajustó bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C usando un baño de acetona/hielo seco. Se añadió diisopropilamina (27,4 ml, 195 mmol) al disolvente enfriado a través de una jeringuilla. La solución resultante se trató lentamente con n-butil-litio 2,5 M en hexanos (55 ml, 140 mmol). Después de 5 minutos de agitación, el producto descrito en la etapa B, intermedio 11 (40 g, 130 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a través de una jeringuilla y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 h. Seguidamente se añadió gota a gota a través de una jeringuilla 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (47 ml, 480 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 noche dejando que se calentara lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (400 ml) y las fases orgánicas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS para C₂₂H₂₂F₃NO₂ calculado 389,26, encontrado [M+H]⁺ 390,4.

Etapa B



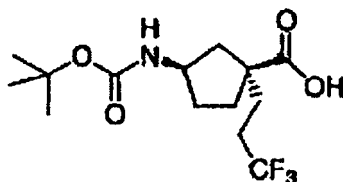
A una solución del producto de la etapa A, intermedio 12 (130 mmol, suponiendo una conversión de 100%) en 200 ml de tetrahidrofurano se añadieron 200 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se concentró a vacío para separar el tetrahidrofurano y la capa acuosa se diluyó seguidamente con diclorometano (300 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a un pH de 10 mediante la adición lenta de hidróxido de sodio 5 N con agitación vigorosa. La capa orgánica se separó usando un embudo separador y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Al filtrado se añadió diisopropiletilamina (22,7 ml, 130 mmol) y bicarbonato de di-terc-butilo (32,7 g, 150 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y seguidamente mediante una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. Una purificación mediante MPLC (5 g por tanda) proporcionó 5,87 g (14%) del isómero cis (R,S) deseado y 12,31 g (29%) del isómero trans (S,S) no deseado. También se recuperaron 5,22 g (12%) de una mezcla 1:1 de los dos diastereómeros. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (1^{er} isómero deseado) 5,05 y 4,40 (singletes, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,73 (ddd, J = 11,0, 12,8, 14,8 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J = 10,7, 12,8, 15,0 Hz, 1H) 2,32-2,26 (m, 1H), 2,21 (dd ancho, J = 3,6, 14,5 Hz, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 8,8 14,4 Hz, 1H), 1,61 (dd, J = 7,8, 13,2 Hz, 1H), 1,52 (s ancho, 10H), ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (2^o isómero no deseado) 4,52 y 4,06 (singletes, 1H), 3,72 (s 3H), 2,72 (dd, J = 7,1, 13,5 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 10,6, 12,8, 15,0 Hz, 1H), 2:53 (ddd, J = 11,0, 12,8, 14,9 Hz, 1H), 2,26 (dd ap, J = 7,1, 13,5 Hz, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,78 (dd, J = 8,6, 13,5 Hz, 1H), 1,57-1,48 (m, 2H) 1,46 (s, 9H).

Etapa C



A una mezcla del producto cis (R,S) deseado en la etapa B, intermedio 12 (4,0 g, 12 mmol) en una solución 1:1:1 de tetrahidrofurano/metanol/agua (84 ml) se añadió LiOH sólido (2,60 g, 62,0 mmol) y la solución resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 18 h. La mezcla se dejó en reposo para enfriar a temperatura ambiente y seguidamente se concentró para separar el disolvente orgánico. La capa acuosa se acidificó mediante la adición lenta de ácido clorhídrico 6 N hasta pH 4-5. La capa acuosa ácida se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida proporcionando el intermedio 12 (3,86 g, 99%) en forma de un aceite amarillo. Después de dos días en reposo a 5°C en el refrigerador, el material cristalizó.

Intermedio 13

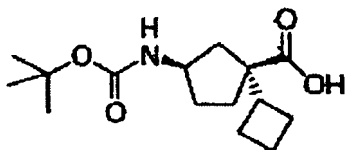


Este Intermedió se preparó de una forma análoga al intermedio 12, con la excepción de que el 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano se sustituyó con 3-yodo 1,1,1-trifluoropropano. Una purificación mediante MPLC (elución gradiente de 0-40% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 612 mg (11%) del isómero cis (R,S) deseado (Intermedio 13) y 905 g (17%) del isómero trans (S,S) no deseado.

ES 2 306 867 T3

Intermedio 14

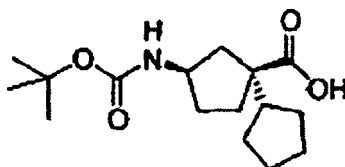
5



10 Este intermedio se preparó de una forma análoga al intermedio 12, con la excepción de que el 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano se sustituyó con bromuro de ciclobutilo. Una purificación mediante MPLC (elución gradiente de 0-30% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 103 mg (5%) del isómero cis (R,S) deseado (Intermedio 14). El isómero trans más polar no se recogió. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,85 y 4,10 (singletes, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 5,0, 14,0 Hz, 1H) 2,10-2,04 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 8,0, 13,7 Hz, 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1:53 (dd, J = 7,2, 13,6 Hz, 1H), 1,46 (s ancho, 10H), 0,64-0,56 (m, 1H), 0,46-0,37 (m, 2H), 0,08-0,01 (m, 2H).

Intermedio 15

20



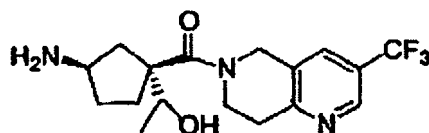
25

30 Este intermedio se preparó de una forma análoga al intermedio 12, con la excepción de que el 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano se sustituyó con yodociclopropano. Una purificación mediante MPLC (elución gradiente de 0-25% de acetato de etilo/hexano) proporcionó 506 mg (20%) del isómero cis (R,S) deseado (Intermedio 15) y 803 g (32%) del isómero trans (S,S) no deseado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (1^{er} isómero deseado) 4,80 y 4,02 (singletes, 1H), 2,27 (ddd, J = 8,0, 9,7, 17,8 Hz, 1H), 2,19 (ddd, J = 4,4, 7,4, 12,4 Hz, 1H) 2,07-1,96 (m, 3H), 1,95 (dd ancho, J = 8,2, 14,0 Hz 1H) 1,68-1,50 (m, 8H), 1,45 (s ancho, 10H), 1,25-1,17 (m, 1H). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (2^{do} isómero no deseado) 4,56 y 3,90 (singletes, 1H), 2,58 4dd, J = 7,1, 13,0 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 8,0, 9,6, 17,7 Hz, 1H), 2,11 (ddd, J = 7,5, 7,6, 13,3 Hz, 1H) 2,04-1,93 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 7H), 1,44 (s ancho, 10H), 1,38-1,15 (m, 4H).

35

Intermedio 16

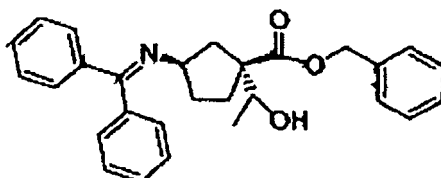
40



45

Etapa A

50



55

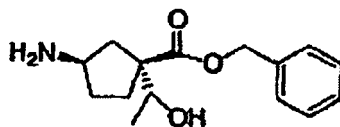
60 Una solución de diisopropilamina (2,70 ml, 19,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió a -78°C y se añadió una solución de n-butil-litio en hexanos (7,70 ml, 2,5 M, 19,3 mmol) a través de una jeringuilla, seguido de una solución de la base de Schiff de la etapa C, intermedio 9 (5,685 g, 14,82 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). El enolato se dejó formar durante 3 h a -78°C, después de lo cual se añadió el acetaldehído puro (1,00 ml, 29,7 mmol). La reacción se inactivó mediante la adición de ácido cítrico acuoso (200 ml, 10%) y el producto en bruto se extrajo en dietil-éter. Un secado (sulfato de magnesio anhidro) y evaporación del disolvente proporcionó el producto deseado en bruto (6,16 g). Este se purificó adicionalmente mediante cromatografía rápida (gel de sílice desactivada, acetato de etilo/hexanos 3:7) produciendo el isómero cis deseado (2,32 g, 54%). La base de Schiff se encontró que era inestable y se usó en la

65 siguiente etapa sin demora. LC-MS para C₂₈H₂₉NO₃ calculado: 427,21, encontrado [M+H]⁺ 428,20.

ES 2 306 867 T3

Etapa B

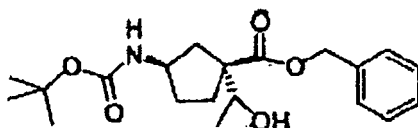
5



10 La base de Schiff de la etapa A (2,323 g, 5,433 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió HCl 2 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual los componentes volátiles se separaron a vacío. La mezcla resultante del hidrocloreto de amina deseado y benzofenona se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa C

20

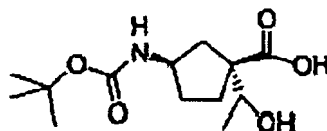


25 El producto en bruto de la etapa anterior (máximo 5,433 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml), se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (2,371 g, 10,87 mmol) seguido de 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio anhidro) y el disolvente se evaporó a vacío. Una purificación final mediante cromatografía rápida gradiente (acetato de etilo/hexanos, 0-40%) proporcionó la amina protegida con BOC deseada (619 mg, 32%, dos etapas) en forma de una mezcla (3:2) de dos diastereómeros. LC-MS para $C_{20}H_{29}MO_5$ calculado: 363,20, encontrado 264,20 ($[M+H]^+$ - pérdida del grupo BOC).

35

Etapa D

40

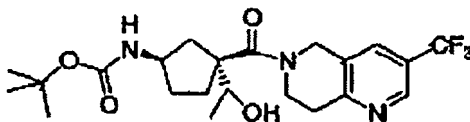


45 Este ácido se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el intermedio 12, etapa C, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

Etapa E

55

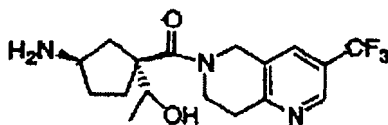


60 Una solución del ácido de la etapa anterior (809 mg, 2,96 mmol), intermedio 8 (1,63 g, 5,92 mmol), 1-hidroxi-7-azobentriazol (402 mg, 2,96 mmol) y diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,9 mmol) en diclorometano (25 ml) se trató con hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,70 g, 8,88 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con agua y el producto se extrajo en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio anhidro) y el disolvente se separó a vacío. El residuo (679 mg) se separó mediante MPLC (gradiente eluyente de 40-100% de acetato de etilo/hexanos) produciendo los isómeros individuales (la cadena lateral de hidroxietilo) de estereoquímica absoluta desconocida. La 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ indicó una mezcla de alcoholes isómeros en una relación de aproximadamente 2 a 3. LC-MS para $C_{22}H_{30}F_3N_3O_4$ calculado: 457,22, encontrado 358,20 ($[M+H]^+$ - pérdida del grupo BOC).

65

Etapa F

5



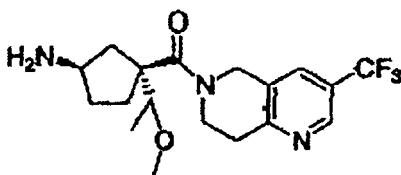
10

La solución del diastereómero de elución mayor de la etapa anterior (282 mg, 0,618 mmol) en diclorometano (6 ml) se trató con TFA (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los componentes volátiles se separaron a vacío produciendo 218 mg (99%) del producto en bruto. LC-MS para $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$ calculado: 357,17, encontrado $[M+H]^+$ 358,10.

15

Intermedio 17

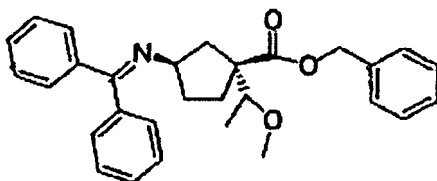
20



25

Etapa A

30



35

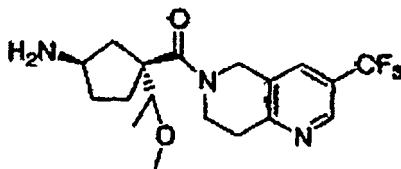
40

En un matraz de fondo redondeado secado a la llama se introdujo NaH (15 mg, suspensión al 60%, 0,4 mmol) y se ajustó bajo nitrógeno estático. Se añadió N,N-dimetilformamida (2,0 ml) a través de una jeringuilla y la mezcla se enfrió a 0°C. Mientras se agitaba, se añadió a través de una jeringuilla una solución del éster bencílico de la etapa A, intermedio 16 (elución mayor (1,3-cis) Parr diastereoisómero, 142 mg, 0,332 mmol) y yoduro de metilo (142 μ l, 1,0 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó vertiendo en agua y el producto en bruto se extrajo con una mezcla de Hexanos y éter (1:1). Los extractos orgánicos combinados se volvieron a lavar con agua, se secaron (sulfato de sodio anhidro) y el disolvente se evaporó a vacío dejando 106,3 mg (73%) de producto en bruto. Los dos diastereoisómeros respectivos se separaron mediante cromatografía rápida gradiente (eluyente: 0-40% de acetato de etilo/hexanos). LC-MS para $C_{29}H_{31}NO_3$ calculado 441,23, encontrado $[M+H]^+$ 442,30.

45

Etapa B

50



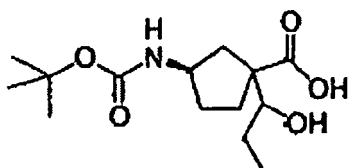
55

Esta amina se sintetizó partiendo del producto de la etapa A en una serie de reacciones análogas a las descritas en el intermedio 16, etapas B-F.

60

Intermedio 18

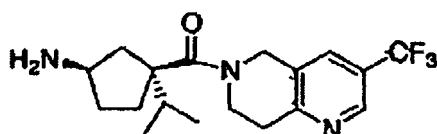
65



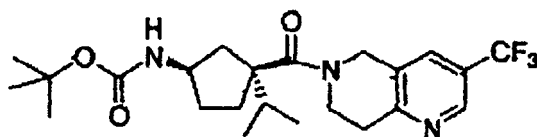
ES 2 306 867 T3

Este intermedio se preparó de una forma análoga al intermedio 16, con la excepción de que el acetaldehído se sustituyó con propionaldehído. Una purificación mediante MPLC (eluyente gradiente de 40-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó los isómeros individuales (la cadena lateral de hidroxipropilo) de estereoquímica absoluta desconocida (rendimiento total para todos de 312 mg, 41%). Isómero 1: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,0 (s ancho, 1H), 4,08 (s ancho, 1H), 3,60 (ddd, J = 2,0, 7,9, 9,8 Hz, 1H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,10-1,88 (m, 4H) 1,64-1,52 (m, 2H), 1,45 (s solapado, 9H), 1,63 (s, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Isómero 2: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,76 (s ancho, 1H), 4,08 (s ancho, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 2,26 (dd, J = 7,8, 14,0 Hz, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,91 (dd, J = 5,4, 14,1 Hz, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,60 (s solapado, 1H) 1,60-1,50 (m, 2H), 1,45 (s, solapado, 9H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Isómero 3: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,82 (s ancho, 1H), 4,09 (s ancho, 1H), 3,43 (d, J = 9,8 = Hz, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,11 (ddd, J = 4,8, 7,2, 12,7 Hz, 1H), 2,06-1,90 (m, 6H), 1,45 (s solapado, 9H), 1,54-1,40 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Isómero 4: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,83 (s ancho, 1H), 4,04 (s ancho, 1H), 3,59 (t ancho ap, J = 8,1 Hz, 1H), 2,55 (dd ancho, J = 7,1, 13,7 Hz, 1H) 2,39 (d ancho, J = 7,1 Hz, 1H), .2,18 (s, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1:59-1,50 (m, 1H), 1,44 (s solapado, 9H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Intermedio 19

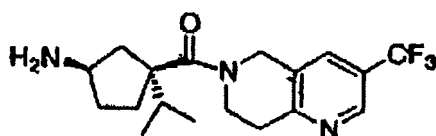


Etapas A



El intermedio 8 (4,6 g, 16 mmol) y el intermedio 11 (4,0 g, 14 mmol) se secaron primero mediante destilación azeotrópica con tolueno (3 x 50 ml) y se colocaron bajo alto vacío durante 30 minutos. Bajo nitrógeno, se añadieron secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (1,08 g, 8,60 mmol), diclorometano anhidro (40 ml) y diisopropiletilamina (7,0 ml, 40 mmol). Después de que el intermedio 8 estaba en solución, se añadió hexafluorofosfato de bromo-trispirolidino-fosfonio (6,80 g, 14,3 mmol), inmediatamente seguido de diisopropiletilamina adicional (7,0 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y seguidamente se inactivó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se volvió a lavar con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gradiente por etapas de 0-60%, acetato de etilo/hexanos) proporcionando el producto (4,80 g, 74%) en forma de una espuma amarilla. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,88 (d ancho, J = 17,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,04-3,84 (m, 2H), 3,52 (s ancho, 1H), 3,12 (t ancho, J = 5,6 Hz, 1H), 2,32-2,06 (m, 3H), 1,98-1,70 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,92-0,82 (m, 6h). LC-MS para C₂₃H₃₂F₃N₃O₃ calculado 455,24, encontrado [M+H]⁺ 456,2.

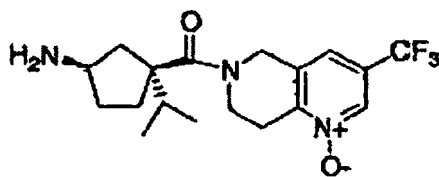
Etapas B



El producto de la etapa B, intermedio 19 (1,2 g, 2,6 mmol) se disolvió con HCl 4 N en dioxano (50 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó bajo vacío proporcionando el producto (904 mg, 97%) en forma de un polvo blanco. LC-MS calculado para C₁₈H₂₄F₃N₃O es 355,20, encontrado [M+H]⁺ 356,2.

Intermedio 20

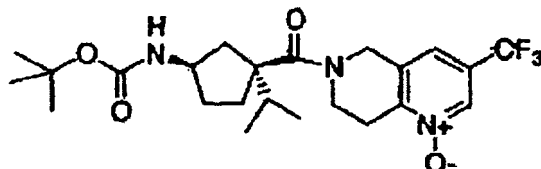
5



10

Etapa A

15



20

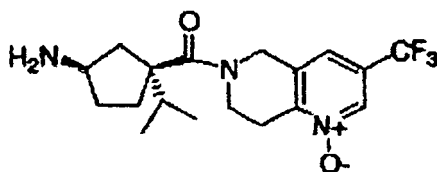
25

A una solución del producto descrito en la etapa A, intermedio 19 (2,0 g, 4,4 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (2,11 g, 8,83 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y mientras se agitaba vigorosamente, se añadió hidróxido de calcio sólido por partes (aproximadamente 6 g). La suspensión se agitó durante 30 minutos adicionales, seguidamente se filtró a través de celite para separar todos los sólidos. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó por MPLC (elución gradiente 40-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionando 1,32 g (64%) del compuesto deseado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,8-8 (d ancho, J = 17,2 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,05-3,84 (m, 2H), 3,12 (s ancho, 1H), 2,34-2,06 (m, 3H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,90-0,85 (m, 6H), LC-MS para C₂₃H₃₂F₃N₃O₅ calculado 471,20, encontrado [M+H]⁺ 472,2.

30

Etapa B

35



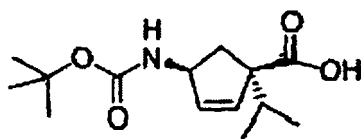
40

45

El producto de la etapa B, intermedio 20 (1,32 g, 2,82 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (50 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó bajo vacío proporcionando el producto (1,10 g, 98%) en forma de un polvo blanco. LC-MS para C₁₈H₂₄N₃O₂ calculado 371,20, encontrado [M+H]⁺ 372,2.

Intermedio 21

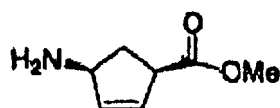
50



55

Etapa A

60

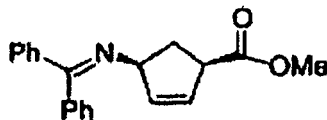


65

Se introdujo lentamente cloruro de tionilo (20,1 ml, 275 mmol) en 175 ml de metanol y la solución resultante se dejó agitar durante 10 minutos. A esta solución se añadió (1R, 4S)-4-amino-ciclopent-2-eno (10 g, 79 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la solución se evaporó a vacío proporcionando el producto en bruto (13,95 g, 99%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B

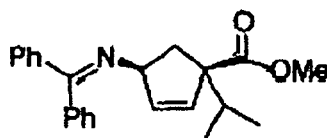
5



10 A una suspensión del intermedio de la etapa A (13,9 g, 78,8 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió benzofenona-imina (13,5 g, 78,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó, dejando atrás un aceite amarillo que se trituró con éter (100 ml), se filtró y se evaporó. Esta operación se repitió dos veces para asegurar que el producto estaba exento de impurezas de cloruro de amonio. El aceite resultante se secó a fondo bajo alto vacío proporcionando el compuesto del título (18,03 g, >100%) y no requirió ninguna purificación adicional. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,97 (ddd, $J = 2,1, 4,1, 5,7$ Hz, 1H), 5,78 (ddd, $J = 2,3, 4,8, 5,5$ Hz, 1H), 4,52 (ddd ancho, $J = 2,1, 5,3, 7,3$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3:52 (ddd, $J = 2,2, 5,95, 8,4$ Hz, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H).

20 Etapa C

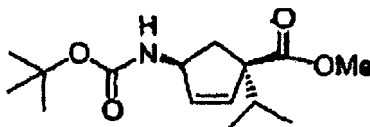
25



30 En un matraz de fondo redondeado de 500 ml secado a la llama se introdujeron 100 ml de tetrahidrofurano seco y seguidamente se ajustó bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C usando un baño de acetona/hielo seco. Se añadió diisopropilamina (2,74 ml, 19,5 mmol) al disolvente enfriado a través de una jeringuilla. Seguidamente se añadió lentamente a la solución n-butil-litio 2,5 M en hexanos (7,80 ml, 19,50 mmol). Después de 5 minutos de agitación, el producto descrito en la etapa B, intermedio 21 (5,0 g, 16 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota a través de una jeringuilla y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 h. Seguidamente se añadió gota a gota 2-yodopropano (2,26 ml, 22,8 mmol) a través de una jeringuilla y la mezcla resultante se agitó durante una noche, permitiendo que se calentara lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ calculado 347,19, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,2.

Etapa D

45



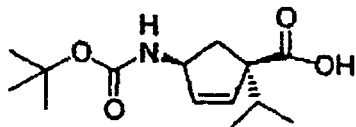
50

55 A una solución del producto de la etapa C, intermedio 21 (16,25 mmol, suponiendo una conversión de 100%) en 100 ml de tetrahidrofurano se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se concentró a vacío para separar el tetrahidrofurano y la capa acuosa se diluyó seguidamente con diclorometano (300 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 10 mediante la adición lenta de hidróxido de sodio 5 N con agitación vigorosa. La capa orgánica se separó usando un embudo separador y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Al filtrado se añadió diisopropilamina (2,83 ml, 16,25 mmol) y bicarbonato de di-terc-butilo (4,26 g, 19,5 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N, seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. Una purificación por MPLC (eluyente gradiente: 0-25% de acetato de etilo/hexano) proporcionó 1,58 g, (34%) del isómero cis (R,S) deseado y 1,37 g (30%) del isómero trans (S,S) no deseado.

65

Etapa E

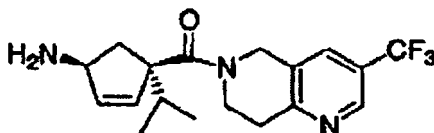
5



10 A una mezcla del producto cis (R,S) deseado descrito en la etapa D, intermedio 21 (1,51 g, 5,33 mmol) en una solución 1:1:1 de tetrahidrofurano/metanol/agua (60 ml) se añadió LiOH sólido (1,12 g, 26,7 mmol) y la solución resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 18 h. Seguidamente la mezcla se dejó en reposo para enfriar hasta temperatura ambiente y seguidamente se concentró para separar el disolvente orgánico. La capa acuosa se acidificó mediante la adición lenta de ácido clorhídrico 6 N para ajustar el pH a 4 o 5. La capa acuosa ácida se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida proporcionando intermedio 21 (1,30 g, 91%) en forma de un aceite amarillo. Después de dos semanas en reposo a temperatura ambiente, el material solidificó.

Intermedio 22

20

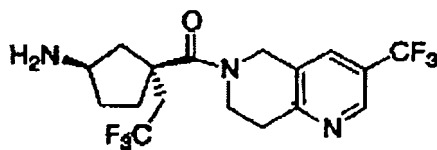


25

Este intermedio se preparó de una forma análoga al intermedio 19, con la excepción de que el intermedio 11 se sustituyó con intermedio 21. LC-MS para $C_{18}H_{22}F_3N_3O$ calculado 353,17, encontrado $[M+H]^+$ 354,2.

Intermedio 23

30

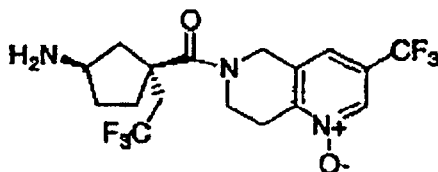


35

40 Este intermedio se preparó de una forma análoga al intermedio 19, con la excepción de que se sustituyó el intermedio 11 con intermedio 12. LC-MS para $C_{17}H_{19}F_6N_3O$ calculado 395,17, encontrado $[M+H]^+$ 396,2.

Intermedio 24

45

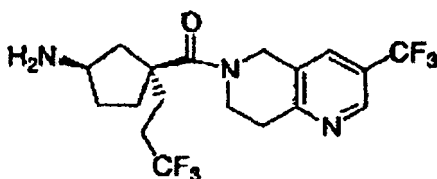


50

Este intermedio se preparó de una forma análoga al intermedio 20, con la excepción de que el intermedio 11 se sustituyó con intermedio 12. LC-MS para $C_{17}H_{19}F_6N_3O_2$ calculado 411,17, encontrado $[M+H]^+$ 412,2.

Intermedio 25

55



60

65 Este intermedio se preparó de una forma análoga al intermedio 19, con la excepción de que el intermedio 11 se sustituyó con intermedio 13. LC-MS para $C_{18}H_{21}F_6N_3O$ calculado 409,17, encontrado $[M+H]^+$ 410,2.

ES 2 306 867 T3

Intermedio 26

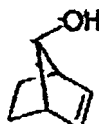
5



10

Etapa A

15



20 A una solución agitada de bromuro de fenil-magnesio (solución 3 M en éter, 680 ml, 2 moles) en etil-éter (500 ml) se añadió exo-epoxinorbornano (150 g, 1,36 moles) en etil-éter (250 ml) lentamente. Después de una exotermia inicial, la reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después de lo cual se enfrió en un baño con hielo y se inactivó con agua (25 ml). La solución resultante se diluyó con etil-éter y se lavó con HCl 3 N acuoso dos veces. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con etil-éter dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida (100 mm de Hg, 30°C) proporcionando 230 g de un aceite naranja en bruto. Este material se sometió a cromatografía rápida (gel de sílice, 40% de etil-éter/hexanos) proporcionando 67 g de producto puro (45%) ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,06 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 1H), 2,75 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 1,86 (s ancho, 2H), 1,71-1,68 (m, 2H).

Etapa B

35



40 A una solución enfriada (-78°C) de cloruro de oxalilo (83 g, 660 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadió DMSO (78 ml, 1,1 mol) en diclorometano (200 ml) rápidamente pero manteniendo la temperatura por debajo de -50°C. A esta solución se añadió inmediatamente el producto de la etapa A (67 g, 610 mmol) en diclorometano (600 ml) rápidamente pero manteniendo la temperatura por debajo de -50°C. Después de agitar durante 15 minutos adicionales a -78°C, esta solución se trató con trietilamina (310 ml, 2,1 moles) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en una solución 3:1 de etil-éter y éter de petróleo y se lavó tres veces con HCl 1 N acuoso y seguidamente con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se cromatografió rápidamente (columna corta-gel de sílice, 15% de etil-éter/hexanos) y se concentró bajo presión reducida. Se consiguió una purificación final mediante destilación (recogiendo de 60°C a 70°C fracciones a 30 mm de Hg) proporcionando 18,5 g del producto puro en forma de un líquido incoloro (28%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,53 (s ancho, 2H), 2,82 (s ancho, 2H), 1,97 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,21 (dd, J = 4,5, 6,5 Hz, 2H).

50

Etapa C

55

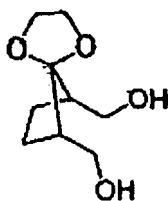


60

65 El producto de la etapa B (17,5 g, 163 mmol) se combinó con ácido p-toluenosulfónico (4,9 g, 26 mmol) y etilenglicol (13,1 ml, 243 mmol) en benceno (200 ml) y se calentó a reflujo. Después de 5 h, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche después de lo cual se repartió entre etil-éter y NaHO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 10% de etil-éter/hexanos) proporcionando 19,0 g de un aceite incoloro (83%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,18 (s ancho, 2H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,53 (s ancho, 2H), 1,92 (d J = 7,5 Hz, 2H), 0,97 (dd, J = 3,5, 10,5 Hz, 2H).

Etapa D

5



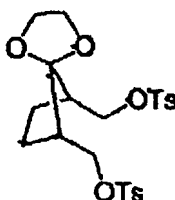
10

Una solución del producto de la etapa C (2,0 g, 13 mmol) en una mezcla de metanol (30 ml) y diclorometano (24 ml) se enfrió a -78°C y se trató con gas ozono (7,5 psi, 0,52 bares, 2 l/min) hasta que apareció un tinte azul en la solución. En este momento, la reacción se purgó con gas nitrógeno para separar el ozono en exceso y se añadió borohidruro de sodio (600 mg, 16 mmol) a la reacción. La reacción se dejó calentar a 0°C en un baño de hielo antes de que se añadiera acetona para inactivar el agente reductor en exceso. La solución resultante se concentró bajo presión reducida y el producto se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo) proporcionando 1,9 g de un aceite incoloro, que tras enfriar a 20°C , se convirtió en un sólido incoloro (78%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4,02 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 2,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

20

Etapa E

25



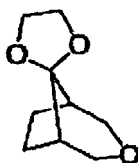
30

A una solución enfriada (-15°C) del producto de la etapa D (1,26 g, 6,71 mmol) en tetrahidrofurano (21 ml) se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 2,8 ml, 7,0 mmol). Después de que la reacción se agitara durante 30 minutos a -15°C , se añadió gota a gota cloruro de tosilo (1,28 g, 6,71 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos adicionales antes de ser concentrada bajo presión reducida. El producto de mono-tosilato se separó en pequeñas cantidades del material de partida y el producto de di-tosilación mediante cromatografía líquida a presión media (gel de sílice, 40-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionando 900 mg de un aceite incoloro (39%) que se usó directamente en la siguiente etapa.

40

Etapa F

45



50

El producto de la etapa E (707 mg, 2,07 mmol) se combinó con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 250 mg) en tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se inactivó con cloruro de hidrógeno (solución 2 N en etil-éter, 4 ml) y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 20% de etil-éter/hexano) proporcionando 320 mg de producto (91%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3,97 (m, 4H), 3,93 (d, $J = 10:5$ Hz, 2H), 3,57 (dd, $J = 2,5, 11,9$ Hz, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,75 (m, 4H).

55

Etapa G

60

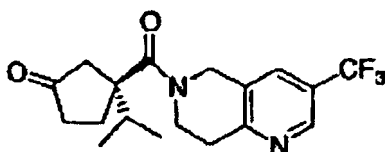


65

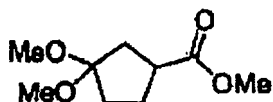
ES 2 306 867 T3

El producto de la etapa F (250 mg, 1,47 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml) y HCl al 5% acuoso (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se diluyó con etil-éter, se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 30% de etil-éter/hexanos) proporcionando 51 mg de un líquido volátil (28%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,99 (dd, $J = 2,5, 11,0$ Hz, 2H), 3,87 (d, $J = 11$ Hz, 2H), 2,28 (s ancho, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

Intermedio 27

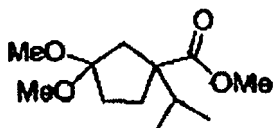


Etapa A



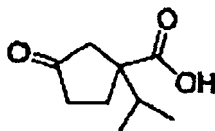
Una solución de 3-oxociclopentano-carboxilato de metilo (20 g, 160 mmol) y ortoformiato de trimetilo (85 ml, 780 mmol) en metanol se trató con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (3 g, 15,6 mmol) y la solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo seguidamente se disolvió en éter (600 ml). La solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 ml), agua (150 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó como anteriormente. Una purificación mediante columna rápida (eluyente: 25% de éter/pentano) proporcionó 21,52 g (73%) del producto deseado en forma de un aceite transparente. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,68 (s, 3H), 3,21 (d, $J = 9,9$ Hz, 6H), 2,89 (p, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 2,02-1,80 (m, 4H).

Etapa B



En un matraz de fondo redondeado de 500 ml secado a la llama se introdujeron 150 ml de tetrahidrofurano seco y seguidamente se ajustó bajo nitrógeno y se enfrió a $-78^\circ C$ usando un baño de acetona/hielo seco. Se añadió diisopropilamina (19,2 ml, 137 mmol) al disolvente enfriado mediante una jeringuilla. Se añadió lentamente a la solución n-butil-litio 2,5 M en hexanos (55 ml, 140 mmol). Después de 5 minutos de agitación, se añadió gota a gota a través de una jeringuilla el metil-cetal descrito en la etapa A, intermedio 3 (21,52 g, 114,4 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano y la mezcla resultante se agitó a $-78^\circ C$ durante 2 h. Seguidamente se añadió gota a gota a través de una jeringuilla 2-yodopropano (34,3 ml, 343 mmol) y la mezcla resultantes se agitó durante una noche permitiendo que se calentara lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución de ácido cítrico al 10% y las fases orgánicas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 150 ml) y todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante una columna rápida usando un eluyente de 20% de éter/pentano proporcionando 16,74 g (64%) del producto deseado. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,69 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 20,5$ Hz, 6H), 2,57 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,90 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 0,89 (dd, $J = 11,9$ Hz, 6,8 Hz, 6H).

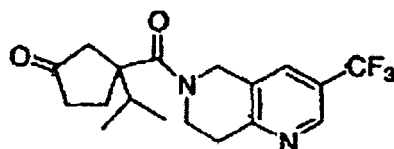
Etapa C



ES 2 306 867 T3

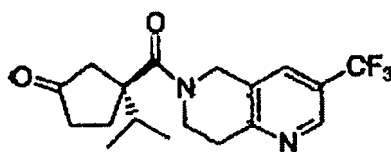
Una solución del éster de la etapa B, intermedio 3 (16,74 g, 72,7 mmol) en etanol (30 ml) se trató con NaOH acuoso 5M (55 ml) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 3 días. Seguidamente la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El disolvente orgánico se evaporó bajo presión reducida y la capa acuosa seguidamente se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío produciendo el ácido 3-oxociclopentano-carboxílico en bruto (11,07 g, 90%) en forma de un aceite amarillo. No se intentó una purificación debido a la polaridad de los compuestos y a la falta de un cromóforo. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2,70 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,14 (dd, j = 18,1, 1,0 Hz, 1H), 2,06 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,98 (m, 1H), 0,98 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 6H).

Etapa D



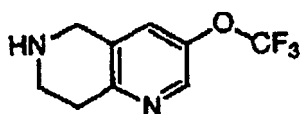
A una solución del ácido de la etapa C (540 mg, 3,20 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,834 ml, 9,60 mmol) seguido de 2 gotas de N,N-dimetilformamida. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos y seguidamente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió a través de una jeringuilla a una solución preparada de intermedio 2 (880 mg, 3,20 mmol) y trietilamina (0,820 ml, 6,50 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y seguidamente se inactivó con agua (25 ml). Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por MPLC usando un eluyente gradiente por etapas de 0-70% de acetato de etilo/hexanos proporcionando el intermedio 2 (720 mg, 64%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3).

Etapa E

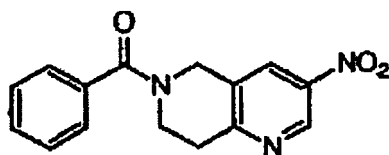


La resolución del producto de la etapa D, intermedio 27, se realizó mediante separación quiral usando una HPLC equipada con una columna ChiralPak AD preparativa. La separación se realizó inyectando 100 mg/tanda y usando un eluyente de 25% de isopropanol y 75% de heptano con un caudal de 9 ml/minuto.

Intermedio 28



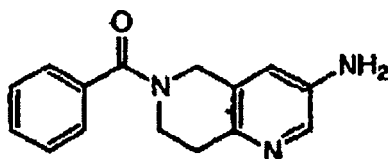
Etapa A



A una solución de la piridona de la etapa A, intermedio 10 (7,50 g, 37,6 mmol) en 200 ml de metanol 2 M/amoniaco se añadió 1-benzoil-4-piperidona (8,42 g, 41,4 mmol) y la mezcla se calentó a 460°C durante 18 h. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se sometió a cromatografía, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (50-70%). Se recogieron 10,2 g (96%) del producto del título. LC-MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 283,10, encontrado 284,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

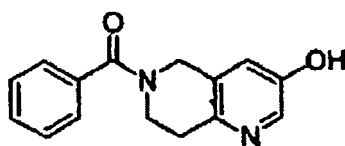
ES 2 306 867 T3

Etapa B



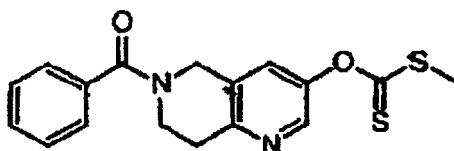
Una mezcla del producto de la etapa A (10,2 g, 36,0 mmol) y Pd (C (1,1 g) en metanol (400 ml) se agitó durante una noche bajo una atmósfera de hidrógeno y seguidamente se filtró a través de celite. Una purificación mediante cromatografía de columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) y metanol (5%) proporcionó 6,53 g (7,2%) del producto del título. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,46 (b, 6H), 6,83 (b, 2H), 4,84-4,44 (b, 2H), 3,72-3,67 (b, 2H), 3,09-2,94 (b, 2H), LC-MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ calculado 253,12, encontrado 254,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C



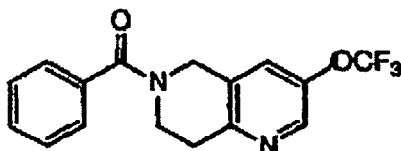
Una mezcla de la amina de la etapa B (6,50 g, 25,6 mmol) y 30 ml de ácido sulfúrico al 20% a 0°C se trató con una solución de nitrito de sodio (1,86 g, 28,2 mmol) en agua (15 ml) a través de una jeringuilla. Después de agitar vigorosamente a 0°C durante 25 minutos, se añadió un cristal pequeño de urea. La mezcla rojo oscuro resultante se añadió lentamente a través de una cánula a 150 ml de ácido sulfúrico al 20% a 90°C . El matraz se retiró del baño de aceite inmediatamente después de completar la adición (10 min) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 7 con carbonato de potasio y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. Una purificación por cromatografía de columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) y 4% de metanol proporcionó 4,68 g (72%) del producto del título. LC-MS para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ calculado 254,11, encontrado 255,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La capa acuosa contenía la amina desprotegida.

Etapa D



Un matraz de fondo redondeado de tres bocas, secado a la llama, que contenía una suspensión de 0,71 g (18 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) y N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) bajo N_2 se agitó durante 10 minutos. Seguidamente se añadió lentamente a través de una cánula el producto de la etapa C (3,0 g, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) y la mezcla marrón cremosa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y seguidamente a 50°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió lentamente disulfuro de carbono (3,5 ml, 59 mmol) y la mezcla marrón oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Seguidamente se añadió lentamente yodometano (3,07 ml, 47,2 mmol) a través de una jeringuilla y después de agitar durante 30 min, la reacción se inactivó con agua. La suspensión se diluyó con acetato de etilo, se extrajo y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El aceite marrón resultante se cromatografió eluyendo con hexanos/acetato de etilo (40-60%) proporcionando 3,52 g (87%) del producto del título. LC-MS para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ calculado 344,07, encontrado 345,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

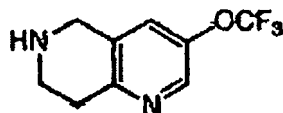
Etapa E



ES 2 306 867 T3

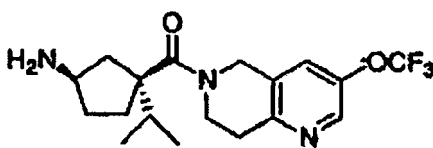
Un matraz de fondo redondeado de 500 ml con tres bocas, secado a la llama, que contenía una suspensión de 13,8 g (45,9 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantohína en diclorometano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y seguidamente se enfrió a -78°C . Seguidamente se añadieron 100 g (80 eq) de solución de fluoruro de hidrógeno/piridina (70%) a través de una jeringuilla y la solución transparente resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. Seguidamente se añadieron 3,5 g (10,2 mmol) del producto de la etapa C en diclorometano (60 ml) a través de una cánula y la mezcla amarilla cremosa resultante se agitó a -5°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con éter a -5°C y se inactivó con una solución fría de bicarbonato de sodio y bisulfato de sodio hasta que desapareció el color rojo. El pH se ajustó a 7-8 con NaOH 5,0 N y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. Una cromatografía rápida, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (40-50%) proporcionó 2,47 g (75%) del producto del título. LC-MS para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ calculado 322,09, encontrado 323,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa F

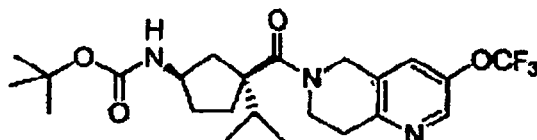


Una solución del producto de la etapa E (2,45 g, 7,60 mmol) en 20 ml de HCl concentrado se agitó a 75°C durante 18 h y se concentró. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (200 ml) y se agitó con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (2,0 g) durante 30 min. El precipitado blanco se filtró a través de celite y el filtrado se concentró proporcionando 1,52 g (92%) del producto, intermedio 28. ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,25-3,22 (t, 2H), 2,97-2,95 (t, 2H). LC-MS para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ calculado 218,07, encontrado 219,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 29

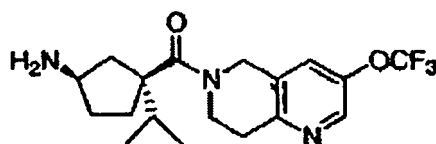


Etapa A



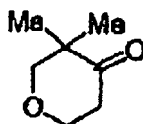
Se siguió el procedimiento descrito en la etapa A, intermedio 19, pero usando intermedio 28 en lugar de intermedio 8. LC-MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ calculado 471,23, encontrado 372,25 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^-$.

Etapa B



Una solución del producto de la etapa A en acetato de etilo a 0°C se trató con una solución saturada de HCl en acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío proporcionando una espuma blanca intermedio 29. LC-MS para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ calculado 371,18, encontrado 372,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

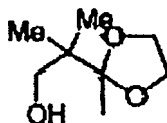
Intermedio 30



ES 2 306 867 T3

Etapa A

5

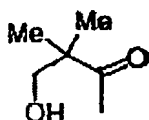


10 Una mezcla de 2,2-dimetil-metilacetoacetato de etilo (3,0 g, 21 mmol), etilenglicol (3,8 g, 62 mmol), ácido canfor sulfónico (50 mg) y benceno (50 ml) se llevó a reflujo en un aparato Dean-Stark, con separación continua de agua. Después de asegurar la compleción de la reacción (mediante TLC) se diluyó con agua y se extrajo con éter (100 ml). La capa de éter se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro) y se concentró proporcionando el compuesto deseado (4,1 g). Este se recogió en éter (50 ml) y se añadió lentamente a hidruro de litio-aluminio (1,2 g, 32 mmol) a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Seguidamente la mezcla de reacción se inactivó secuencialmente con agua (1,5 ml), NaOH al 15% (1,5 ml) y agua (4,5 ml). La mezcla heterogénea resultante se agitó vigorosamente y se filtró. Una evaporación del filtrado seguida de cromatografía de columna rápida eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1) proporcionó 2,2 g del compuesto del título.

20

Etapa B

25

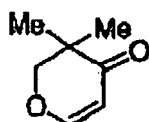


30 A una suspensión en agitación de sílice (12 g, malla 230-400) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió una solución acuosa al 10% de ácido oxálico seguida del producto de la etapa A (2,0 g, 13 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Tras completarse la reacción, se añadió NaHCO₃ (1,0 g). La reacción se agitó durante 10 min y seguidamente se filtró. El filtrado se evaporó proporcionando 1,5 g del compuesto del título, que no requirió ninguna purificación.

35

Etapa C

40

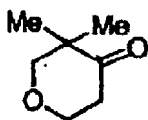


45 A una solución previamente mezclada de ortoformiato de trietilo (1,3 g, 8,6 mmol), cloruro de estaño (IV) (8,6 ml de solución 1,0 M en diclorometano, 8,6 mmol) a -40°C se añadió la cetona de la etapa B (0,5 g, 4,3 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a -5°C durante 1,5 h antes de ser inactivada con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter (2 x 50 ml). La capa de éter se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio anhidro), se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna rápida. Una elución con hexanos/éter (9:1) proporcionó el compuesto del título (0,23 g, 43%).

50

Etapa D

55



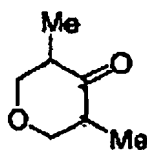
60 El intermedio de la etapa C (0,23 g) en hexanos (5 ml) y Pd/C (5%, 10 mg) se hidrogenó a temperatura ambiente usando un balón relleno de hidrógeno hasta que una TLC indicó la compleción de la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó cuidadosamente (producto volátil) produciendo las mezclas del intermedio 30 deseado y el producto de la reducción. La recuperación del intermedio 30 se facilitó adicionalmente mediante una oxidación posterior de la mezcla de TPAP/NMNO/diclorometano, que después de 1,5 h se filtró produciendo 221 mg del compuesto del título que no requirió ninguna purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,98 (t, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,56 (1H), 1,15 (s, 6H).

65

ES 2 306 867 T3

Intermedio 31

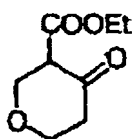
5



10 El seguimiento de las etapas A-D proporcionadas para la preparación del intermedio 30 partiendo de 2,4-dimetil-3-oxobutirato de metilo proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,22 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

15 Intermedio 32

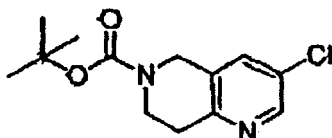
20



25 Preparado según la publicación J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4285, con la excepción de que la reacción se realizó sobre el éster etílico.

30 Intermedio 33

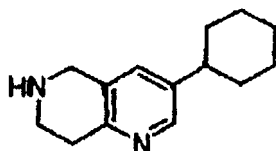
35



40 A una solución de 4-oxo-1-piperidinocarboxilato de t-butilo (5,0 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -10°C se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (25 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) y la solución resultante se agitó durante 1 h mientras la temperatura se elevaba hasta 0°C. Se añadió de una vez hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetinio (11,5 g, 37,6 mmol) y se continuó la agitación durante 20 min adicionales a 0°C y seguidamente a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetato de amonio (4,83 g, 63,0 mmol) a lo anterior y la mezcla marrón rojiza resultante se agitó durante 4 h a 60°C. La mezcla de reacción se agitó y se extrajo con éter (2 x 1,00 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Una cromatografía rápida eluyendo con hexanos/acetato de etilo (10-20%) proporcionó 3,97 g (60%) del producto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

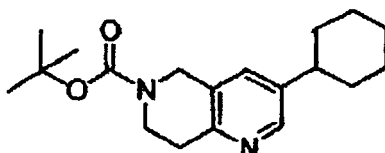
50 Intermedio 34

55



60 Etapa A

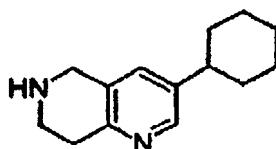
65



ES 2 306 867 T3

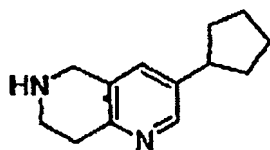
Un matraz de fondo redondeado de 3 bocas, secado a la llama, que contenía intermedio 33 (500 mg, 1,86 mmol), acetilacetato de hierro (III) (0,032 g, 0,090 mmol) y 10 ml de tetrahidrofurano/N-metil-2-pirrolidona (9:1) a 0°C se trató con 2,21 ml (1,0 M) de bromuro de ciclohexil-magnesio. El color naranja/rojo desapareció inmediatamente y la mezcla marrón oscura resultante se agitó durante el fin de semana. La reacción se inactivó con hidróxido de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter. Una cromatografía rápida eluyendo con hexanos/acetato de etilo (15%) proporcionó 0,295 g del producto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 8,29 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,78-3,74 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,52 (b, 1H), 1,88-1,86 (b, 2H), 1,79-1,77 (b, 1H), 1,51-1,49 (b, 13H), 1,45-1,40 (t, 2H), 1,3-1,28 (b, 1H), LC-MS para C₁₉H₂₈N₂O₂ calculado 316,22, encontrado 317,15 [M+H]⁺.

Etapa B

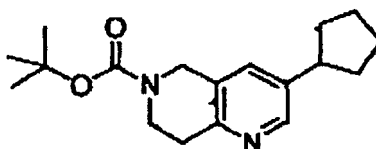


Una solución del producto de la etapa A en acetato de etilo a 0°C se trató con una solución saturada de HCl en acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío proporcionando una espuma blanca, intermedio 34. LC-MS para C₁₄H₂₀N₃ calculado 216,32, encontrado 217,32 [M+H]⁺.

Intermedio 35

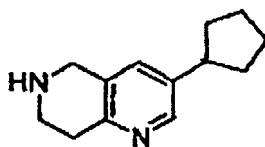


Etapa A



Partiendo del intermedio 33 (0,8 g, 3 mmol) y bromuro de ciclopentil-magnesio (1,5 ml, solución 2 M en éter) usando un procedimiento análogo al intermedio 34, etapa A, produjo 0,245 g del compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,75 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,51-1,58 (m, 11H), 1,51 (s, 9H).

Etapa B

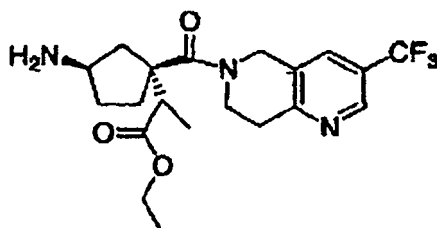


Una solución del producto de la etapa A en acetato de etilo a 0°C se trató con una solución saturada de HCl en acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío proporcionando 0,230 g de intermedio 35. LC-MS para C₁₃H₁₈N₃ calculado 202,15, encontrado 203,4 [M+H]⁺.

ES 2 306 867 T3

Intermedio 36

5



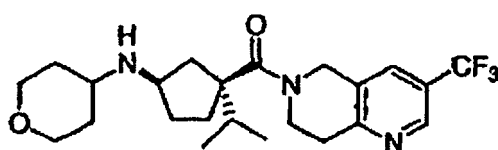
10

Este intermedio se sintetizó en una serie de etapas análogas a las descritas para el intermedio 16, con la excepción de que en la etapa A el acetaldehído se sustituyó con 2-bromopropionato de etilo.

15

Ejemplo 1

20



25

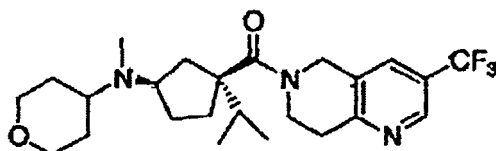
Una solución de intermedio 19 (890 mg, 2,08 mmol), tetrahidro-4h-piran-4-ona (320 mg, 3,13 mmol), diisopropilammina (1,10 ml, 6,24 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 500 mg) en diclorometano (50 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (2,20 mg, 10,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se diluyó con 25 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo el Ejemplo 1 (915 mg, 86,0%). LC-MS para $C_{23}H_{31}F_3N_3O_2$ calculado 439,24, encontrado $[M+H]^+$ 440,2.

30

35

Ejemplo 2

40



45

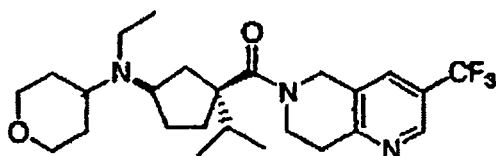
A una solución del Producto descrito en el Ejemplo 1 (136 mg, 0,265 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (100 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió formalina (0,2 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Esta mezcla se trató seguidamente con triacetoxiborohidruro de sodio (280 mg, 1,33 mmol) y se agitó 15 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se diluyó con 10 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo el Ejemplo 5 (80 mg, 57,6%). LC-MS para $C_{24}H_{35}F_3N_3O_2$ calculado 453,26, encontrado $[M+H]^+$ 454,3.

50

55

Ejemplo 3

60

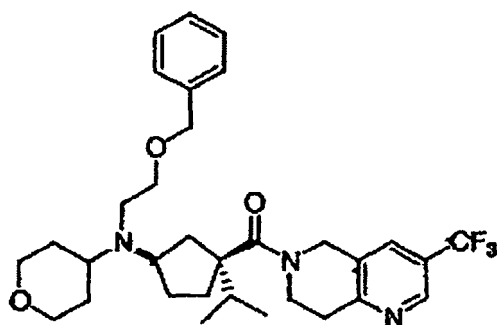


65

El Ejemplo 3 se preparó como se detalló en el Ejemplo 2 usando acetaldehído en lugar de formaldehído. LC-MS para $C_{25}H_{37}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ calculado 468,28, encontrado 468,25.

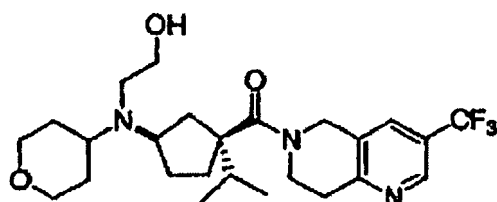
ES 2 306 867 T3

Ejemplo 4



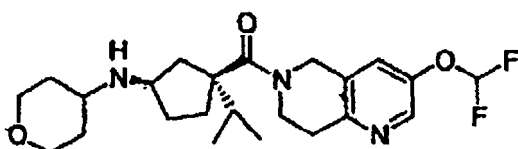
El ejemplo 4 se preparó como se detalló en el Ejemplo 2 usando benciloxiacetaldehído en lugar de formaldehído. LC-MS para $C_{32}H_{43}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ calculado 574,32, encontrado 574,35.

Ejemplo 5

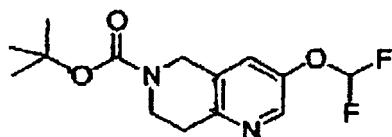


Una mezcla de Ejemplo 4 (43 mg, 0,075 mmol), 10% Pd/C (10 mg) y etanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante 18 h antes de ser filtrada y concentrada hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo el Ejemplo 5 (13,3 mg, 36,9%). LC-MS para $C_{25}H_{37}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ calculado 484,27, encontrado 484,3.

Ejemplo 6



Etapa A

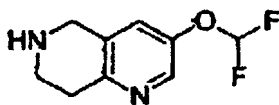


En el intermedio 10 (0,25 g, 1 mmol) y K_2CO_3 (0,5 g, 3,6 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5,0 ml) a 75°C se hizo burbujear $CHClF_2$ a través del recipiente de la reacción unido a un separador en frío (a -78°C) durante 20 min. La mezcla se agitó durante 2 h adicionales a 75°C seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa de disolvente se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante cromatografía de columna rápida (eluyente: 95% de hexanos/acetato de etilo) proporcionando 0,06 g (20%) del producto del título. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 72,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,77 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

ES 2 306 867 T3

Etapa B

5



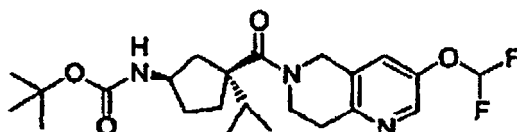
10

A una solución del intermedio de la etapa A (0,06 g) en acetato de etilo (1,0 ml) se añadió una solución de HCl en acetato de etilo. La solución resultante se agitó durante 30 min. Los componentes volátiles se separaron bajo vacío proporcionando el producto deseado (0,54 g) en forma de la sal de HCl. LC-MS para $C_9H_{19}F_2N_2O$ calculado 219, encontrado $[M+H]^+$ 201,05.

15

Etapa C

20



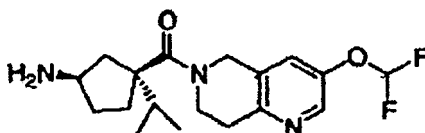
25

Una mezcla de intermedio 11 (107 mg, 0,400 mmol) el intermedio de la etapa B, Ejemplo 6 (0,53 g, 0,27 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2 mg) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (0,247 g, 0,53 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se trató con diisopropietilamina (0,27 ml, 1,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$ anhidro) y se concentró a vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante TLC preparativa (eluyente: hexanos/acetato de etilo (1:1)) proporcionando 65,5 mg (55%) del producto del título. LC-MS para $C_{23}H_{23}F_2N_3O_4$ calculado 453,25, encontrado $[M+H]^+$ 454,2.

30

Etapa D

35



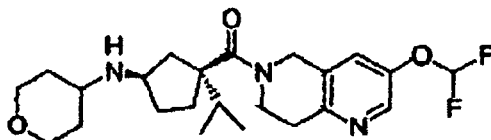
40

A una solución del intermedio de la etapa D (0,065 g) en acetato de etilo (2,0 ml) se añadió una solución de HCl en acetato de etilo. La solución resultante se agitó durante 30 min. La separación de los componentes volátiles bajo presión reducida proporcionó el producto deseado (0,06 g) en forma de la sal de HCl. LC-MS para $C_{18}H_{25}F_2N_2O_2$ calculado 353,20, encontrado $[M+H]^+$ 354,2.

45

Etapa E

50



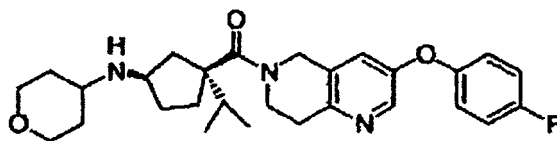
55

Una solución del intermedio de la etapa D (0,025 g, 0,070 mmol) en diclorometano (2,5 ml) y didisopropiletilamina (0,042 ml) se trató con tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,035 g, 0,35 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. Después de agitar la mezcla durante 45 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,074 g, 0,35 mmol). Después de 18 h la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Una purificación por HPLC de fase inversa del producto en bruto proporcionó el producto del Título, que se transformó posteriormente en la sal de HCl (0,018 g). LC-MS para $C_{23}H_{33}F_2N_3O_3$ calculado 437,26, encontrado $[M+H]^+$ 438,25.

65

Ejemplo 7

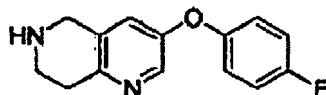
5



10

Etapa A

15

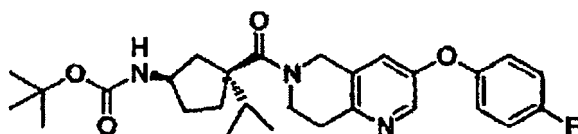


20 A una solución de intermedio 10 (0,098 g, 0,40 mmol) en diclorometano (4,0 ml) se añadió ácido p-fluorofenilborónico (0,112 g, 0,800 mmol), acetato de cobre (II) (160 mg, 0,800 mmol), trietilamina (0,054 ml, 2,0 mmol) y tamicos moleculares de 4 Å (500 mg). La mezcla resultante se agitó 48 h y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por TLC preparativa (eluyente: 1:1 de hexanos/acetato de etilo) proporcionando 0,05 g del intermedio de M-Boc. Este intermedio se transformó posteriormente en el compuesto del título mediante tratamiento con ácido sulfúrico al 20% proporcionando 0,094 g del producto. LC-MS para $C_{14}H_{13}FNO_2$ calculado 244,11, encontrado $[M+H]^+$ 245,15.

25

Etapa B

30



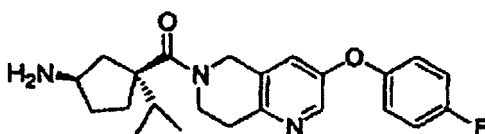
35

40 Una mezcla de intermedio 11 (0,11 g, 0,41 mmol), el intermedio de la etapa A, Ejemplo 7 (0,09 g, 0,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2 mg) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (0,233 g, 0,5 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se trató con diisopropietilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$ anhidro) y se evaporó a vacío. Se llevó a cabo una purificación por TLC preparativa (eluyente: hexanos/acetato de etilo (1:1)) proporcionando 14,7 mg (32%) del producto del título. LC-MS para $C_{28}H_{36}FN_3O_4$ calculado 497,28, encontrado $[M+H]^+$ 498,4.

45

Etapa C

50

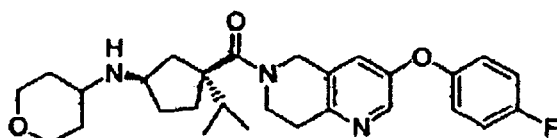


55 A una solución del intermedio de la etapa B, Ejemplo 7 (0,014 g) en acetato de etilo (1,0 ml) se añadió una solución de HCl en acetato de etilo. La solución resultante se agitó durante 30 min. La separación de los componentes volátiles bajo presión reducida proporcionó el producto deseado (0,13 g) en forma de la sal de HCl. LC-MS para $C_{23}H_{28}FN_3O_2$ calculado 397,22, encontrado $[M+H]^+$ 398,4.

60

Etapa D

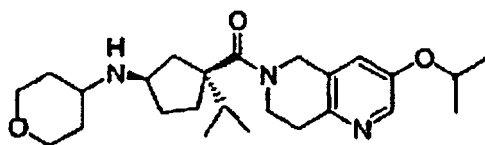
65



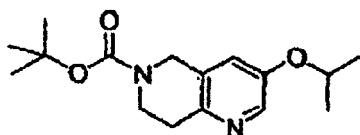
ES 2 306 867 T3

Una solución del intermedio de la etapa C, Ejemplo 7 (0,013 g, 0,070 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y diisopropilamina (0,042 ml) se trató con tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,035 g, 0,35 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. Después de agitar la mezcla durante 45 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,074 g, 0,35 mmol). Después de 18 h, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. Una purificación por HPLC de fase inversa del producto en bruto proporcionó el producto del título que se transformó posteriormente en la sal de HCl (0,007 g). LC-MS para $C_{28}H_{36}FN_3O_3$ calculado 481,28, encontrado $[M+H]^+$ 482,2.

Ejemplo 8

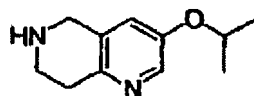


Etapa A



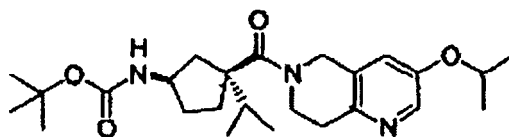
A una solución de intermedio 10 (100 mg, 0,40 mmol) en hexametilfosforamida (3,0 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de hidróxido de sodio (32 mg, 0,80 mmol) en agua (0,5 ml). Después de agitar durante 5 min, se añadió a la mezcla yodopropano (0,079 ml, 0,80 mmol) y la mezcla marrón rojiza resultante se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Una cromatografía de columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20-30%) proporcionó 0,075 g (70%) del producto del título. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,54 (m, J = 2,4 Hz, 1H), 3,74 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,36 (d, J = 2,4 Hz, 6H).

Etapa B



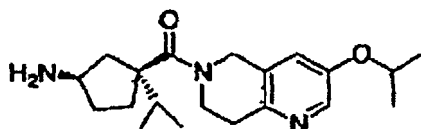
Al intermedio de la etapa A, Ejemplo 8 (75 mg, 0,28 mmol) se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (2,0 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Una evaporación de los componentes volátiles a vacío proporcionó 0,070 g del compuesto del título. LC-MS para $C_{11}H_{16}N_2O$ calculado 192,13, encontrado $[M+H]^+$ 193,1.

Etapa C



Partiendo del intermedio preparado en la etapa B, Ejemplo 8 (0,070 g, 0,26 mmol) e intermedio 11 (80 mg, 0,31 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en la etapa C Ejemplo 3, Proporcionó 0,087 g del compuesto del título. LC-MS para $C_{25}H_{39}N_3O_4$ calculado 445,29, encontrado $[M+H]^+$ 446,3.

Etapa D



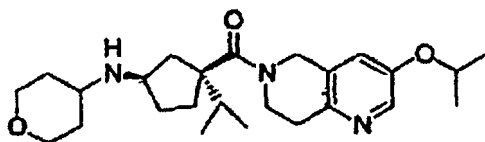
ES 2 306 867 T3

A una solución del producto descrito en la etapa C, Ejemplo 8 (0,087 g) en acetato de etilo (2,0 ml) se añadió una solución saturada de HCl en acetato de etilo (2,0 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min. La evaporación de los componentes volátiles a vacío proporcionó 0,08 g de la sal de amina HCl. LC-MS para $C_{20}H_{31}N_3O_2$ calculado 345,24, encontrado $[M+H]^+$ 346,25.

5

Etapa E

10



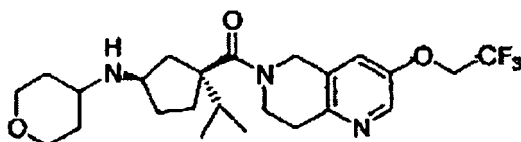
15

Una solución del producto descrito en la etapa D, Ejemplo 8 (0,040 g, 0,095 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y diisopropiletilamina (0,42 ml) se trató con tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,013 ml, 0,14 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. Después de agitar la mezcla durante 45 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio en exceso. Se continuó la agitación durante otras 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Una purificación por fase inversa del producto en bruto proporcionó 27,4 mg del producto del título. LC-MS para $C_{25}H_{39}N_3O_3$ calculado 429,30, encontrado $[M+H]^+$ 430,3.

20

Ejemplo 9

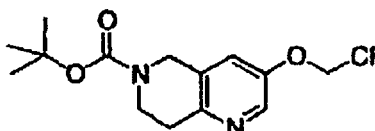
25



30

Etapa A

35



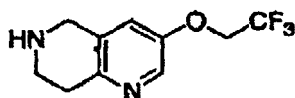
40

A una solución de intermedio 10 (0,1 g, 0,399 mmol) en hexametilfosforamida (3,0 ml) a temperatura ambiente se añadieron 0,048 g de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla roja marronácea resultante se agitó durante 5 min. Seguidamente se añadió a la mezcla 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (0,12 ml) a través de una jeringuilla y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Una cromatografía de columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20-30%) proporcionó 0,015 g (16%) del producto del título. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,39 (q, 2H), 3,75 (t, $J = 3,5$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 3,5$ Hz, 2H), 1:50 (s, 9H).

45

Etapa B

50



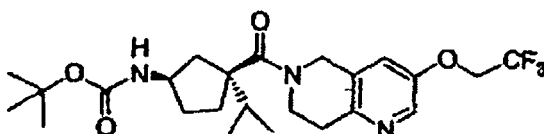
55

Al intermedio de la etapa A, Ejemplo 9 (0,015 g) se añadió una solución saturada de HCl en acetato de etilo (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. La evaporación de los componentes volátiles a vacío proporcionó 0,015 g del compuesto del título. LC-MS para $C_{10}H_{11}F_3N_2O$ calculado 232,08, encontrado $[M+H]^+$ 233,2.

60

Etapa C

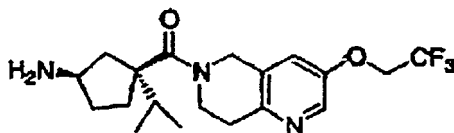
65



ES 2 306 867 T3

Partiendo del intermedio preparado en la etapa B, Ejemplo 9 (0,015 g, 0,049 mmol) con intermedio 11 (0,020 g, 0,073 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en la etapa C, el Ejemplo 3 proporcionó 0,013 g del compuesto del título. LC-MS para $C_{24}H_{34}F_3N_3O_4$ $[M+H]^+$ calculado 486,25, encontrado 386,2 $[M+H-100 (Boc)]$.

5 Etapa D

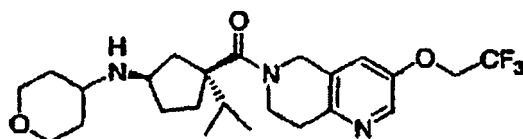


10

A una solución del producto descrito en la etapa C, Ejemplo 9 (0,013 g) en acetato de etilo (2,0 ml) se añadió una solución 4 N de dioxano/HCl (2,0 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min. La evaporación de los componentes volátiles a vacío proporcionó 0,015 g de la sal de amina-HCl. LC-MS para $C_{19}H_{26}F_3N_3O_2$ calculado 385,20, encontrado $[M+H]^+$ 386,2.

15

20 Etapa E

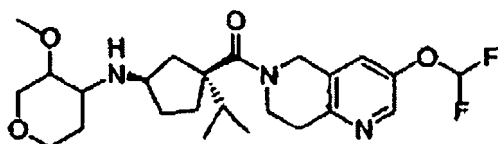


25

Una solución del intermedio de la etapa D, Ejemplo 9 (0,015 g, 0,033 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y diisopropiletilamina (0,013 ml) se trató con tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,006 ml) y tamices moleculares de 4 Å. La mezcla se agitó durante 45 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 18 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Una purificación por fase inversa proporcionó 4,2 mg del producto del título. LC-MS para $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ calculado 469,26, encontrado $[M+H]^+$ 470,2.

30

35 Ejemplo 10

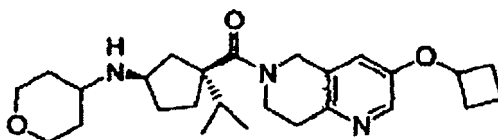


40

Una solución del intermedio de la etapa D, Ejemplo 6 (0,035 g, 0,086 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y diisopropiletinamina (0,038 ml) se trató con 3-metoxi-piran-4-ona (0,056 g) y tamices moleculares de 4 Å. La mezcla se agitó durante 45 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 18 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Una purificación en fase inversa (columna ChiralCel OD) proporcionó 4,7 mg del menos polar y 7,2 mg del más polar de los productos del Título. LC-MS (para isómero menos polar) $C_{24}H_{35}F_3N_3O_4$ calculado 467,26, encontrado $[M+H]^+$ 468,25. LC-MS (para isómero más polar) $C_{24}H_{35}F_3N_3O_4$ calculado 467,26, encontrado $[M+H]^+$ 468,25.

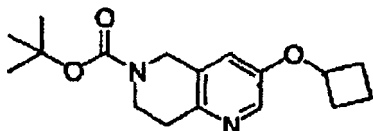
50

55 Ejemplo 11



60

65 Etapa A

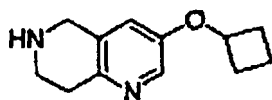


65

ES 2 306 867 T3

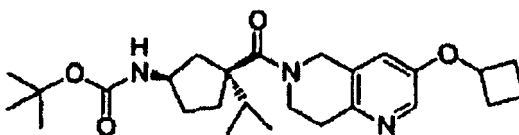
A una solución de intermedio 10 (100 mg, 0,399 mmol) en hexametilfosforamida (3,0 ml) a temperatura ambiente se añadieron 0,024 g de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla roja marronácea resultante se agitó durante 5 min. Seguidamente se añadieron a la mezcla bromociclobutano (0,162 g) en hexametilfosforamida a través de una jeringuilla y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Una cromatografía de columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20-30%) proporcionó 0,007 g (6%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,64-4,67 (m, 1H), 4:57 (s, 2H), 3,72-3,75 (t, $J = 3,75$ Hz, 2H), 2,94-2,96 (t, $J = 3,75$ Hz, 2H), 2,44-2,50 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 1H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Etapa B



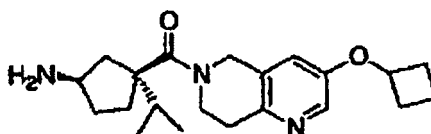
A una solución del intermedio de la etapa A, Ejemplo 11 (0,007 g) se añadió una solución saturada de HCl en acetato de etilo (2,0 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min. La evaporación de los componentes volátiles a vacío proporcionó 0,007 g del compuesto del título. LC-MS para $C_{12}H_{16}N_2O$ calculado 204,13, encontrado $[M+H]^+$ 205,1.

Etapa C



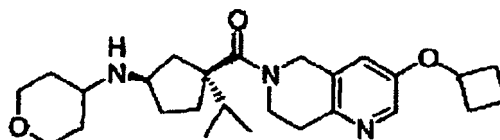
Partiendo del producto de la etapa B, Ejemplo 11 (0,007 g, 0,003 mmol) con intermedio 11 (0,010 g, 0,035 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en la etapa C el Ejemplo 3 proporcionó 0,005 g del compuesto del título. LC-MS para $C_{26}H_{39}N_3O_4$ calculado 457,25, encontrado 358,2 $[M+H-100$ (Boc)].

Etapa D



A una solución del producto descrito en la etapa C, Ejemplo 11 (0,005 g) en acetato de etilo (2,0 ml) se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (2,0 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min. Una evaporación de los componentes volátiles a vacío proporcionó 0,004 g de la sal de amina-HCl. LC-MS para $C_{21}H_{31}N_3O_2$ calculado 357,20, encontrado $[M+H]^+$ 358,2.

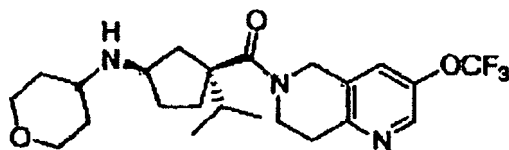
Etapa E



A una solución del intermedio de la etapa D, Ejemplo 11 (0,004 g, 0,011 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y diisopropiletilamina (0,004 ml) se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,003 ml) y tamices moleculares de 4 Å. La mezcla se agitó durante 45 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 18 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Una purificación por fase inversa proporcionó 4,2 g del producto del título. LC-MS para $C_{26}H_{39}N_3O_3$ calculado 441,30, encontrado $[M+H]^+$ 442,3.

Ejemplo 12

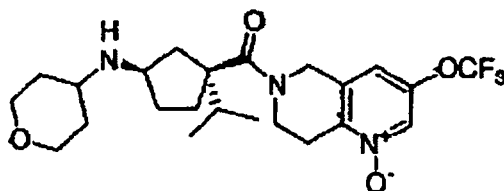
5



10 Una solución de intermedio 29 (50 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y diisopropilamina (0,042 ml, 0,24 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 se trató con tamices moleculares de 4 Å activados (10 mg) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (0,015 ml, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg, 0,33 mmol). Después de agitar durante 16 h, la mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se filtró a través de celite. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. Una purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 20,1 mg del Ejemplo 12. LC-MS para $C_{23}H_{32}F_3N_3O_3$ calculado: 455,24, encontrado: 456,25 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

20

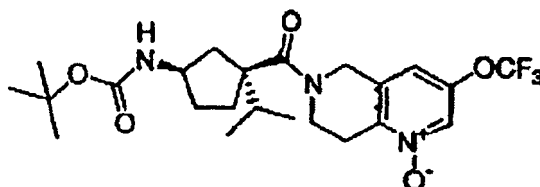


25

30

Etapa A

35



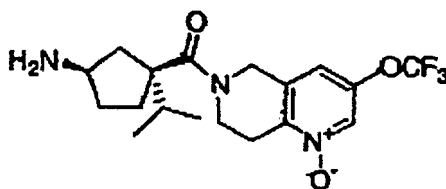
40

45 El producto de la etapa A, intermedio 29 (83 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxisbenzoico (163 mg, 0,700 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y seguidamente se añadió $Ca(OH)_2$ en exceso y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales. El precipitado blanco se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto del título en forma de una espuma blanca. LC-MS para $C_{23}H_{23}N_2O_5$ calculado: 487,23, encontrado: 388,25 $[M+H-Boc]^+$.

50

Etapa B

55

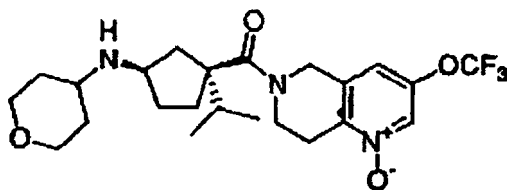


60

65 Una solución del producto de la etapa A en acetato de etilo a 0°C se trató con una solución saturada de HCl en acetato de etilo. La solución resultante se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío proporcionando el producto del título en forma de una espuma blanca, que se usó sin purificación adicional. LC-MS para $C_{18}H_{24}F_3N_3O_3$ calculado: 387,18, encontrado: 388,3 $[M+H]^+$.

Etapa C

5



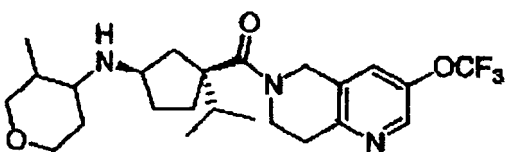
10

Seguindo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12, pero usando el producto de la etapa B en lugar del intermedio 29 se proporcionaron 33 mg del Ejemplo 13. LC-MS para $C_{23}H_{32}F_3N_3O_4$ calculado: 471,23, encontrado: 472,3 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 14

20



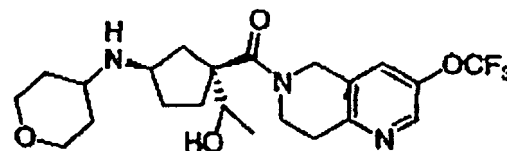
25

Seguindo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 pero usando intermedio 1 en lugar de tetrahydro-4H-pirano-4-ona se proporcionó el Ejemplo 14 en forma de una mezcla de 4 diastereómeros. Una separación quiral en una columna o de eluyendo con etanol/heptano (5%) proporcionó los 4 diastereómeros resueltos. LC-MS para $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ calculado: 470,26, encontrado: 470,15 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 15

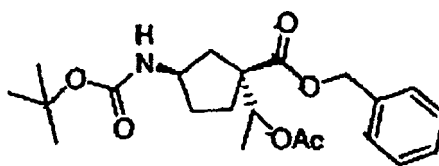
35



40

Etapa A

45



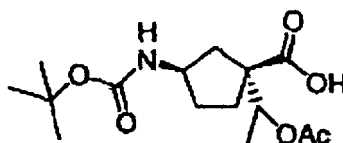
50

Una solución del éster de la etapa C intermedio 16 (mezcla diastereómera) (0,50 g, 1,3 mmol) en 5,0 ml de piridina a 0°C se trató con una cantidad catalítica de N,N-dimetil-4-aminopiridina y 0,26 ml (2,75 mmol) de anhídrido acético. La mezcla resultante se agitó durante una noche. Los componentes volátiles se evaporaron y el producto se purificó por cromatografía rápida (eluyendo con hexanos/acetato de etilo 7:3). Se recogieron 0,527 g del producto del título (mezcla de dos diastereómeros). LC-MS para $C_{22}H_{31}NO_6$ calculado: 405,22, encontrado: 406,2 $[M+H]^+$.

55

Etapa B

60

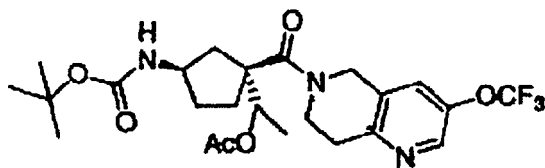


65

Este ácido se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa C, intermedio 12 y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS para $C_{15}H_{25}NO_6$ calculado 315,17, encontrado 338,2 $[M+Na]$.

Etapa C

5



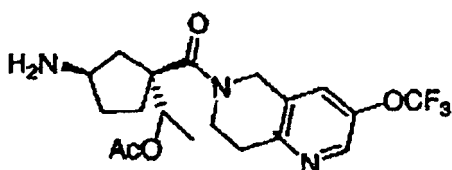
10

Se siguió el procedimiento descrito en la etapa A usando intermedio 28 en lugar de intermedio 8 y el ácido de la etapa B anterior. LC-MS para $C_{24}H_{32}F_3N_3O_6$ calculado: 515,22, encontrado: 416,3 $[M+H-Boc]^+$.

15

Etapa D

20



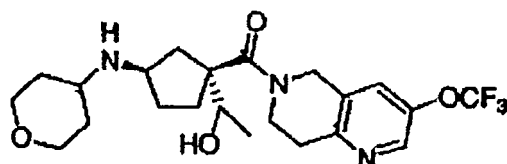
25

Una solución del producto de la etapa C en acetato de etilo a $0^{\circ}C$ se trató con una solución saturada de HCl en acetato de etilo. La solución resultante se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío proporcionando una espuma blanca que se usó sin purificación adicional. LC-MS para $C_{19}H_{24}F_3N_3O_3$ calculado: 415,17, encontrado: 416,4 $[M+H]^+$.

30

Etapa E

35



40

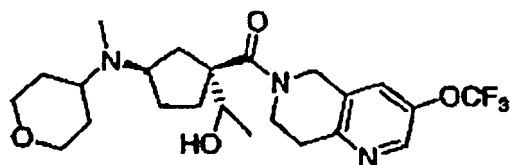
Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 pero usando la amina de la etapa D en lugar del intermedio 29 se proporcionó el producto protegido de acetato. Se realizó una hidrólisis del acetato agitando en una mezcla de metanol/ K_2CO_3 (10 eq) a $70^{\circ}C$. Una separación quiral en una columna o de eluyendo con etanol/hexanos (7%) proporcionó los diastereómeros resueltos deseados (Ejemplo 15). LC-MS para $C_{22}H_{30}F_3N_3O_4$ calculado: 455,22, encontrado: 458,15 $[M+H]^+$.

45

50

Ejemplo 16

55



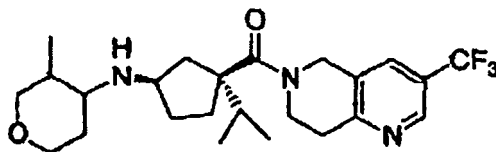
60

Una solución del Ejemplo 15 (60 mg, 0,11 mmol) en metanol (2,0 ml) se trató con 0,169 ml de formaldehído (37%, 1,13 mmol) y cianoborohidruro de sodio (21 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y los componentes volátiles se evaporaron. El aceite resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con una pequeña cantidad de agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. Una purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó 36,3 mg del Ejemplo 16. LC-MS para $C_{23}H_{32}F_3N_3O$ calculado 471,23, encontrado 472,25 $[M+M]^+$.

65

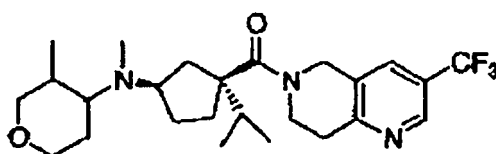
ES 2 306 867 T3

Ejemplo 17



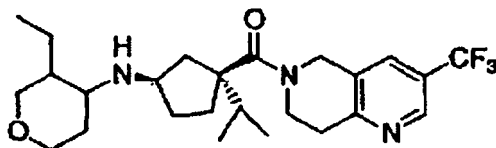
Una solución de intermedio 19 (304 mg, 0,712 mmol), intermedio 1 (160 mg, 1,42 mmol), diisopropiletilamina (370 μ l, 2,14 mmol) y tamices moleculares triturados (4 \AA , 150 mg) en diclorometano (25 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (755 mg, 3,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y se diluyó con 25 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 0,5% de NH_4OH /5% de metanol/94,5 de CH_2Cl_2) proporcionando 239 mg (74%) del producto final en forma de una mezcla de cuatro diastereómeros. El racemato cis y trans con referencia al anillo de pirano se resolvió mediante HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD (eluyente: 5% de etanol/95% de hexanos). El racemato cis se resolvió adicionalmente usando la columna preparativa ChiralPak AD (eluyente: 5% de etanol/95% de hexanos). LC-MS para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ calculado 453,26, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,3.

Ejemplo 18



A una solución de un isómero individual descrito en el Ejemplo 17 (40 mg, 0,088 mmol) y tamices moleculares de 4 \AA (20 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió formalina (0,1 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Esta mezcla seguidamente se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg, 0,44 mmol) y se agitó 15 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con 10 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 0,5% de NH_4OH /5% de metanol/94,5% de CH_2Cl_2) produciendo 34 mg (83%) del producto final. Esta reacción se realizó de la misma forma para los demás isómeros.

Ejemplo 19



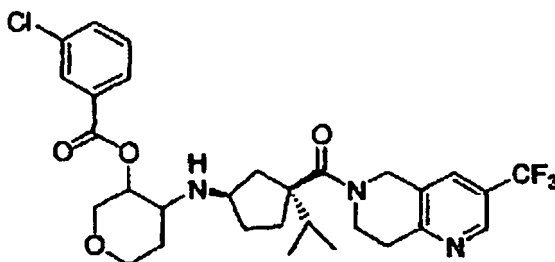
Este producto se preparó de una forma análoga a la del Ejemplo 17, con la excepción de que el intermedio 1 se sustituyó con intermedio 2. Una purificación mediante TLC preparativa (eluyente: 0,5% de NH_4OH /5% de metanol, 94,5% de CH_2Cl_2) proporcionó 203 mg (92%) de una mezcla de cuatro diastereómeros. Los isómeros individuales se obtuvieron mediante purificación en una HPLC equipada con columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 5% de etanol/95% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ calculado 467,28, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,3 para la totalidad de los cuatro isómeros.

ES 2 306 867 T3

Ejemplo 20

5

10



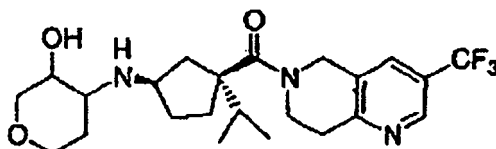
15

Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 17, con la excepción de que el intermedio 1 se sustituyó con intermedio 5. Una purificación proporcionó 312 mg (88%) de una mezcla de cuatro diastereómeros. LC-MS para $C_{30}H_{36}ClF_3N_3O_4$ calculado 593,23, encontrado $[M+H]^+$ 594, 3.

Ejemplo 21

20

25



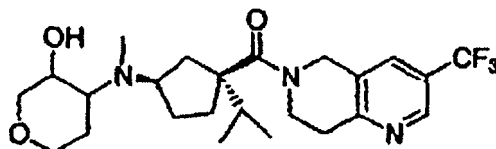
30

A la solución del producto descrito en el Ejemplo 20 (286 mg, 0,482 mmol) en metanol (5 ml) se añadió una solución de metóxido de sodio 0,5 M en metanol (1,2 ml, 0,58 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla se evaporó a vacío y se purificó por TLC preparativa (eluyente: 1,0% de NH_4OH /10% de metanol/89% de CH_2Cl_2) produciendo el Ejemplo 21 (201 mg, 91,6%) en forma de una mezcla de cuatro diastereómeros. LC-MS para $C_{23}H_{33}F_3N_3O_3$ calculado 455,24, encontrado $[M+H]^+$ 456,25.

35

Ejemplo 22

40



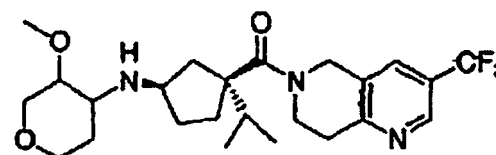
45

Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 2. El producto en bruto se purificó mediante LC preparativa (eluyente: 1,0% de NH_4OH /10% de metanol/89% de CH_2Cl_2) proporcionando el Ejemplo 22. La totalidad de los cuatro isómeros se hizo reaccionar separadamente proporcionando cuatro compuestos únicos. LC-MS para cada diastereómero: $C_{24}H_{35}F_3N_3O_3$ calculado 469,24, encontrado $[M+H]^+$ 470,3.

50

Ejemplo 23

55



60

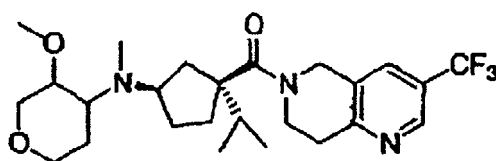
Una solución de intermedio 19 (500 mg, 1,17 mmol), intermedio 3 (458 mg, 3,51 mmol), diisopropiletilamina (407 μ l, 2,34 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 200 mg) en diclorometano (25 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,24 g, 5,85 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y se diluyó con 25 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 1,0% de NH_4OH /10% de metanol/89% de CH_2Cl_2) produciendo 210 mg (86%) del producto final en forma de una mezcla de cuatro diastereómeros. Los isómeros individuales se obtuvieron usando

65

ES 2 306 867 T3

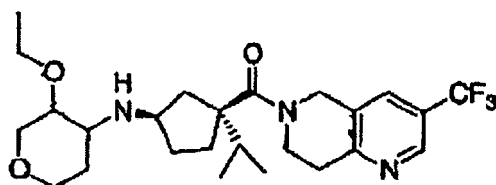
una instalación de HPLC equipada con columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 20% de etanol y 80% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS calculado para $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ 469,21, encontrado $[M+H]^+$ 472 para la totalidad de los cuatro isómeros. Tercer isómero de la columna OD ChiralCel: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,87 (d ancho, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 3,1, 12,4$ Hz, 1H), 3,99-3,86 (m, 3H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,41 (solapado, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,95 (s ancho, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 6H), 1,41-1,32 (m, 1H), 0,96 (d, $j = 6,7$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) 4^o isómero de la columna OD ChiralCel: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,87 (d ancho, $J = 17,16$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 3,1, 12,3$ Hz, 1H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,41 (solapado, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,05 (s ancho, 1H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,76-1,55 (m, 6H), 1,33-1,24 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 24



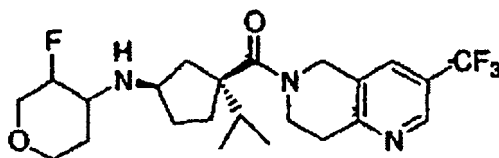
A una solución de un isómero individual descrito en el Ejemplo 23 (100 mg, 0,203 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (200 mg) en diclorometano (7 ml) se añadió formalina (0,2 ml) y la suspensión resultante se agitó durante min a temperatura ambiente. Seguidamente esta mezcla se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (215 mg, 1,01 mmol) y se agitó 15 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con 10 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: 0,5% de $NH_4OH/5\%$ de metanol/94,5% de CH_2Cl_2) produciendo 97 mg (95%) del producto final. Esta reacción se realizó de la misma forma para los otros tres isómeros.

Ejemplo 25



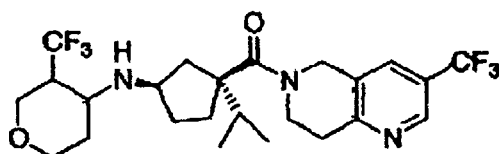
Este producto se preparó de una forma análoga a la del Ejemplo 17, con la excepción de que el intermedio 1 se sustituyó con intermedio 4. Los isómeros individuales se obtuvieron usando una HPLC equipada con columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 15% de etanol y 85% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $C_{25}H_{36}F_3N_3O_3$ calculado 483,23, encontrado $[M+H]^+$ 484,2 para la totalidad de los cuatro isómeros.

Ejemplo 26



Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 17, con la excepción de que el intermedio 1 se sustituyó con intermedio 6. LC-MS para $C_{24}H_{31}F_4N_3O_2$ calculado 457,23, encontrado $[M+H]^+$ 458,2.

Ejemplo 27



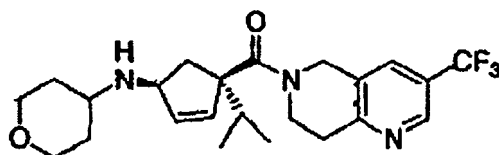
ES 2 306 867 T3

Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 17, con la excepción de que el intermedio 1 se sustituyó con intermedio 7. Los isómeros individuales se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 5% de etanol y 95% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $C_{24}H_{31}F_6N_3O_2$ calculado 507,23, encontrado $[M+H]^+$ 508,2 para todos los isómeros.

5

Ejemplo 28

10



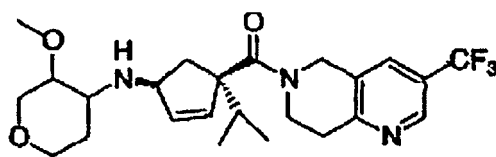
15

Una solución de intermedio 22 (35 mg, 0,090 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (13 mg, 0,14 mmol) diisopropilammina (32 μ l, 0,18 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å , 20 mg) en diclorometano (10 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (96 mg, 0,45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se diluyó con 15 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 0,5% de NH_4OH /5% de metanol/94,5% de CH_2Cl_2) produciendo 30 mg/74% del producto final. LC-MS calculado para $C_{23}H_{30}F_3N_3O_2$ 437,23, encontrado $[M+H]^+$ 438,3.

25

Ejemplo 29

30



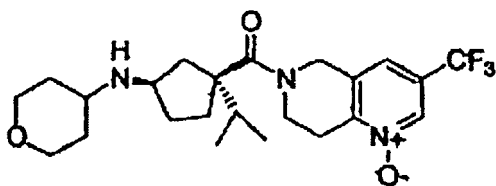
35

Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 28, con la excepción de que la tetrahidro-4H-piran-4-ona se sustituyó con intermedio 3. Los isómeros individuales se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 13% de etanol y 85% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $C_{24}H_{32}F_3N_3O_3$ calculado 467,23, encontrado $[M+H]^+$ 468,2 para todos los isómeros.

40

Ejemplo 30

45

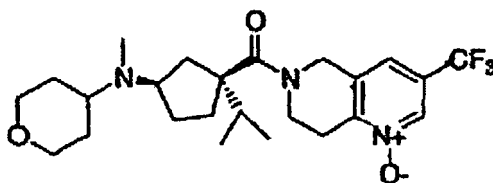


50

Una solución de intermedio 20 (641 mg, 1,60 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (220 mg, 2,24 mmol), diisopropilammina (279 μ l, 1,60 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å , 320 mg) en diclorometano (20 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,70 g, 8,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante no más de 5 h. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se diluyó con 30 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 0,75% de NH_4OH /7,5% de metanol/91,75% de CH_2Cl_2) produciendo 626 mg (86%) del producto final. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 3H), 4,88 (d ancho, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,00-3,85 (m, 4H), 3,41 (t ap, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,22 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,14 (dd, $J = 6,8, 12,8$ Hz, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,46-1,26 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), LC-MS para $C_{23}H_{32}F_3N_3O_3$ calculado 455,24, encontrado $[M+H]^+$ 456,2.

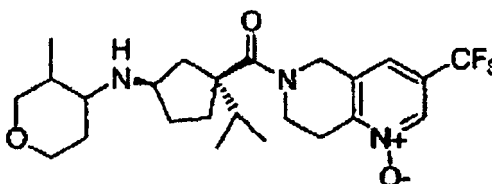
65

Ejemplo 31



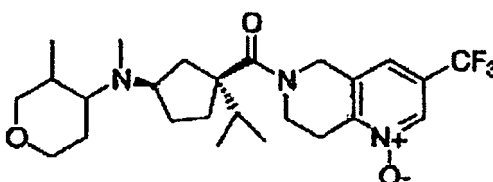
A una solución del producto descrito en el Ejemplo 30 (100 mg, 0,203 mmol) y tamices moleculares de 4 Å triturados (150 mg) en diclorometano (7 ml) se añadió formalina (0,2 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Esta mezcla se trató seguidamente con triacetoxiborohidruro de sodio (215 mg, 1,01 mmol) y se agitó 5 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con 10 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa proporcionando el Ejemplo 20 (97 mg, 95%). LC-MS para $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ calculado 469,24, encontrado $[M+H]^+$ 470,2.

Ejemplo 32



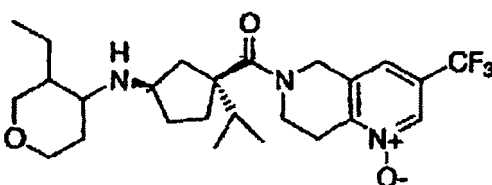
Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 20, con la excepción de que la tetrahidro-4H-pirano-4-ona se sustituyó con intermedio 1. Los isómeros individuales se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 7% de etanol y 93% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ calculado 469,24, encontrado $[M+H]^+$ 470,2, para la totalidad de los cuatro isómeros.

Ejemplo 33



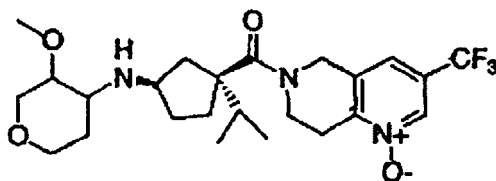
Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 31. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 1,0% de NH_4OH , 10% de metanol/89% de CH_2Cl_2) proporcionando el Ejemplo 33. La totalidad de los cuatro isómeros se hicieron reaccionar separadamente proporcionando cuatro compuestos individuales. LC-MS para cada diastereómero: $C_{25}H_{36}F_3N_3O_3$ calculado 483,24, encontrado $[M+H]^+$ 484,4.

Ejemplo 34



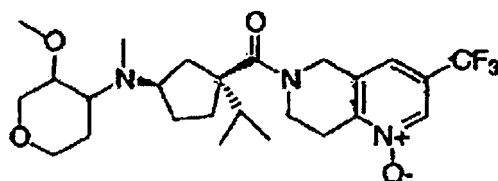
Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 30, con la excepción de que la tetrahidro-4H-pirano-4-ona se sustituyó con intermedio 2. Los isómeros individuales se obtuvieron usando una HPLC equipada con columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 5% de etanol y 95% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $C_{25}H_{36}F_3N_3O_3$ calculado 483,24, encontrado $[M+H]^+$ 484,2 para la totalidad de los cuatro isómeros.

Ejemplo 35



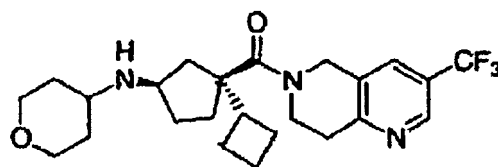
Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 30, con la excepción de que la tetrahidro-4H-piran-4-ona se sustituyó con intermedio 3. Los isómeros individuales se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD con 21% de etanol y 79% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $C_{24}H_{34}F_3N_3O_4$ calculado 485,25, encontrado $[M+H]^+$ 486,3 para la totalidad de los cuatro isómeros.

Ejemplo 36

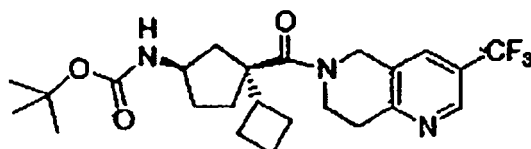


Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 31. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 1,0% de NH_4OH /10% de metanol/89% de CH_2Cl_2) proporcionando el Ejemplo 36. La totalidad de los cuatro isómeros se hicieron reaccionar separadamente proporcionando cuatro compuestos individuales. LC-MS para cada diastereómero: $C_{25}H_{36}F_3N_3O_4$ calculado 499,24, encontrado $[M+H]^+$ 500,3.

Ejemplo 37



Etapa A

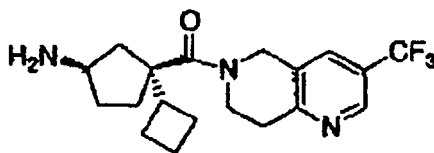


El intermedio 8 (28 g, 0,10 mmol) y el intermedio 14 (25 mg, 0,088 mmol) se secaron en primer lugar mediante destilación azeotrópica con tolueno (3 x 10 ml) y se colocaron bajo alto vacío durante 30 min. Bajo nitrógeno, se añadieron secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (7 mg, 0,053 mmol), diclorometano anhidro (1,0 ml) y diisopropiletilamina (30 μ l 0,175 mmol). Después de que el intermedio 8 estuvo en solución, se añadió hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (42 mg, 0,088 mmol), seguido inmediatamente de diisopropiletilamina adicional (30 μ l, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y seguidamente se inactivó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se volvió a lavar con diclorometano (3 x 5 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 40% de acetato de etilo/60% de hexanos) proporcionando el producto (21 mg, 51%) en forma de una película transparente. LC-MS para $C_{24}H_{32}F_3N_3O_3$ calculado 467,24, encontrado $[M+H-100(Boc)]^+$ 368,2.

ES 2 306 867 T3

Etapa B

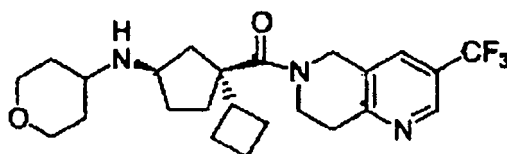
5



10

El producto descrito en la etapa B, Ejemplo 37 (21 g, 0,045 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó bajo vacío proporcionando el producto (20 mg, 100%) en forma de un polvo blanco. LC-MS para $C_{18}H_{24}F_3N_3O$ calculado 367,20, encontrado $[M+H]^+$ 368,2.

15

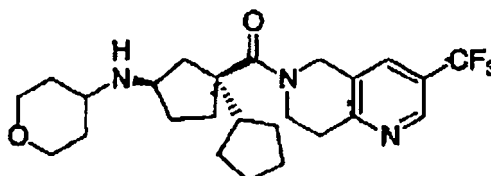


20

Una solución del producto descrito en la etapa B, Ejemplo 37 (20 mg, 0,045 mmol), tetrahydro-4H-piran-4-ona (9 mg, 0,09 mmol), diisopropiletilamina (16 μ l, 0,090 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 15 mg) en diclorometano (1,0 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con 10 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 0,5% de NH_4OH /5% de metanol/94,5% de CH_2Cl_2) produciendo 18 mg (88%) del producto final. LC-MS para $C_{24}H_{32}F_3N_3O_2$ calculado 451,24, encontrado $[M+H]^+$ 452,2.

Ejemplo 38

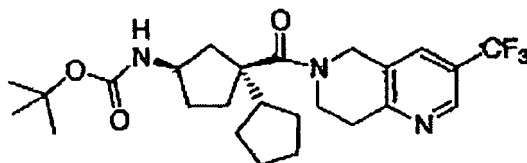
35



40

Etapa A

45



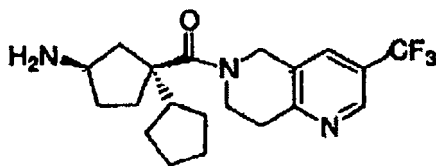
50

Se secaron en primer lugar intermedio 8 (250 mg, 0,81 mmol) y el intermedio 15 (280 mg, 1,00 mmol) mediante destilación azeotrópica con tolueno (3 x 10 ml) y se colocaron bajo alto vacío durante 30 min. Bajo nitrógeno, se añadieron secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (65 mg, 0,53 mmol), diclorometano anhidro (3,0 ml) y diisopropiletilamina (350 μ l, 2,02 mmol). Después de que el intermedio 8 estuvo en solución, se añadió hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (378 mg, 0,810 mmol), inmediatamente seguido de diisopropiletilamina adicional (350 μ l, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y seguidamente se inactivó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 20% de acetato de etilo/80% de hexanos) proporcionando el producto (192 mg, 50%) en forma de una espuma blanca. LC-MS para $C_{25}H_{34}F_3N_3O_3$ calculado 481,24, encontrado $[M+H-100 (Boc)]^+$ 382,2.

65

Etapa B

5

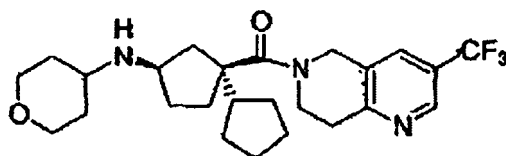


10

15

El producto descrito en la etapa B, Ejemplo 38 (100 mg, 0,21 mmol) se disolvió con HCl 4 N en dioxano (5,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó bajo vacío proporcionando el producto (91 mg, 96%) en forma de un polvo blanco. LC-MS para $C_{18}H_{24}F_3N_3O$ calculado 381,20, encontrado $[M+H]^+$ 382,2.

20



25

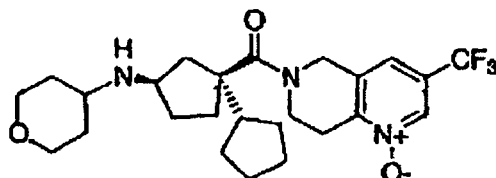
30

Una solución del producto descrito en la etapa B, Ejemplo 38 (91 mg, 0,20 mmol), tetrahidro-4H-pirán-4-ona (30 mg, 0,30 mmol), diisopropiletilamina (70 μ l, 0,40 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 45 mg) en diclorometano (7,0 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se diluyó con 10 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: 0,5% de NH_4OH /5% de metanol/94,5% de CH_2Cl_2) produciendo 82 mg (77%) del producto final. LC-MS para $C_{25}H_{34}F_3N_3O_2$ calculado 465,24, encontrado $[M+H]^+$ 466,2.

35

Ejemplo 39

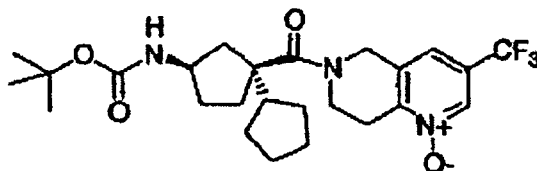
40



45

Etapa A

50



55

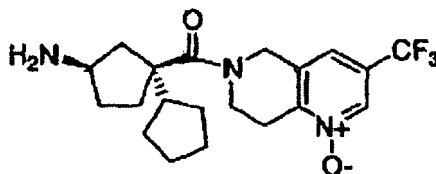
60

65

A una solución del producto descrito en la etapa A, Ejemplo 38 (100 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (93 mg, 0,42 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y mientras se agitaba vigorosamente se añadió hidróxido de calcio sólido por partes hasta que se añadió aproximadamente 1 gramo. La suspensión se agitó durante 30 min adicionales, seguidamente se filtró a través de celite para separar todos los sólidos. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: 70% de acetato de etilo/30% de hexanos) suministrando 79 mg (77%) del compuesto deseado. LC-MS para $C_{25}H_{34}F_3N_3O_4$ calculado 497,20, encontrado $[M+H]^+$ 498,2.

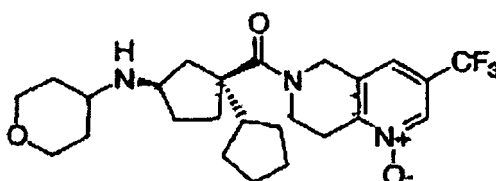
ES 2 306 867 T3

Etapa B



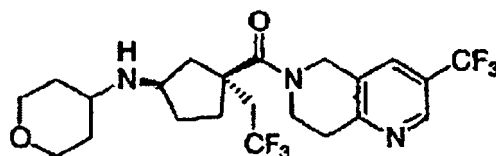
El producto descrito en la etapa B, Ejemplo 39 (75 mg, 0,151 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (4 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó bajo vacío suministrando el producto (64 mg, 98%) en forma de un polvo blanco. LC-MS para $C_{18}H_{24}F_3N_3O_2$ calculado 397,20, encontrado $[M+H]^+$ 398,2.

Etapa C



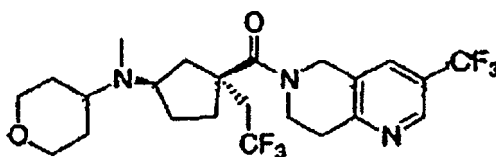
Una solución del producto descrito en la etapa C, Ejemplo 39 (64 mg, 0,15 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (22 mg, 0,22 mmol) diisopropilamina (26 μ l, 0,149 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 30 mg) en diclorometano (5 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (158 mg, 0,745 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante no más de 5 h. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con 10 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 0,75% de NH_4OH /75% de metanol/91,75% de CH_2Cl_2) produciendo 52 mg (68%) del producto final. LC-MS para $C_{25}H_{34}P_3N_3O_3$ calculado 482,24, encontrado $[M+H]^+$ 483,3.

Ejemplo 40



Una solución de intermedio 23 (65 mg, 0,14 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (26 mg, 0,28 mmol), diisopropilamina (25 μ l, 0,14 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 35 mg) en diclorometano (5 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (148 mg, 0,700 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con 15 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa proporcionando el producto final (42 mg, 63%). LC-MS para $C_{22}H_{27}F_6N_3O_2$ calculado 479,20, encontrado $[M+H]^+$ 480,25.

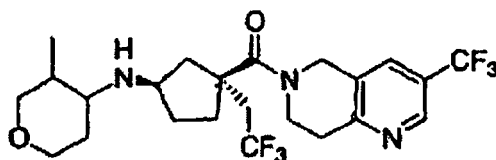
Ejemplo 41



ES 2 306 867 T3

A una solución del producto descrito en el Ejemplo 40 (40 mg, 0,083 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (20 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió formalina (0,1 ml) y la suspensión se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Esta mezcla se trató seguidamente con triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0,42 mmol) y se agitó 15 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con 10 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo el Ejemplo 41 (37,5 mg, 92%). LC-MS para $C_{23}H_{29}F_6N_3O_2$ $[M+H]^+$ calculado 493,22, encontrado $[M+H]^+$ 494,2.

10
Ejemplo 42



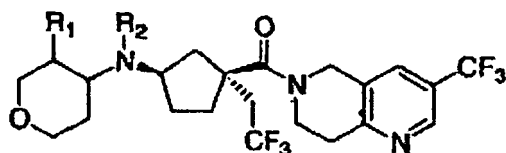
20 Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 40, con la excepción de que la tetrahidro-4H-pirano-4-ona se sustituyó con intermedio 1. Los isómeros individuales se obtuvieron usando una HPLC equipada con columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 4% de etanol y 96% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $C_{23}H_{29}F_6N_3O_2$ calculado 493,22, encontrado $[M+H]^+$ 494,2, para la totalidad de los cuatro isómeros.

25

TABLA 1

30 La Tabla posterior muestra Ejemplos sintetizados de una forma similar al Ejemplo 40 y 41 anterior, en los que el tetrahidropirano se sustituye con algunos tetrahidropiranos sustituidos.

35

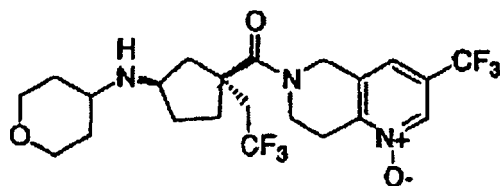


40

EJEMPLOS	R1	R2	Columna y eluyente	FW: fórmula/encontrado $[M+H]^+$
43	CH ₃	CH ₃	Isómeros individuales obtenidos a partir del Ejemplo 31	$C_{24}H_{31}F_6N_3O_2$ 508,2
44	OMe	H	ChiralCel OD preparativa 93% hexano: 7% etanol	$C_{23}H_{29}F_6N_3O_3$ 510,2
45	OMe	CH ₃	isómeros individuales obtenidos a partir de Ejemplo 34	$C_{24}H_{31}F_6N_3O_3$ 524,2
46	F	H	ChiralCel OD preparativa 90% hexano: 10% etanol	$C_{22}H_{26}F_7N_3O_2$ 498,1
47	CF ₃	H	ChiralCel OD preparativa 97% hexano: 3% etanol	$C_{23}H_{26}F_9N_3O_2$ 548,3

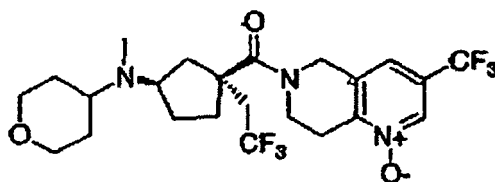
65

Ejemplo 48



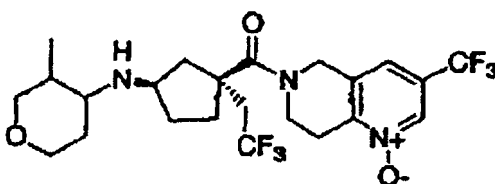
Una solución de intermedio 24 (250 mg, 0,558 mmol), tetrahydro-4H-piran-4-ona (90 mg, 0,84 mmol), diisopropiltilamina (100 μ l, 0,558 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å 150 mg) en diclorometano (10 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (590 mg, 2,79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante no más de 5 h. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se diluyó con 20 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 1,0% de NH_4OH /10% de metanol/89% de CH_2Cl_2) produciendo 191 mg (70%) del producto final. LC-MS para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 495,24, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,2.

Ejemplo 49



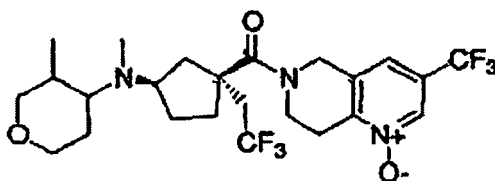
A una solución del producto descrito en el Ejemplo 48 (150 mg, 0,302 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (200 mg) en diclorometano (7 ml) se añadió formalina (0,3 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Esta mezcla se trató seguidamente con triacetoxiborohidruro de sodio (321 mg, 1,51 mmol) y se agitó 5 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se diluyó con 20 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa proporcionando el Ejemplo 49 (112 mg, 73%). LC-MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 509,24, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510,2.

Ejemplo 50



Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 48, con la excepción de que la tetrahydro-4H-piran-4-ona se sustituyó con intermedio 1. Los isómeros individuales se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 6% de etanol y 94% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 509,24, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510,2 para la totalidad de los cuatro isómeros.

Ejemplo 51



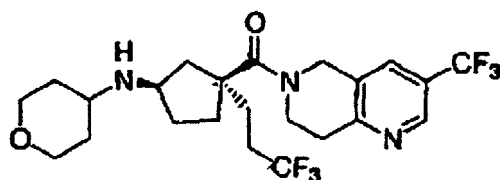
ES 2 306 867 T3

Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 49 a partir del Ejemplo 50. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 1,0% de NH_4OH : 10% de metanol: 89% de CH_2Cl_2) proporcionando el Ejemplo 51. La totalidad de los cuatro isómeros se hicieron reaccionar separadamente proporcionando cuatro compuestos individuales. LC-MS para cada diastereómero: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 515,24, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516,3.

5

Ejemplo 52

10



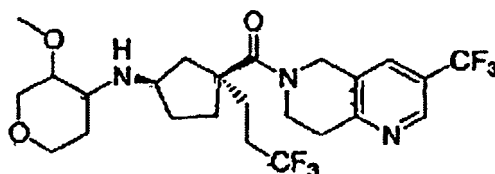
15

Una solución de intermedio 25 (50 mg, 0,11 mmol) tetrahydro-4H-piran-4-ona (21 mg, 0,21 mmol), diisopropiletilamina (37 μl , 0,21 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 35 mg) en diclorometano (5 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,525 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con 15 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 0,75% de NH_4OH /7,5% de metanol/91,75% de CH_2Cl_2) proporcionando el producto final (39 mg, 75%). LC-MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ calculado 493,20, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,3.

25

Ejemplo 53

30



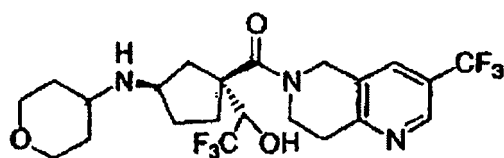
35

Este producto se preparó de una forma análoga al Ejemplo 52, con la excepción de que la Tetrahydro-4H-piran-4-ona se sustituyó con intermedio 3. Los isómeros individuales se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 7% de etanol y 93% de hexanos con un caudal de 9 ml/min. LC-MS para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 523,22, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524,4, para la totalidad de los cuatro isómeros.

40

Ejemplo 54

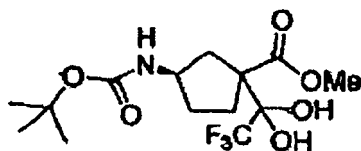
45



50

Etapa A

55



60

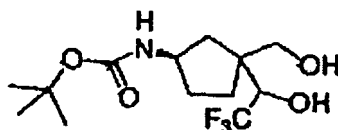
Este intermedio se preparó de una forma análoga al producto descrito en la etapa B, intermedio 12, con la excepción de que el 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano se sustituyó con 1,1,1-trifluoroacetato de etilo. Una purificación mediante MPLC (elución gradiente de 0-40% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto deseado (4,26 g, 68%) en forma de una mezcla 3:2 de diastereoisómeros. LC-MS para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_6$ calculado 357,70, encontrado $[\text{M}+\text{H}-100 (\text{Boc})]^+$ 258,1.

65

ES 2 306 867 T3

Etapa B

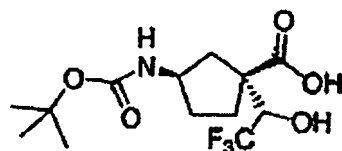
5



10 Una solución del producto descrito en la etapa A, Ejemplo 54 (4,0 g, 12 mmol) en metanol (10 ml) se trató con borohidruro de sodio (1,34 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se concentró a vacío para separar el metanol. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. Una purificación mediante MPLC (elución gradiente de 0-75% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto en forma de un aceite transparente. LC-MS para $C_{14}H_{22}F_3NO_4$ calculado 313,14, encontrado $[M+H-100 (Boc)]^+$ 214,1.

Etapa C

20



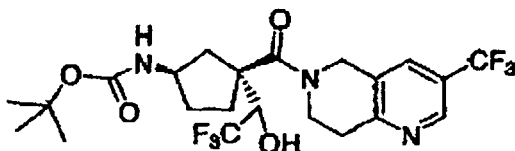
25

30 Una solución del producto descrito en la etapa B, Ejemplo 54 (3,5 g, 11 mmol) en cloroformo/acetronitrilo/agua (solución 1:1:1, 63 ml) se trató con teryodato de sodio (9,56 g, 44,7 mmol) y trihidrato de $RuCl_3$ (175 mg, 0,670 mmol) y la solución marrón oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución marrón oscura cambio a naranja brillante después de agitar 3 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 50 ml) y las fases orgánicas se combinaron se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron sobre celite y se evaporaron a vacío. Una purificación mediante columna rápida (eluyente gradiente de 0-20% de metanol/acetato de etilo) proporcionó 2 isómeros separados en forma de una mezcla de 2 diastereoisómeros en el hidroxietilo-carbono. El isómero de elución más rápida fue el isómero cis deseado (1,45 g, 40%) y el isómero de elución más baja fue el isómero trans no deseado (986 mg, 27%).

35

Etapa D

40

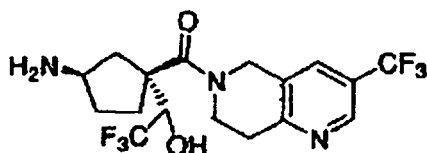


45

50 El isómero cis de elución más rápida descrito en la etapa C, Ejemplo 54 (326 mg, 1,00 mmol) y el intermedio 8 (412 mg, 1,50 mmol) se secaron en primer lugar mediante destilación azeotrópica con tolueno (2 x 10 ml) y se colocaron bajo alto vacío durante 30 min. Bajo nitrógeno, se añadieron secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (73 mg, 0,60 mmol), diclorometano anhidro (4 ml) y diisopropiletilamina (435 μ l, 2,50 mmol). Después de que el intermedio 8 estuvo en solución, se añadió hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (466 mg, 1,00 mmol), inmediatamente seguido de diisopropiletilamina adicional (435 μ l, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y seguidamente se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 50% de acetato de etilo/50% de hexano) proporcionando dos isómeros individuales: elución más elevada (126 mg, 25%) y elución más baja (65 mg, 13%) en forma de películas amarillas. La estereoquímica de los dos isómeros en el átomo de carbono de hidroxitrifluoroetilo es desconocida y no se determinó. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), 1^{er} isómero cis de elución más elevada δ 8,70 (s, 3H), 7,71 (s, 1H), 5,55 (s ancho, 1H), 5,10 (s ancho, 1H), 5,0-4,86 (m, 1H), 4,78 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,34 (s ancho, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 4,04-3,84 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,64-2,46 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 3H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), 2^{do} isómero cis de elución más baja δ 8,70 (s, 3H), 7,71 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 4,87 (d ancho, J = 17,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,29 (s ancho, 1H), 4,20-3,93 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

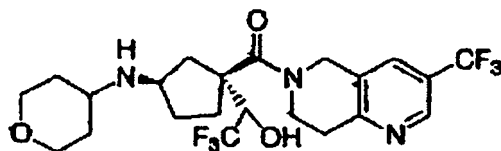
65

Etapa E



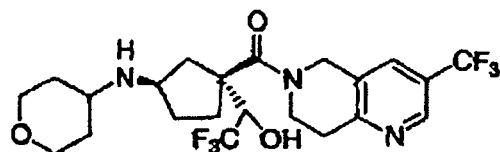
Los productos descritos en la etapa D, Ejemplo 54 (124 mg, 0,242 mmol, isómero de elución más rápida y 60 mg, 0,177 mmol, isómero de elución más baja) se disolvieron cada uno con HCl 4 N en dioxano (5 ml) y las soluciones resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Las reacciones se evaporaron bajo vacío proporcionando los productos (isómero de elución más elevada 116 mg, 99% e isómero de elución más baja, 53 mg, 94%) en forma de sólidos blancos pálidos. LC-MS para $C_{17}H_{19}F_6N_3O_2$ calculado 412,14, encontrado $[M+H]^+$ 413,15 para ambos isómeros.

Etapa F

Isómero de elución más elevada

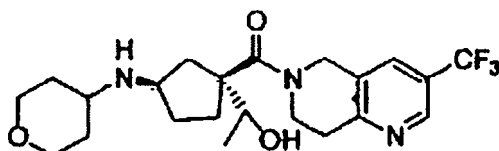
Una solución del isómero de elución más elevada descrito en la etapa E, Ejemplo 54 (116 mg, 0,239 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (72 mg, 0,72 mmol), diisopropiletilamina (84 μ l, 0,47 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 55 mg) en diclorometano (5 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg, 1,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se diluyó con 20 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 1,0% de $NH_4OH/10\%$ de metanol/ 89% de CH_2Cl_2) proporcionando el producto marcado como el isómero más elevado (58 mg, 49%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 3H), 3,88 (ddd, $J = 7,3, 5,0, 13,0$ Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 3H), 3,21-3,07 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,05 (ddd, $J = 6,4, 7,0, 12,0$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J = 8,5, 13,0$ Hz, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 4H). LC-MS para $C_{22}H_{27}F_6N_3O_3$ calculado 493,20, encontrado $[M+H]^+$ 496,15.

Etapa G

Isómero de elución más baja

Este producto se preparó de una forma análoga al compuesto descrito en la etapa F, Ejemplo 54. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 1,0% de $NH_4OH/10\%$ de metanol/ 89% de CH_2Cl_2) proporcionando el producto marcado como el isómero más bajo (32 mg, 67%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,78 (d ancho, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,62 (dd, $J = 6,5, 13,6$ Hz, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1:55 (dd, $J = 6,5, 6,7, 12,8$ Hz, 2H), 1,35-1,26 (m, 4H), LC-MS para $C_{22}H_{27}F_6N_3O_3$ calculado 495,20, encontrado $[M+H]^+$ 496,15.

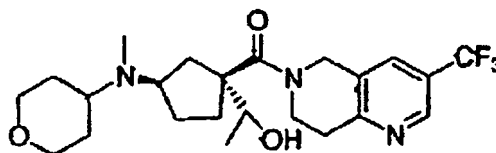
Ejemplo 55



ES 2 306 867 T3

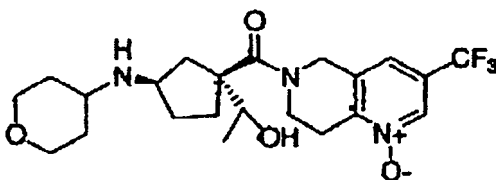
Una solución de intermedio 16 (89 mg, 0,17 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (52 mg, 0,52 mmol), diisopropi-
 letilamina (30 μ l, 0,17 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 200 mg) en diclorometano (6 ml) se trató con
 triacetoxiborohidruro de sodio (184 mg, 0,870 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción
 se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se diluyó con 20 ml adicionales de diclorometano.
 La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron,
 se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. Los isómeros individua-
 les del producto en bruto (65,7 mg, 78%) se separaron mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH 90:9:1)
 proporcionando los productos finales: isómero de elución más rápida: LC-MS para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 441,22,
 encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,30. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,94 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,78 (d,
 $J = 17,40$, 1H), 4,0 (m, 4H), 3,40 (m, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,80 (bs, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,85
 (m, 3H), 1,14 (d, $J = 6,17$ Hz, 3H). Isómero de elución más baja: MS para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 441,22, encontrado
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,30. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,78 (d, $J = 17,40$ Hz, 1H),
 4,02 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,40 (t, $J = 11,67$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 5,49$ Hz, 2H), 2,84 (bs, 1H), 2,50 (ddd, $j = 13,04$,
 8,01, 4,80 Hz, 1H), 2,36 (dd, $J = 13,50$, 6,64 Hz, 1H), 2,05 (bd, $J = 10$ Hz, 2H), 1,88 (m, 3H), 1,50 (bs, 3H), 1,16 (d,
 6,41 Hz, 3H).

Ejemplo 56

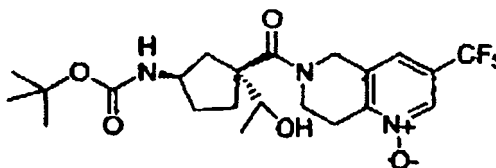


Este compuesto se sintetizó a partir del isómero de elución más baja descrito en el Ejemplo 55, Usando un proce-
 dimiento análogo al detallado en el Ejemplo 2. MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 455,24, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$, 456,25.

Ejemplo 57

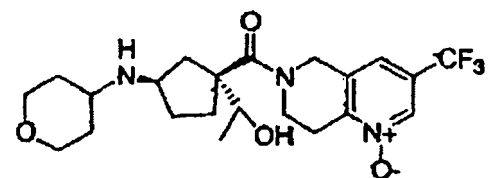


Etapas A



Una solución de la amida, cuya síntesis se describió en las etapas A-E del intermedio 16 (172 mg, 0,376 mmol)
 y ácido 3-cloroperoxibenzoico (191 mg, 68%, 0,752 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente
 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de hidróxido de calcio (170 mg, 2,3 mmol) y la agitación
 se continuó durante otros 30 min. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad dejando
 156,6 mg (88%) del producto, que se usó en la siguiente etapa de la reacción como se obtuvo. MS para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$
 calculado 473,21, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,30 (pérdida del grupo Boc).

Etapas B

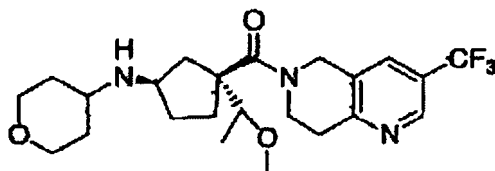


ES 2 306 867 T3

El compuesto final se sintetizó partiendo del N-óxido previamente descrito en una serie de etapas descritas en el intermedio 16, etapa F, seguidas del procedimiento detallado en el Ejemplo 47, con la excepción de que la etapa D aminación reductora se realizó a temperatura ambiente durante no más de 2,5 h. Los diastereómeros individuales puros se obtuvieron mediante separación en HPLC quiral (ChiralCel OD, alcohol etílico al 15% en hexanos, 9,0 ml/min).
5 LC-MS para $C_{22}H_{30}F_3N_3O_4$ calculado 457,22, encontrado $[M+H]^+$ 458,20.

Ejemplo 58

10



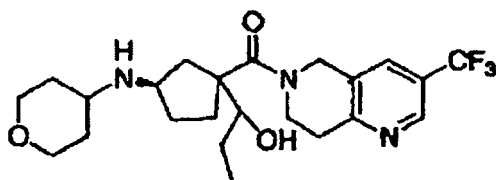
15

Este compuesto se sintetizó a partir del diastereoisómero de elución más baja descrito en la etapa A, intermedio 17, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 55. LC-MS para $C_{23}H_{32}F_3N_3O_3$ calculado 455,24, encontrado $[M+H]^+$ 456,25.

20

Ejemplo 59-62

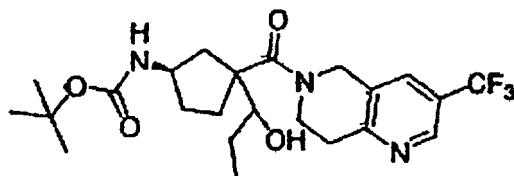
25



30

Etapas A

35



40

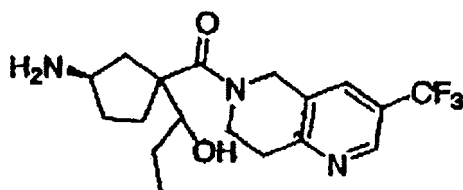
Una solución de intermedio 18 (primer isómero de elución, 125 mg, 0,435 mmol), intermedio 8 (176 g, 0,870 mmol), 1-hidroxi-7-azobenzotriazol (60 mg, 0,435 mmol) y diisopropiletilamina (303 μ l, 1,74 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (250 mg, 1,31 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con agua y el producto se extrajo en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio anhidro) y el disolvente se separó a vacío. El residuo (115 mg) se separó mediante TLC preparativa (eluyente: 80% de acetato de etilo/20% de hexanos) produciendo el isómero individual (la cadena lateral de hidroxipropilo, isómero 1, 65 mg, 32%) de estereoquímica absoluta desconocida. La totalidad de los cuatro isómeros se preparó como se describió anteriormente proporcionando cuatro isómeros marcados de compuestos individuales 1-4. LC-MS para $C_{22}H_{32}F_3N_3O_4$ calculado 471,23, encontrado $[M+H-100 (Boc)]^+$ 372,25 para la totalidad de los cuatro isómeros.

45

50

Etapas B

55

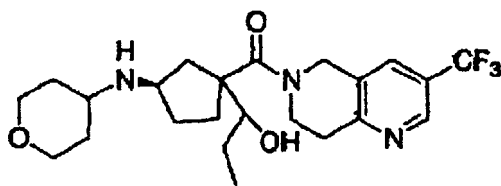


60

El producto descrito en la etapa B, Ejemplo (59-62) (isómero 1, 65 mg, 0,130 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó bajo vacío proporcionando el producto (isómero 1, 61 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. Los demás isómeros se prepararon también como se describió anteriormente. LC-MS para $C_{18}H_{24}F_3N_3O_2$ calculado 371,23, encontrado $[M+H]^+$ 372,25.

65

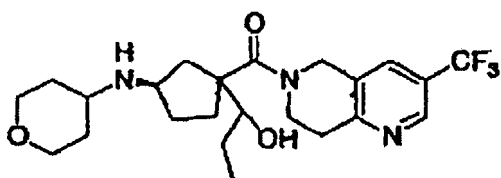
Etapa C



Una solución del producto (isómero 1) descrito en la etapa B, Ejemplo (59-62) (61 mg, 0,14 mmol), tetrahydro-4H-piran-4-ona (27,7 mg, 0,276 mmol), diisopropiletilamina (48 μ l, 0,28 mmol) y tamices moleculares triturados (4 Å, 50 mg) en diclorometano (5 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (147 mg, 0,690 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se diluyó con 20 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (10 ml). las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: 1,0% de $\text{NH}_4\text{OH}/10\%$ de metanol/ 89% de CH_2Cl_2) proporcionando el producto final en forma de un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida (55 mg, 80%). LC-MS para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ calculado 455,27, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,3.

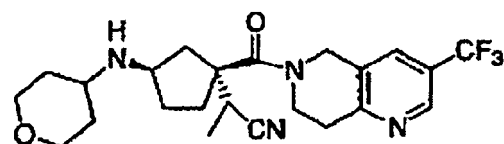
TABLA 2

Los otros tres isómeros sintetizados de una forma similar al Ejemplo 59 se recogen en la Tabla siguiente:

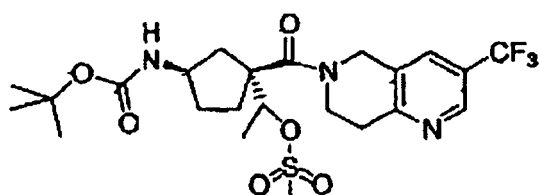


Ejemplo	marcador	fórmula molecular	calculado [M]	encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$
60	Isómero 2, 2° isómero de elución más rápida	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	455,27	456,3
61	isómero 3, 3° isómero de elución más rápida	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	455,27	456,3
62	isómero 4, isómero de última elución	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$	455,27	456,3

Ejemplo 63



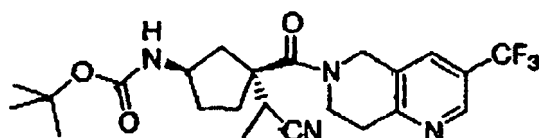
Etapa A



ES 2 306 867 T3

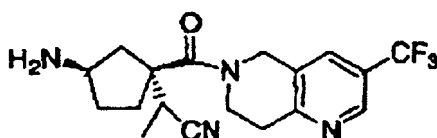
Una solución del alcohol del intermedio 16, etapa E (80 mg, 0,18 mmol), trietilamina (122 μ l, 0,875 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en diclorometano (5 ml) se trató a 0°C con cloruro de metanosulfonilo puro (20 μ l, 0,26 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Seguidamente se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). Después de secar con sulfato de sodio anhidro, el disolvente orgánico se separó a vacío y el producto en bruto (126 mg, 100%) se usó inmediatamente en la siguiente etapa de la reacción. MS para $C_{23}H_{32}F_3N_3O_6S$ calculado 535,20, encontrado 436,15 $[M+H-Boc]^+$.

Etapa B



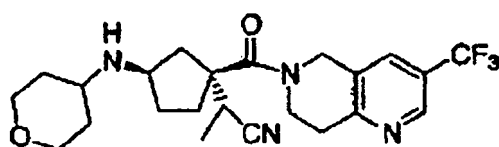
Una solución del meclato de la etapa previa (126 mg, 0,175 mmol) y cianuro de potasio (114 mg, 1,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se desgasificó mediante un ciclo de vacío/nitrógeno y se calentó a 85°C durante una noche. La reacción se inactivó con agua y el producto se extrajo con una mezcla de hexano/dietil-éter (8:2). Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó a vacío produciendo 77,7 mg (95%) del nitrilo deseado. MS para $C_{23}H_{29}F_3N_4O_3$ calculado 466,22, encontrado 367,15 $[M+H-BOC]^+$.

Etapa C



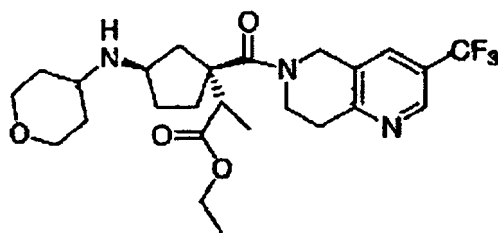
Una solución del nitrilo de la etapa previa (80 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con 2 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se separó a vacío y el ácido trifluoroacético residual se destiló conjuntamente con tolueno 2 veces produciendo 148 mg (100%) de la amina deseada en la forma de una sal de ácido trifluoroacético. MS para $C_{18}H_{21}F_3N_4O$ calculado 366,17, encontrado 367,10 $[M+H]^+$.

Etapa D



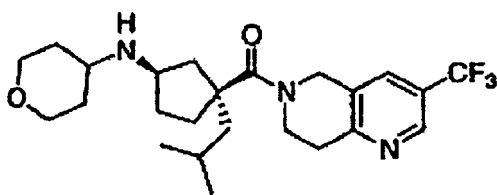
El compuesto final se sintetizó según un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 55. Los dos diastereoisómeros respectivos se separaron convenientemente usando HPLC semi-preparativa en una columna ChiralCel OD. Los tiempos de retención bajo condiciones analíticas análogas (ChiralGel OD 1,0 ml/min, hexanos/etanol (85:15)) fueron de 11,23 min y 18,12 min respectivamente. MS para $C_{23}H_{20}F_3N_4O_2$ calculado: 450,22, encontrado: 451,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

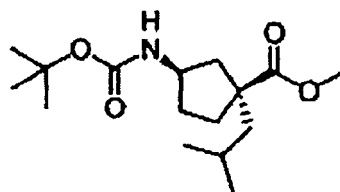


Este compuesto se sintetizó en una etapa de aminación reductora análoga a la descrita en el Ejemplo 55. Los diastereoisómeros respectivos se obtuvieron mediante TLC preparativa. MS para $C_{25}H_{34}F_3N_3O_4$ calculado 497,25, encontrado 498,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65



Etapa A



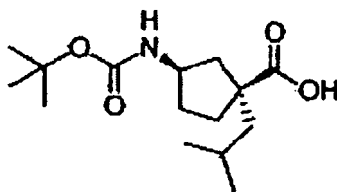
Una solución del producto descrito en la etapa B, intermedio 11 (5,0 g, 15,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió a una solución de diisopropilamida de litio recientemente preparada (19,25 mmol en 35 ml de tetrahidrofurano) a -78°C y la mezcla marrón oscura resultante se agitó durante 45 min. Seguidamente se añadió una solución de 1-yodo-2-metilpropano (2,25 ml) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 h. La mezcla se agitó a -25°C durante 1 h (solución amarilla) y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se trató con 10 ml de HCl 2N y se agitó durante 3 h. El tetrahidrofurano acuoso se evaporó proporcionando un aceite marrón transparente que se disolvió en diclorometano (60 ml) y se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (60 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (17,7 g, 81,3 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. Una cromatografía rápida eluyendo con acetato de etilo/hexanos (0 a 8% 9 proporcionó 0,78 g del diastereómero cis y 1,69 g de los diastereómeros trans (con algo de cis) (51%⁹. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 4,88-4,96 (b, 1H), 4,06-4,16 (b, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,1,4 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,48-1,54 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,82-0,87 (dd, 6H).

25

30

35

Etapa B

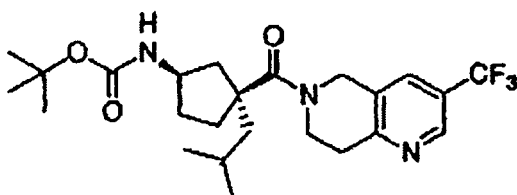


A una solución de 0,45 g (1,5 mmol) del intermedio cis de la etapa A en tetrahidrofurano/metanol (5,0 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (0,10 g, en 2,0 ml de agua). La mezcla se agitó durante una noche a 60°C y se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 7 y el metanol se evaporó. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío proporcionando 0,27 g (57%) del producto del título en forma de un aceite.

50

55

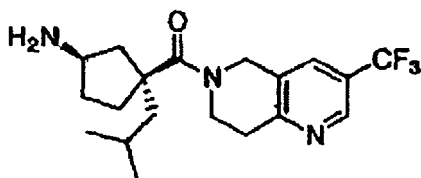
Etapa C



ES 2 306 867 T3

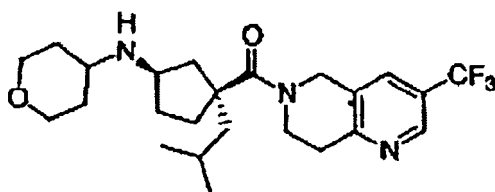
El ácido de la etapa B (0,25 g, 0,89 mmol) en diclorometano seco (4,0 ml) a temperatura ambiente se trató con intermedio 19 (0,49 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,12 g, 0,89 mmol). Después de agitar 10 minutos se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,51 g, 2,7 mmol) a la mezcla y la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio después de 18 h. La suspensión se extrajo con diclorometano (x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. Una cromatografía rápida eluyendo con acetato de etilo/hexanos (15%) proporcionó 0,220 g (52%) del producto del título. LC-MS para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ calculado: 469,26, encontrado 370,3 (pérdida del grupo Boc) $[\text{M}+\text{H}-100]^+$.

Etapa D



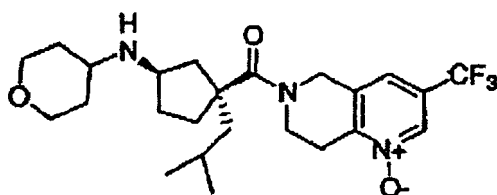
A una solución del intermedio de la etapa C (0,220 g) en acetato de etilo (1,0 ml) se añadió una solución saturada de HCl en acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 30 min. La separación de los componentes volátiles a vacío proporcionó el producto deseado en forma de la sal de HCl. LC-MS para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ calculado: 369,20, encontrado: 370,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa E

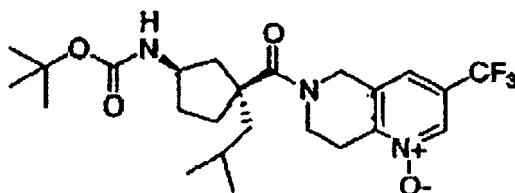


Una solución del intermedio de la etapa D (0,190 g, 0,468 mmol) en diclorometano (3,0 ml) y diisopropiletilamina (0,123 ml) se trató con tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,065 ml, 0,70 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. Después de agitar la mezcla durante 45 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,198 g, 0,936 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h, se filtró y el filtrado se extrajo con agua. La capa acuosa se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. Una purificación por HPLC de fase inversa del producto en bruto proporcionó el producto del título que se transformó posteriormente en la sal de HCl (0,072 g). LC-MS para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ calculado: 453,26, encontrado 454,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 66



Etapa A

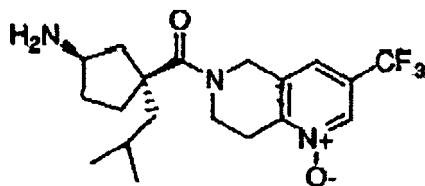


Una solución del intermedio de la etapa C, Ejemplo 65 (0,10 g, 0,23 mmol) en cloroformo (20 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,198 g, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó y se sometió a cromatografía rápida eluyendo con acetato de etilo/hexanos (75%) proporcionando 0,060 g del N-óxido del compuesto del título (54%). LC-MS para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ calculado: 485,25, encontrado 386,3 (pérdida del grupo Boc) $[\text{M}+\text{H}-100]^+$.

ES 2 306 867 T3

Etapa B

5



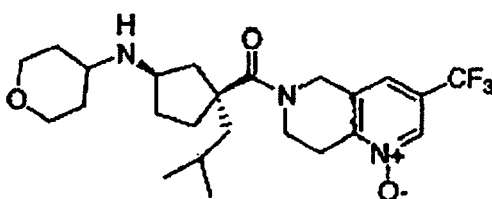
10

A una solución del intermedio de la etapa A en acetato de etilo (1,0 ml) se añadió una solución saturada de HCl/acetato de etilo. La solución resultante se agitó durante 30 min. La separación de los componentes volátiles bajo vacío proporcionó el producto deseado en forma de la sal de HCl. LC-MS para $C_{19}H_{26}F_3N_3O_2$ calculado: 385,20, encontrado: 386,3 $[M+H]^+$.

15

Etapa C

20



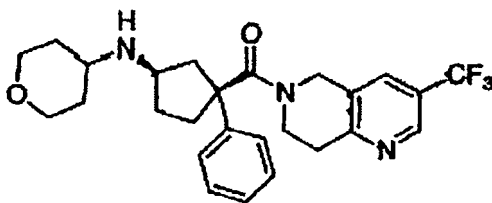
25

Una solución del intermedio de la etapa B (0,053 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y diisopropiltilamina (0,033 ml) se trató con tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,017 ml, 0,19 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. Después de agitar la mezcla durante 45 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,053 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h, se filtró y el filtrado se extrajo con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Una purificación por HPLC de fase inversa del producto en bruto proporcionó el producto del título, que se transformó posteriormente en la sal de HCl (0,029 g). LC-MS para $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ calculado: 469,26, encontrado: 470,2 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 67

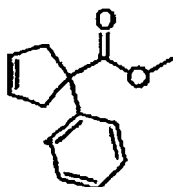
40



45

Etapa A

50



55

Una solución de fenilacetato de metilo (15 g, 99 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y N,N'-dimetilpropilenoúrea (50 ml) a 0°C se trató con hidruro de sodio (7,99 g, 199 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50°C (desprendimiento de gas hidrógeno). Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió a la mezcla cis-1,4-dicloro-2-buteno (reacción exotérmica) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. Una cromatografía rápida eluyendo con 3% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 7 g del producto del título. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (m, 5H), 5,78 (s, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 2,78 (d, 2H).

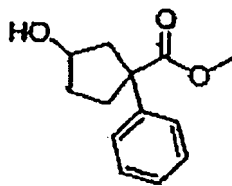
60

65

ES 2 306 867 T3

Etapa B

5



10

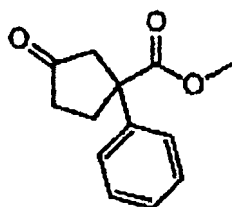
15

Una solución del intermedio de la etapa A (2,0 g, 9,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C se trató con 4,94 ml de un complejo de borano-tetrahidrofurano 1,0 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con 5 ml de agua. Se añadió bórax (2,28, 14,8 mmol) a la mezcla y después de 18 h la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró una cromatografía rápida eluyendo con acetato de etilo/hexanos (15%) en hexanos proporcionó 1,2 g de una mezcla cis/trans del alcohol del título.

20

Etapa C

25



30

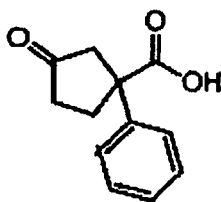
35

Una solución del intermedio de la etapa B (1,2 g, 5,4 mmol) en acetona (5,0 ml) se trató con 2 ml de reactivo de Jones (10,3 de CrO₃ en 35 ml de agua y 8,8 de H₂SO₄) y la mezcla se agitó durante 2 h. La acetona se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Una cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos (10-20%) proporcionó 0,34 g de la cetona del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,65 (d, 2H).

40

Etapa D

45



50

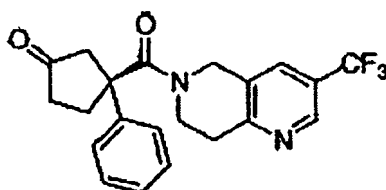
55

A una solución del intermedio de la etapa C (0,19 g, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (5,0 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (0,074 g en 2,0 ml de agua). La mezcla se agitó durante 6 h a 60°C y se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 7 y el metanol se evaporó. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío proporcionando 0,145 g (82%) del producto del título en forma de un aceite. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (m, 5H), 3,28 (d, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,163 (d, 2H).

60

Etapa E

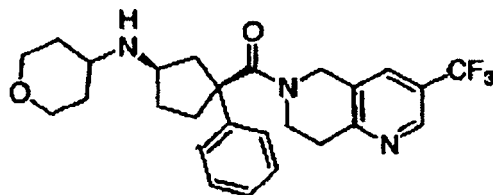
65



ES 2 306 867 T3

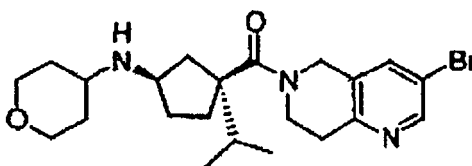
El ácido de la etapa D (0,14 g, 0,71 mmol) en diclorometano seco (3,0 ml) a temperatura ambiente se trató con intermedio 8 (0,39 g, 1,4 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,096 g, 0,71 mmol). Después de 10 min de agitación, se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,4 g, 2 mmol) a la mezcla y la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio después de 18 h. La suspensión se extrajo con diclorometano (x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. Una cromatografía rápida eluyendo con acetato de etilo/hexanos (25-30%) proporcionó 0,212 g (77%) del producto del título. LC-MS para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 389,14, encontrado 389,05.

Etapa F

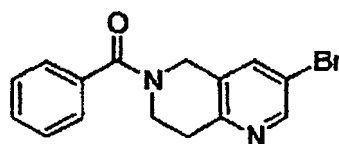


Una solución del intermedio de la etapa E (0,2 g, 0,5 mmol) en diclorometano (4,0 ml) se trató con tetrahydro-2H-piran-4-ilamina (0,105 g, 0,76 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. Después de agitar la mezcla durante 45 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,216 g, 1,02 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h, se filtró y el filtrado se extrajo con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. Una cromatografía de columna eluyendo con metanol/acetato de etilo (3%) proporcionó 0,082 g de los dos productos cis y 0,020 g de los dos productos del título trans que se transformaron posteriormente en sus sales de HCl. LC-MS para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ calculado 473,23, encontrado 474,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 68

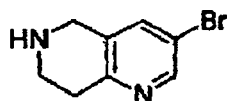


Etapa A



A una solución del producto descrito en el intermedio 28, etapa C (1,44 g, 5,68 mmol) en HBr al 48% (12 ml) se añadió bromuro de cobre (I) (1,01 g, 7,04 mmol) y solución saturada de nitrito de sodio (520 mg, 7,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 1 h y se calentó a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción se hizo alcalina mediante la adición de solución al 50% de KOH y seguidamente se extrajo con acetato de etilo (cuatro veces). Las partes orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 50% de acetato de etilo/hexanos a 75% de acetato de etilo/hexanos) produciendo el compuesto del Título (Ejemplo 52, etapa A, 0,79 g, 52%). ESI-MS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{PO}$: 316,02; encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.

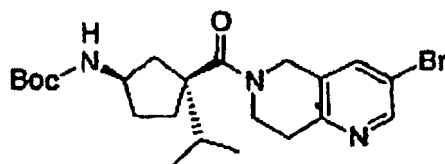
Etapa B



Una solución del intermedio de amida del Ejemplo 68, etapa AS (0,79 g) en HCl concentrado (50 ml) se llevó a reflujo durante 24 h. El disolvente y el HCl en exceso se evaporaron bajo vacío. El residuo se puso seguidamente en suspensión con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (1,20 g) en diclorometano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,2 h. El precipitado sólido se filtró y el filtrado se concentró proporcionando el compuesto del título (Ejemplo 55, etapa B, 274 mg, 53%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

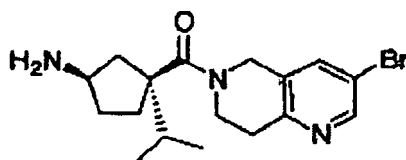
ES 2 306 867 T3

Etapa C



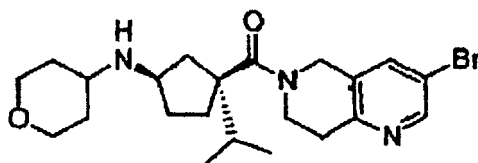
A un matraz se añadió intermedio 11 (274 mg, 1,01 mmol), el producto descrito en la etapa B, Ejemplo 68 (215 mg, 1,01 mmol), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (471 mg, 1,01 mmol), 4-dimetilaminopiridina (74 mg, 0,61 mmol), diisopropiletilamina (528 μ l, 3,03 mmol) y diclorometano (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 36 h bajo nitrógeno, se diluyó por medio de diclorometano, se lavó con agua (añadiendo 1 ml de HCl 1 N) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida (gel de sílice 50% de acetato de etilo/hexanos a 80% de acetato de etilo/hexanos produciendo el compuesto del título (Ejemplo 55, etapa C) (358 mg, 93%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,67-4,85 (m, 3H), 3,82-4,00 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,60-2,20 (m, 7H), 1,44 (s, 9H), 0,89 (m, 6H). ESI-MS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}_3$: 465,16; encontrado: $[\text{M}+\text{H}$ y $\text{M}+\text{H}+2]^+$ 466 y 468, respectivamente.

Etapa D



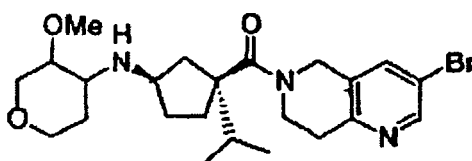
Una solución del intermedio de Boc-amida del Ejemplo 68, etapa C (350 mg, 0,75 mmol) en HCl/dioxano 4,0 N (4,0 ml, 16 mmol) se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó proporcionando el producto en forma de una sal de HCl (342 mg, 100%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,72-4,78 (m, 2H), 3,86-3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,02-2,14 ((m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,28-1,35 (m, 1H), 0,88 (m, 6H). ESI-MS calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}$: 365,11; encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.

Etapa E



Una solución del producto descrito en la etapa D, Ejemplo 68 (55 mg, 0,13 mmol) tetrahidro-4H-piran-4-ona (35 mg, 0,38 mmol), diisopropiletilamina (44 μ l, 0,25 mmol) y tamices moleculares triturados (4 \AA , 150 mg) en diclorometano (4 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (132 mg, 0,625 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con 15 ml adicionales de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó en TLC preparativa (1.000 micrómetros) (eluyente: 1,0% de $\text{NH}_4\text{OH}/10\%$ de metanol/ 89% de CH_2Cl_2) proporcionando el producto final del compuesto del título en forma de una base de ácido libre. Su sal de HCl (47,9 mg) se formó mediante tratamiento con HCl/dioxano 4 N. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,68-4,78 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,38-3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,04 (s ancho, 1H), 1,74-1,93 (m, 4H), 1,24-1,60 (m, 5H), 0,88 (m, 6H), LC-MS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 449,17; encontrado: $[\text{M}+\text{H}$ y $\text{M}+\text{H}+2]^+$ 450 y 452, respectivamente.

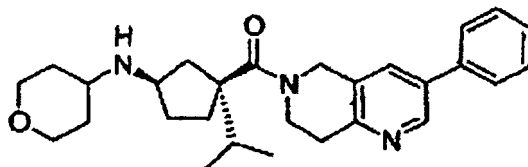
Ejemplo 69



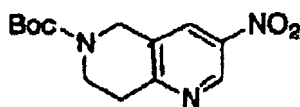
ES 2 306 867 T3

Este producto se preparó de una forma análoga a la del Ejemplo 68, con la excepción de que la tetrahydro-4H-piran-4-ona se sustituyó con intermedio 3. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,66-4,80 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,86-3,98 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,84 (s ancho, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,56-2,14 (m, 7H), 1,34 (m, 1H), 0,88 (m, 6H). LC-MS calculado para C₂₃H₃₄BrN₃O₃: 479,18; encontrado: 480 y 482 (M+H y M+H+2).

Ejemplo 70

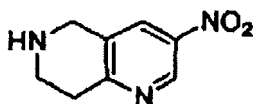


Etapa A



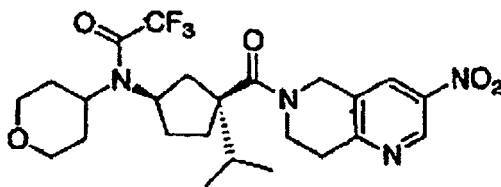
Una solución de 3,5-dinitro-1-metil-2-piridona (5,40 g, 27,1 mmol) y 4-oxo-1-piperidinocarboxilato de terc-butilo (6,48 g, 32,5 mmol) en NH₃/metanol 2 M (100 ml) se agitó a 60°C durante 16 h. El disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida (gel de sílice, 30% e acetato de etilo/hexanos a 50% de etilo/hexanos) produciendo el compuesto del título (6,22 g, 82%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), LC-MS calculado para C₁₃H₁₇N₃O₄: 279,12; encontrado [M+H]⁺ 280.

Etapa B



Una solución del intermedio descrito en el Ejemplo 70, etapa A (6,15 g, 22,02 mmol) en HCl/dioxano 4 N (110 ml, 440 mmol) se agitó durante 1,2 h. El disolvente se evaporó produciendo el compuesto en forma de la sal de HCl (5,47 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

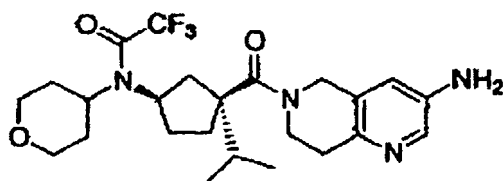
Etapa C



A una solución de intermedio 9 (8,39 g, 23,9 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió cloruro de oxalilo 2 M en diclorometano (17,36 ml, 34,72 mmol) y N,N-dimetilformamida (~ 100 μl). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se puso en alto vacío durante 2 h y se disolvió en diclorometano (40 ml). El cloruro de ácido formado se añadió a una solución del producto anteriormente descrito (Ejemplo 70, etapa B, 5,47 g, 21,70 mmol) y diisopropiletilamina (13,61 ml, 78,12 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se diluyó con diclorometano, se lavó con 10% de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida (gel de sílice, 80% de acetato de etilo/hexano a 100% de acetato de etilo) produciendo el compuesto del título (7,25 g, 65,3%). LC-MS calculado para C₂₄H₃₁F₃N₄O₅: 512,22; encontrado [M+H]⁺ 513.

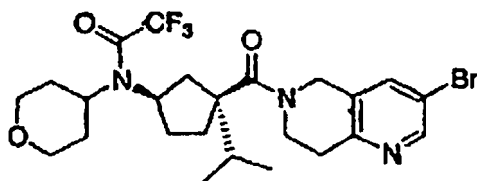
ES 2 306 867 T3

Etapa D



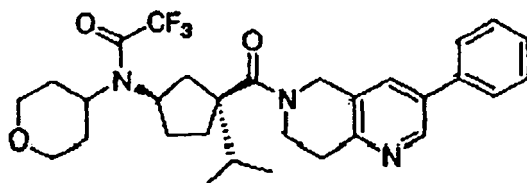
A una solución del intermedio descrito en el Ejemplo 70, etapa C (7,22 g, 14,1 mmol) en etanol (150 ml) se añadió 10% de Pd/C (750 mg). La mezcla de reacción se colocó en un aparato de Parr y se agitó bajo 50 libras (3,45 bares) de presión de H₂ durante 2 h. La solución se filtró a través de celite y se concentró bajo vacío proporcionando el producto deseado (6,97 g, 100%). LC-MS calculado para C₂₄H₃₃F₃N₄O₃: 482,25; encontrado: [M+H]⁺ 483.

Etapa E



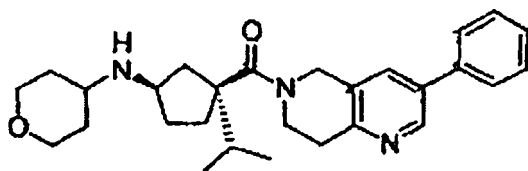
Este compuesto se preparó partiendo del mismo intermedio descrito en el Ejemplo 70, etapa D, como se detalla en el Ejemplo 52, etapa A. LC-MS calculado para C₂₄H₃₁BrF₃N₃O₃: 545,15; encontrado: [M+H]⁺ 546.

Etapa F



A una mezcla del producto descrito en el Ejemplo 70, etapa E (150 mg, 0,275 mmol), acetato de paladio (II) (1 mg) ácido fenilborónico (36,8 mg, 0,302 mmol), K₂CO₃ (190 mg, 1,38 mmol) Bromuro de tetrabutilamonio (88,7 mg, 0,275 mmol) se añadió lentamente agua (1 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 70°C durante 10 h, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (cinco veces). Las partes orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 1.000 micrómetros) (desarrollado mediante 80% de acetato de etilo/hexanos) proporcionando el producto (124 mg, 83%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (m, 1H), 7,42-7,66 (m, 6H), 4,75-4,98 (m, 2H), 3,88-4,20 (m, 6H), 3,22-3,62 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,74-2,86 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,80-2,21 (m, 4H), 1,53-1,74 (m, 3H), 0,94 (m, 6H). LC-MS calculado para C₃₀H₃₆F₃N₃O₃: 543,27; encontrado: [M+H]⁺ 544.

Etapa G



A una solución del producto descrito en el Ejemplo 70, etapa F (120 mg, 0,221 mmol) en etanol (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (168 mg, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se diluyó con metanol. El borohidruro de sodio en exceso se destruyó por medio de HCl 4 N en dioxano y seguidamente el disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 1.000 micrómetros) (desarrollado mediante 10% de [NH₄OH acuoso/metanol 1/9]/diclorometano) proporcionando el producto final del compuesto del título en forma de una base libre. Su sal de HCl (49,0 mg) se formó mediante tratamiento con HCl/dioxano 4 N. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 7,40-7,62 (m, 6H), 4,83 (s, 2H), 3,94-4,02 (m, 4H), 3,33-3,44 (m, 3H), 2,96-3,12 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 1,84-2,18 (m, 6H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,26 (s, 1H), 0,86-0,93 (m, 6H). LC-MS calculado para C₂₈H₃₇N₃O₂: 447,29; encontrado [M+H]⁺ 448.

ES 2 306 867 T3

TABLA 3

La Tabla siguiente muestra otros Ejemplos sintetizados de una forma similar al Ejemplo 70. La diferencia es la sustitución del sustituyente de fenilo con diversos grupos arilo sustituidos.

5

10

15

20

25

30

35

40

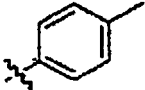
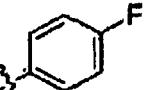
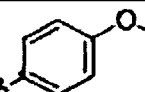
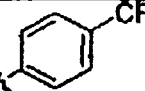
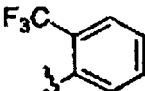
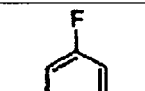
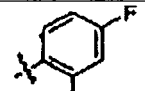
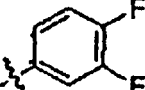
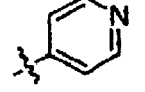
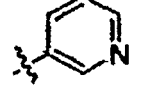
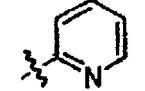
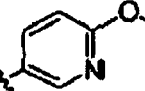
45

50

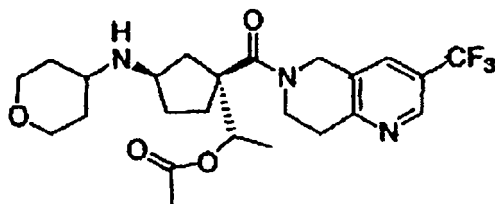
55

60

65

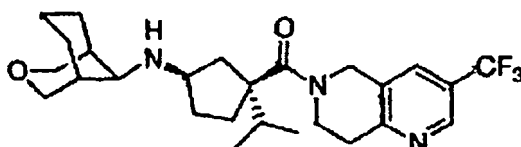
Ejemplo	Sustituyente	Fórmula molecular	Calculado [M]	Encontrado [M+H] ⁺
71		C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₂	461,30	462,3
72		C ₂₈ H ₃₆ N ₃ O ₂ F	465,27	466,3
73		C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₃	477,30	478,3
74		C ₂₉ H ₃₆ N ₃ O ₃ F ₃	515,24	516,3
75		C ₂₉ H ₃₆ N ₃ O ₂ F ₃	515,24	516,3
76		C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₂ F ₂	483,26	484,3
77		C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₂ F ₂	483,26	484,3
78		C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₂ F ₂	482,26	484,3
79		C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₂	448,27	449,3
80		C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₂	448,27	449,3
81		C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₂	448,27	449,3
82		C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₃	478,28	479,3

Ejemplo 83

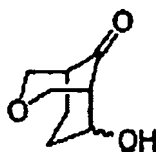


Una solución del isómero de elución más baja descrito en el Ejemplo 55 (40 mg, 0,091 mmol), ácido acético (210 μ l, 3,72 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió a una solución que contenía nBu₃P (900 μ l, 3,72 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (570 μ l, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a 0°C y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó a vacío. Una purificación por TLC preparativa (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio 90:9:1) proporcionó 13,5 mg (31%) del producto deseado. LC-MS: para C₂₄H₃₂N₃F₃O₄ calculado 483,23, encontrado 484,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 84



Etapa A



Una mezcla de 9,70 g (97,0 mmol) de tetrahidro-4H-piran-4-ona y 10,5 g (150 mmol) de pirrolidina se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La pirrolidina en exceso se separó bajo vacío. El residuo se disolvió en 90 ml de dietil-éter, se enfrió a 0°C y se añadieron 7,4 ml de acroleína. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche se añadieron 67 ml de agua seguidos de una solución de 14 g de ácido sulfúrico (98%) en 33 ml de agua. El éter y 10 ml de agua se separaron bajo presión reducida, la mezcla restante se llevó a reflujo durante 0,3 h y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla oscura resultante se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml); se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por MPLC (30% de acetato de etilo/hexanos). Se obtuvo una mezcla (6,6 g) de isómeros endo/exo (~ 1/1) junto con isómero rápido puro (1,0 g, endo) e isómero lento puro (0,8 g, exo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ endo: 4,58 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,60-2,30 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). Exo: 4,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 11,4 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 11,5 Hz, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Etapa B

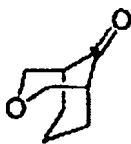


A una mezcla de la hidroxiketona de la etapa A, Ejemplo 84 (endo/exo: ~ 1:1, 3,12 g, 20 mmol), 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (9,0 g, 60 mmol) en benceno (25 ml) a 0°C se añadió gota a gota a una solución pura de anhídrido trifluorometanosulfónico. Se observó una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se vertió directamente en una columna de gel de sílice, eluyendo con 20% de Et₂O/hexanos. El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite amarillo claro (1,80 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,98 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,50 (d, J = 11,5).

ES 2 306 867 T3

Etapa C

5

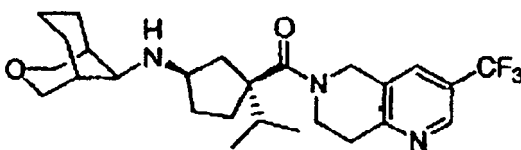


10 Una mezcla de la cetona insaturada de la etapa B, Ejemplo 84 (9,0 g) y 10% de Pd/C (0,9 g) en 50 ml de acetato de etilo se hidrogenó en un aparato de Parr durante 2 h bajo 50 libras (3,45 bares) de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración. El filtrado se evaporó. El producto se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (6,817 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,24 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 11,60 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,38 (brs, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,58 (m, 1H).

15

Etapa D

20

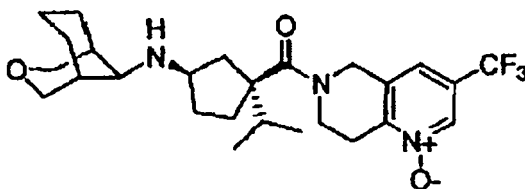


25 Se mezclaron intermedio 19 (117 mg, 0,300 mmol), la cetona bicíclica de la etapa C, Ejemplo 84 (84 mg, 0,6 mmol), diisopropiletilamina (78 mg, 0,60 mmol), tamices moleculares (4 Å, 200 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0,600 mmol) con 10 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 5 h, una LC-MS mostró una conversión completa. La reacción se inactivó con carbonato de sodio acuoso saturado, se filtró para separar los tamices moleculares insolubles. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (10% $[\text{NH}_4\text{OH}]$ acuoso/metanol 1/9)/diclorometano) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg, 44%). ESI-MS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 479; encontrado: 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los isómeros individuales endo y exo se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 10% de etanol y 90% de hexanos con un caudal de 9 ml/min.

35

Ejemplo 85

40



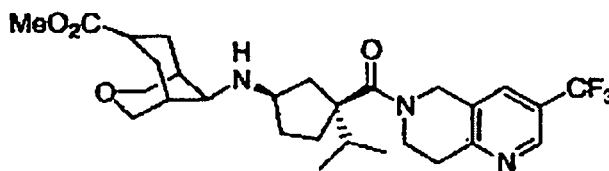
45

Este compuesto se preparó partiendo del intermedio 20 según el procedimiento detallado en el Ejemplo 84. ESI-MS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 495; encontrado: 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los isómeros individuales endo y exo se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 10% de etanol y 90% de hexanos con un caudal de 9 ml/min.

50

Ejemplo 86

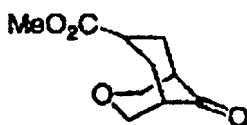
55



60

Etapa A

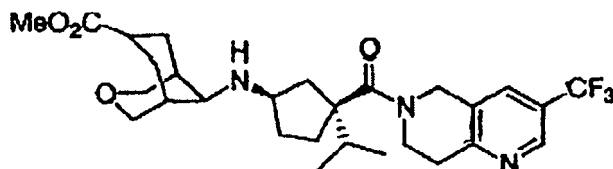
65



ES 2 306 867 T3

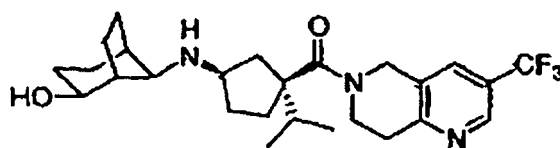
Una mezcla de tetrahidro-4H-piran-4-ona (10 g, 0,10 moles) y pirrolidina (12 g, 0,15 moles) se agitó durante 2 h. La pirrolidina en exceso se separó bajo vacío. El residuo de enamina se disolvió en 50 ml de acetonitrilo. A esta solución se añadió una solución pura de α -bromometil-acrilato de metilo. La mezcla se agitó durante 2 h antes de que se añadiera agua (30 ml). Después de ser agitada durante 2 h adicionales, el acetonitrilo se separó bajo vacío. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (3 x) y se secó sobre sulfato de sodio. Una cromatografía rápida (50% de acetato de etilo/hexano) proporcionó tres componentes. El componente más polar contenía el producto deseado. Una purificación mediante MPLC (30% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto puro (3,4 g, 17%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,20, 4,18 (ss, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,00, 2,98 (ss, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,22 (m, 2H).

Etapa B

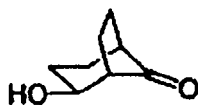


Este compuesto se preparó partiendo del intermedio 19 y el ceto-éster de la etapa A, Ejemplo 86, según el procedimiento detallado en el Ejemplo 84. ESI-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 537; encontrado 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los isómeros individuales endo y exo se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 10% de etanol y 90% de hexanos con un caudal de 9 ml/min.

Ejemplo 87

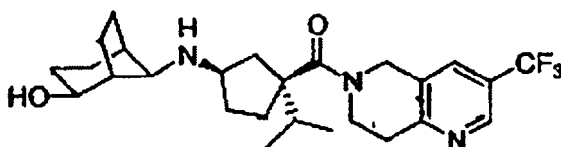


Etapa A



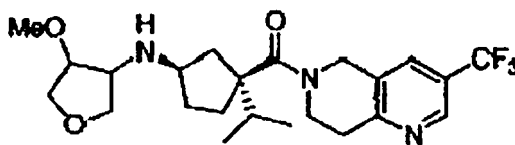
A una solución agitada de 1-morfolino-1-ciclopenteno (15,3 g, 100 mmol) en éter (150 ml) a 0°C se añadió solución pura de acroleína (90%, 9 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche se mezcló con agua (70 ml) y un solución de ácido sulfúrico concentrado (15 ml) en 30 ml de agua. El éter se separó y la solución acuosa se llevó a reflujo durante 30 min. La solución oscura se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con diclorometano (3 x), y se secó sobre sulfato de sodio. Una cromatografía rápida (50% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó dos componentes. Isómero rápido (3,2 g): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,05 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 9H), isómero lento (3,0 g) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,35 (m, 1H), 2,40-1,60 (m, 11H).

Etapa B

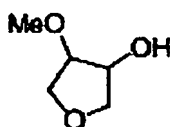


Este compuesto en forma de una mezcla de todos los diastereoisómeros se preparó partiendo del intermedio 19 y la hidroxi-cetona (isómeros rápidos o lentos, etapa A, Ejemplo 87) según el mismo procedimiento detallado en el Ejemplo 71. ESI-MS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 479; encontrado: 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Los isómeros individuales principales correspondientes a partir de las hidroxi-cetonas eluidas rápidas y lentas se obtuvieron usando un HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 3% de etanol y 95% de hexanos con un caudal de 9 ml/min.

Ejemplo 88

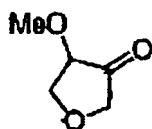


Etapa A



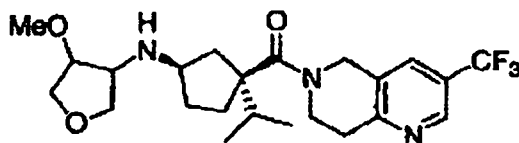
A una solución agitada de 3,4-anhidroeritritol (25 g, 240 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió hidruro de litio (2,1 g, 260 mmol) a 0°C. La suspensión resultante se agitó durante 1 h antes de que se añadiera yodometano (15,6 ml, 250 mmol). La suspensión se agitó durante 2 días y seguidamente a 50°C durante 2 h. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con hielo-agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía rápida (10% de metanol/diclorometano) produciendo el mono-alcohol deseado contaminado con éter alquilado en exceso. Una cromatografía rápida adicional (eluyente: acetato de etilo) proporcionó el alcohol puro en forma de un aceite incoloro (3,0 g, 11%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,29 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,60 (s ancho, 1H).

Etapa B



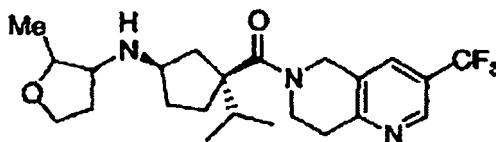
A una solución agitada de cloruro de oxalilo 2 M (12 ml, 24 mmol) se añadió diclorometano (10 ml). La solución se enfrió a -78°C bajo nitrógeno, se añadió dimetil-sulfóxido (2,83 ml, 40,0 mmol) gota a gota, se agitó durante 10 min y seguidamente se añadió la solución del alcohol de la etapa A, Ejemplo 88 (2,36 g, 20 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min antes de que se añadiera trietilamina (11,5 ml, 80 mmol). Después de ser calentada a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter. El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía rápida (eluyente: 1:1 de éter/diclorometano) produciendo la cetona deseada en forma de un aceite amarillo (2,4 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,40 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,58 (s, 3H).

Etapa C



Este compuesto se preparó partiendo del intermedio 19 y la tetrahidrofurano-cetona de la etapa B, Ejemplo 88, según el procedimiento detallado en el Ejemplo 71. LC-MS calculado para C₂₃H₃₂F₃N₃O₃; 455; encontrado: 456 [M+H]⁺. Los dos isómeros individuales principales cis se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 10% de etanol y 90% de hexanos con un caudal de 9 ml/min.

Ejemplo 89



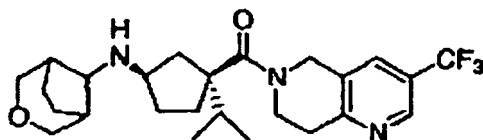
ES 2 306 867 T3

Este compuesto se preparó partiendo del intermedio 19 y 2-metil-tetrahidrofuran-3-ona disponible en el comercio según el procedimiento detallado en el Ejemplo 84. LC-MS calculado para $C_{23}H_{32}F_3N_3O_2$: 439; encontrado: 440 $[M+H]^+$. Los dos isómeros individuales principales cis se obtuvieron usando una HPLC equipada con una columna preparativa ChiralCel OD eluyendo con 5% de etanol y 95% de hexanos con un caudal de 9 ml/min.

5

Ejemplo 90

10



15

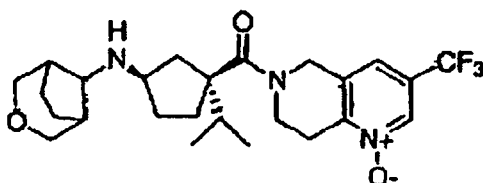
El intermedio 19 (76 mg, 0,18 mmol) se combinó con intermedio 26 (18 mg, 0,14 mmol), N,N-diisopropiletilamina (74 μ l, 0,43 mmol), tamices moleculares en polvo de 4 Å (100 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,710 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, seguidamente se filtró a través de celite, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó en primer lugar mediante TLC preparativa (gel de sílice, 0,5% de $NH_4OH/4,5\%$ de metanol/95% de diclorometano) proporcionando un producto en bruto del que un 20% se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, 20-100% de MeCN/ H_2O) y se convirtió en su sal de hidrocloreuro mediante la adición de cloruro de hidrógeno (solución 2 M en etil-éter) proporcionando 2,2 mg de un sólido blanco (17%). ESI-MS calculado para $C_{25}H_{34}F_3N_3O_2$: 465,26; encontrado 466 $[M+H]^+$.

20

25

Ejemplo 91

30



35

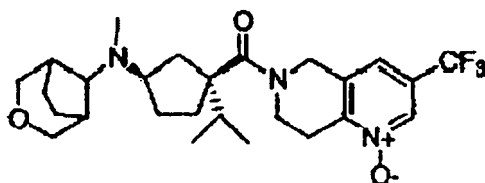
Se combinó intermedio 20 (129 mg, 0,32 mmol) con intermedio 26 (40 mg, 0,32 mmol), N,N-diisopropiletilamina (175 μ l, 1,05 mmol), tamices moleculares en polvo 4 Å (100 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (268 mg, 1,27 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y seguidamente se colocó en el refrigerador durante una noche antes de ser filtrada a través de celite, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , filtrada y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice 0,5% de $NH_4OH/4,5\%$ de metanol/95% de diclorometano) y se convirtió en su sal de hidrocloreuro mediante la adición de cloruro de hidrógeno (solución 2 M en etil-éter) proporcionando 75 mg de un sólido blanco (48%). ESI-MS calculado para $C_{25}H_{34}F_3N_3O_3$: 481,26; encontrado 482 $[M+H]^+$.

40

45

Ejemplo 92

50



55

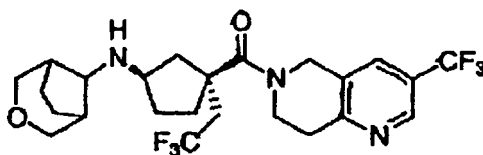
El producto del Ejemplo 91 (11 mg, 0,021 mmol) se combinó con formalina (solución acuosa al 37% 17 μ l, 0,21 mmol) N,N-diisopropiletilamina (8 μ l, 0,05 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (20 mg) en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (22 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de filtrar a través de celite, lavar con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar bajo presión reducida. El producto se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 0,5% de $NH_4OH/4,5\%$ de metanol/95% de diclorometano) y se convirtió en su sal de hidrocloreuro mediante la adición de cloruro de hidrógeno (solución 2 M en etil-éter) proporcionando 6,4 mg de un sólido blanco (58%). ESI-MS calculado para $C_{26}H_{36}F_3N_3O_2$: 495,27; encontrado 496 $[M+H]^+$.

60

65

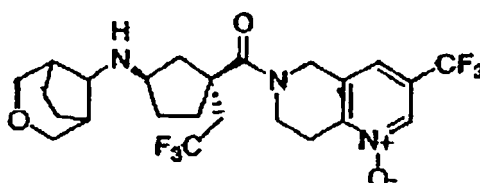
ES 2 306 867 T3

Ejemplo 93



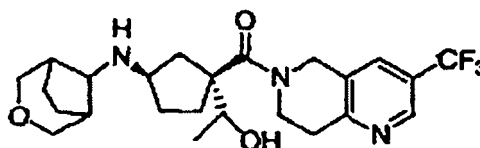
El intermedio 23 (37 mg, 0,079 mmol) se combinó con intermedio 26 (10 mg, 0,079 mmol), N,N-diisopropiletilamina (43 μ l, 0,25 mmol) tamices moleculares en polvo de 4 Å (50 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0,24 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h antes de ser filtrada a través de celite, lavada con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 0,5% de NH_4OH /4,5% de metanol/95% de diclorometano) y se convirtió en su sal de hidrocloreuro mediante la adición de cloruro de hidrógeno (solución 2 M en etil-éter) proporcionando 18 mg de un sólido blanco (45%). ESI-MS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$: 505, 22; encontrado 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 94



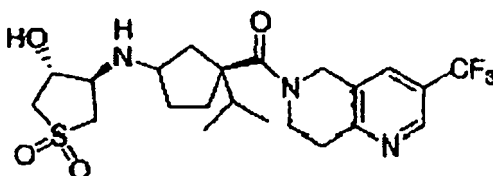
El intermedio 24 (70 mg, 0,16 mmol) se combinó con intermedio 26 (20 mg, 0,16 mmol), N,N-diisopropiletilamina (72 μ l, 0,42 mmol), tamices moleculares de 4 Å (100 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (165 mg, 0,78 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y seguidamente se colocó en el refrigerador durante el fin de semana antes de ser filtrada a través de celite, lavada con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 0,5% de NH_4OH /4,5% de metanol/95% de diclorometano) y se convirtió en su sal de hidrocloreuro mediante la adición de cloruro de hidrógeno (solución 2 M en etil-éter) proporcionando 24 mg de un sólido blanco (29%). ESI-MS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$: 521,21; encontrado 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 95



Se combinó intermedio 16 (68 mg, 0,016 mmol) con intermedio 26 (19 mg, 0,16 mmol), N,N-diisopropiletilamina (82 μ l, 0,48 mmol), tamices moleculares en polvo de 4 Å (100 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días antes de ser filtrada a través de celite, lavada con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 0,5% de NH_4OH /4,3% de metanol/95% de diclorometano) proporcionando 2 diastereómeros. La mancha superior y la mancha inferior se convirtieron ambas en sus sales de hidrocloreuro mediante la adición de cloruro de hidrógeno (solución 2 M en etil-éter) proporcionando 17 mg y 5 mg, respectivamente. Mancha superior: ESI-MS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 467,24; encontrado 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ mancha inferior: ESI-MS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 467,24; encontrado 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

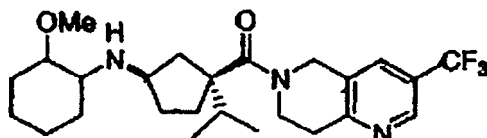
Ejemplo 96



ES 2 306 867 T3

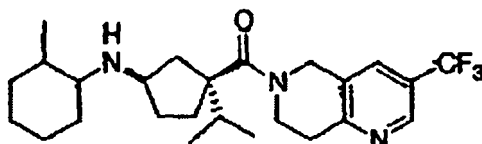
A una solución de intermedio 27 (20 mg, 0,057 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió 1,1-dióxido de (3R, 4R)-4-aminotetrahidrotiofeno-3-ol (17 mg, 0,11 mmol) tamices moleculares de 4 Å (50 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días antes de ser diluida con diclorometano y lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto resultante se purificó mediante TLC preparativa (4,5% de metanol/0,5% de NH₄OH/95% de diclorometano) proporcionando los dos estereoisómeros individuales deseados. Banda superior: HPLC-MS calculado para C₂₂H₃₀F₃N₃O₄S: 489,19; encontrado 490 [M+H]⁺. Banda inferior HPLC-MS calculado para C₂₂H₃₀F₃N₃O₄S: 489,19; encontrado 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 97



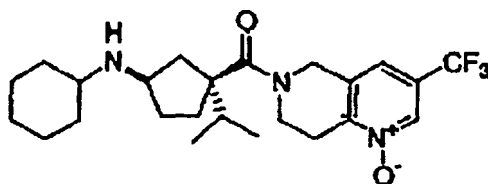
Este compuesto se preparó como se detalló en el Ejemplo 1 usando 2-metoxiciclohexanona en lugar de tetrahydro-4H-piran-4-ona. Los cuatro isómeros en el anillo de ciclohexano se resolvieron en una columna preparativa Chiral OD (5/95, etanol/hexanos). LC-MS para C₂₅H₃₆F₃N₃O₂ calculado: 467,28; encontrado: 468,25 [M+H]⁺.

Ejemplo 98



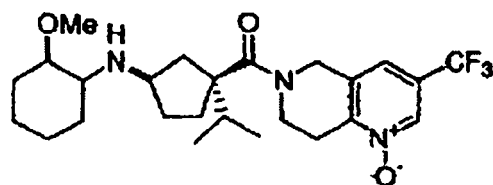
Este compuesto se preparó como se detalló en el Ejemplo 1 usando 2-metil-ciclohexanona en lugar de tetrahydro-4H-piran-4-ona. El racemato cis y trans con respecto al anillo de ciclohexano se resolvió en una columna preparativa Chiral AD (2,98, etanol/hexanos). LC-MS para C₂₅H₃₆F₃N₃O calculado: 451,28; encontrado: 452,35 [M+H]⁺.

Ejemplo 99



Este compuesto se preparó como se detalló en el Ejemplo 30 usando ciclohexanona en lugar de tetrahydro-4H-piran-4-ona. LC-MS para C₂₄H₃₄F₃N₃ calculado: 453,26; encontrado: 454,3 [M+H]⁺.

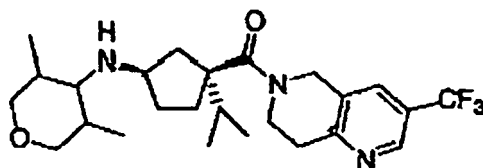
Ejemplo 100



Este compuesto se preparó como se detalló en el Ejemplo 30 usando 2-metoxiciclohexanona en lugar de tetrahydro-4H-piran-4-ona. LC-MS para C₂₅H₃₆F₃N₃O₃ calculado: 484,27; encontrado 484,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

5



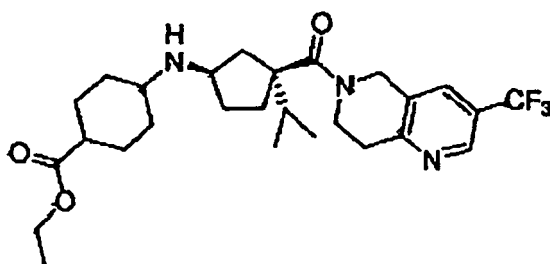
10

Seguindo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 pero usando intermedio 31 en lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona se proporcionó el Ejemplo 101 en forma de una mezcla de 4 diastereómeros. Una separación quiral en la columna AD eluyendo con isopropanol/heptano (8%) proporcionó los cuatro diastereómeros resueltos. LC-MS para $C_{25}H_{36}F_3N_3O_2$ calculado 467,28, encontrado 468,25 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 102

20



25

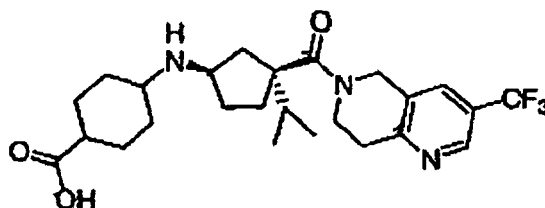
30

Seguindo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 pero usando 4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo en lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona se proporcionó el Ejemplo 105 en forma de una mezcla de 2 diastereómeros. La separación quiral en la columna o de eluyendo con etanol/heptano (15%) proporcionó los dos diastereómeros resueltos. LC-MS para $C_{27}H_{36}F_3N_3O_3$ calculado 509,29, encontrado 510,4 $[M+H]^+$.

35

Ejemplo 103

40



45

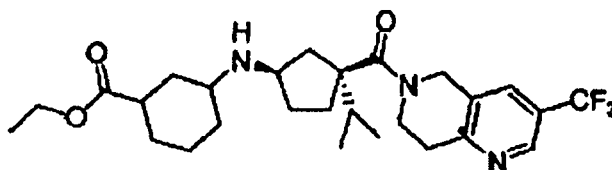
50

Una solución de los ésteres diastereómeros del Ejemplo 102 (45 mg, 0,1088 mmol) en metanol (1,0 ml) se trató con una solución acuosa de $LiOH \cdot H_2O$ (10 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante una noche. Los componentes volátiles se evaporaron y el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa proporcionando el Ejemplo 82. LC-MS para $C_{25}H_{34}F_3N_3O_3$ calculado 481,26, encontrado 482,35 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104

55

60

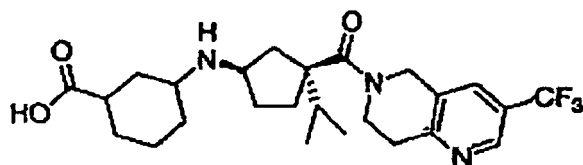


65

Seguindo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, pero usando 3-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo en lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona se proporcionó el Ejemplo 104 en forma de una mezcla de 2 diastereómeros. LC-MS para $C_{27}H_{38}F_3N_3O_3$ calculado 509,29, encontrado 510,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

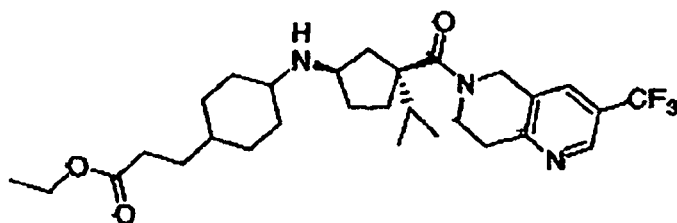
5



10 Una solución de los ésteres diastereómeros del Ejemplo 104 (65 mg, 0,13 mmol) en metanol (1,5 ml) se trató con una solución acuosa de LiOH (20 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante una noche. Los componentes volátiles se evaporaron y el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa. LC-MS para $C_{25}H_{34}F_3N_3O_3$ calculado 481,56, encontrado 482,5 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 106

20



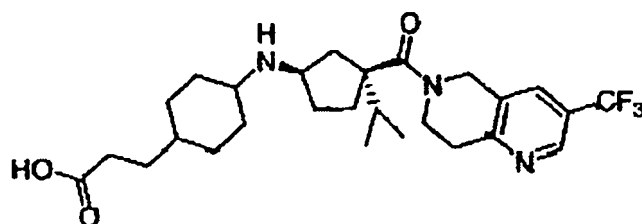
25

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 pero usando 3-(4-oxociclohexil)propanoato de etilo en lugar tetrahidro-4H-piran-4-ona se proporcionó el Ejemplo 106 en forma de una mezcla de 2 diastereómeros. LC-MS para $C_{29}H_{42}F_3N_3O_3$ calculado 537,32, encontrado 538,5 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 107

35



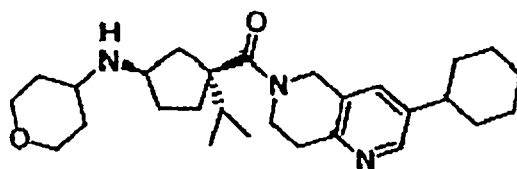
40

45 Una solución de los ésteres diastereómeros del Ejemplo 106 (75 mg, 0,14 mmol) en metanol (1,5 ml) se trató con una solución acuosa de LiOH (25 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante una noche. Los componentes volátiles se evaporaron y el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa. LC-MS para $C_{27}H_{38}F_3N_3O_3$ calculado 509,29, encontrado 510,5 $[M+H]^+$.

45

Ejemplo 108

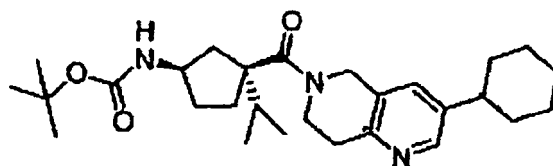
50



55

Etapa A

60



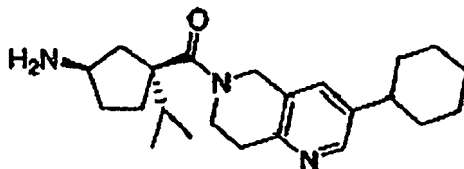
65

ES 2 306 867 T3

Se siguió el procedimiento descrito en la etapa A, intermedio 19, Usando intermedio 34 en lugar de intermedio 8. LC-MS para $C_{28}H_{43}N_3O_3$ calculado 469,33, encontrado 470,3 $[M+H]^+$.

Etapa B

5



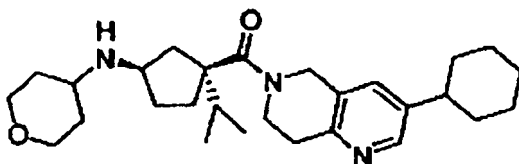
10

Una solución del producto de la etapa A en acetato de etilo a $0^{\circ}C$ se trató con una solución saturada de HCl en acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío proporcionando el producto del título en forma de una espuma blanca. LC-MS para $C_{23}H_{35}N_3O$ calculado 369,28, encontrado 370,5 $[M+H]^+$.

15

Etapa C

20



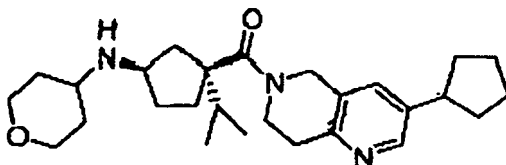
25

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 pero usando el producto de la etapa B en lugar de intermedio 29, se proporcionó el Ejemplo 108. LC-MS para $C_{28}H_{35}N_3O_2$ calculado 453,34, encontrado 454,4 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 109

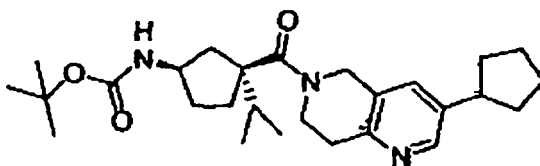
35



40

Etapa A

45



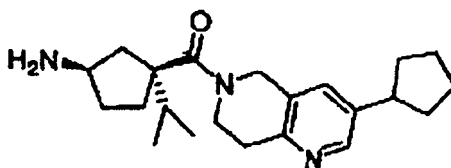
50

Partiendo de 0,235 g de intermedio 35 y siguiendo el procedimiento indicado para el intermedio 19, la etapa A proporcionó 0,245 g del compuesto del título. LC-MS para $C_{27}H_{41}N_3O_3$ calculado 455,3, encontrado 400,3 $[M+H-56]^+$.

55

Etapa B

60

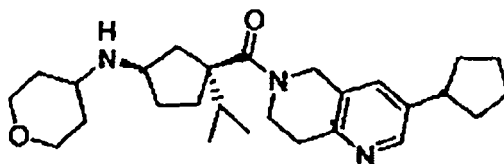


65

Una solución del Producto de la etapa A en acetato de etilo a $0^{\circ}C$ se trató con una solución saturada de HCl en acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío proporcionando 0,240 g del producto del título. LC-MS para $C_{22}H_{33}N_3O$ calculado 355,2, encontrado 356,3 $[M+H]^+$.

Etapa C

5

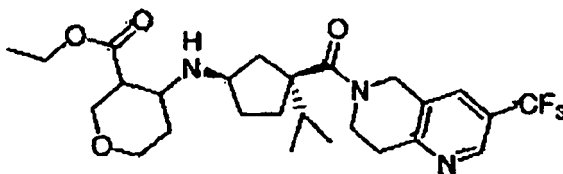


10

Si siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 y partiendo del intermedio preparado en la etapa B (0,1 g, 0,2 mmol) se proporcionaron 0,1 g del Ejemplo 109 en forma de su sal de HCl. LC-MS para $C_{27}H_{41}N_3O_2$ calculado 439,3, encontrado 440,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

20



25

Si siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 y partiendo de los intermedios 19 (0,1 g, 0,2 mmol) y 32 se proporcionaron 0,0031 g del Ejemplo 110 en forma de una mezcla de sales de HCl de compuestos diastereómeros. LC-MS para $C_{26}H_{36}F_3N_3O_4$ calculado 511,2, encontrado 512,3 $[M+H]^+$.

30

Aunque la invención ha sido descrita e ilustrada mediante referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden ser aplicables dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares expuestas en la presente memoria descriptiva con anterioridad como consecuencia de las variaciones en las respuestas del mamífero que esté siendo tratado para cualquiera de las indicaciones con los compuestos de la invención, indicados con anterioridad. Análogamente, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar dependiendo de los compuestos activos particulares seleccionados o de si están presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y estas variaciones o diferencias esperadas en los resultados están contempladas de acuerdo con los objetivos y prácticas de la presente invención.

40

45

50

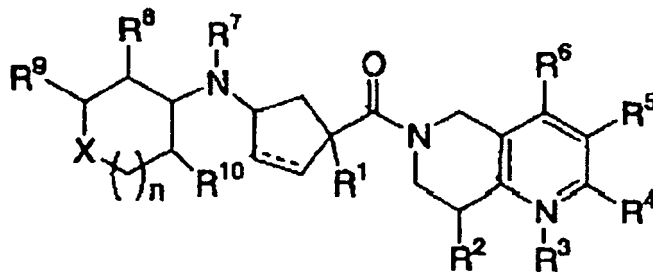
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



I

en la cual:

X se selecciona entre el grupo que consiste en:

-O-, -NR²⁰-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CR²¹R²²-, -NSO₂R²⁰-, -NCOR²⁰-, -NCO₂R²⁰-, -CR²¹CO₂R²⁰-, -CR²¹OCOR²⁰- y -CO-,

en la que R²⁰ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ en que los grupos alquilo, fenilo, bencilo y cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆ y trifluorometilo, en los que R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ en los que los grupos alquilo, fenilo, bencilo y cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆ y trifluorometilo;

R¹ se selecciona entre:

-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₀₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆-S-alquilo C₁₋₆, -(alquilo C₀₋₆)-(cicloalquilo C₃₋₇)-(alquilo C₀₋₆), hidroxilo, -CO₂R²⁰, heterociclo, -CN, -NR²⁰R²⁶-, NSO₂R²⁰-, -NCOR²⁰-, -NCO₂R²⁰-, -NCOR²⁰-, -CR²¹CO₂R²⁰-, -CR²¹OCOR²⁰-, fenilo y piridilo,

en el que R²⁶ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ en el que los grupos alquilo, fenilo, bencilo y cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆ y trifluorometilo, en los que los grupos alquilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1-7 sustituyentes, en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- (a) halo,
- (b) hidroxilo
- (c) -O-alquilo C₁₋₃,
- (d) trifluorometilo,
- (f) alquilo C₁₋₃,
- (g) -O-alquilo C₁₋₃,
- (h) -CO₂R²⁰,
- (i) -SO₂R²⁰,
- (j) -NHCOCH₃,
- (k) -NHSO₂CH₃,

ES 2 306 867 T3

(l) -heterociclo,

(m) =O,

5 (n) -CN,

y en los que los grupos fenilo y piridilo están sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, y trifluorometilo;

10 R² se selecciona entre:

(a) hidrógeno,

15 (b) hidroxilo,

(c) halo,

20 (d) alquilo C₁₋₃, en que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes independientemente seleccionados entre: flúor e hidroxilo,

(e) -NR²⁰R²⁶,

25 (f) -CO₂R²⁰,

(g) -CONR²⁰R²⁶,

(h) -NR²⁰COR²¹,

30 (i) -OCONR²⁰R²⁶,

(j) -NR²⁰CONR²⁰R²⁶,

(k) -heterociclo,

35 (l) -CN,

(m) -NR²⁰-SO₂-NR²⁰R²⁶,

40 (n) -NR²⁰-SO₂-R²⁶,

(o) -SO₂-NR²⁰R²⁶, y

45 (p) =O, en los que R² está conectado al anillo a través de un enlace doble;

R³ es oxígeno o está ausente;

50 R⁴ se selecciona entre:

(a) hidrógeno,

55 (b) alquilo C₁₋₆,

(c) trifluorometilo,

(d) trifluorometoxi,

60 (e) cloro,

(f) flúor,

(g) bromo, y

65 (h) fenilo;

ES 2 306 867 T3

R⁵ se selecciona entre:

(a) alquilo C₁₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor y opcionalmente sustituido con hidroxilo,

(b) -O-alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,

(c) -CO-alquilo C₁₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,

(d) -S-alquilo C₁₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,

(e) -piridilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ y CO₂R²⁰,

(f) flúor,

(g) cloro,

(h) bromo,

(i) -cicloalquilo C₄₋₆,

(j) -O-cicloalquilo C₄₋₆,

(k) fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ y CO₂R²⁰,

(l) -O-fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ y CO₂R²⁰,

(m) -cicloalquilo C₃₋₆, en el que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,

(n) -O-cicloalquilo C₃₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,

(o) -heterociclo,

(p) -CN, y

(q) -CO₂R²⁰;

R⁶ se selecciona entre:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆,

(c) trifluorometilo,

(d) flúor,

(e) cloro, y

(f) bromo;

R⁷ se selecciona entre:

(a) hidrógeno, y

(b) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆ y -O-alquilo C₁₋₃;

R⁸ se selecciona entre:

(a) hidrógeno,

ES 2 306 867 T3

(b) alquilo C_{1-6} , en que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se escogen entre el grupo de: flúor, alcoxi C_{1-3} , hidroxilo o $-CO_2R^{20}$,

(c) flúor,

(d) -O-alquilo C_{1-3} , en que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido 1-3 flúor,

(e) cicloalquilo C_{3-6} ,

(f) -O-cicloalquilo C_{3-6} ,

(g) hidroxilo,

(h) $-CO_2R^{20}$,

(i) $-OCOR^{20}$,

o R^7 y R^8 pueden estar conjuntamente unidos a través de un grupo alquilo C_{2-4} o una cadena de alquilo C_{0-2} -O-alquilo C_{1-3} para formar un anillo de 5-7 miembros;

R_9 se selecciona entre:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} , en que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se escogen entre el grupo de: flúor, alcoxi C_{1-3} , hidroxilo o $-CO_2R^{20}$,

(c) CO_2R^{20} ,

(d) hidroxilo, y

(e) -O-alquilo C_{1-6} , en que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se escogen entre el grupo de: flúor, alcoxi C_{1-3} , hidroxilo o $-CO_2R^{20}$,

o R^8 y R^9 pueden estar conjuntamente unidos a través de una cadena de alquilo C_{1-4} o una cadena de alquilo C_{0-3} -O-alquilo C_{0-3} para formar un anillo de 3-6 miembros;

R^{10} se selecciona entre:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} , en que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,

(c) flúor,

(d) -O-cicloalquilo C_{3-6} , y

(e) -O-alquilo C_{1-3} , en que el alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,

o R^8 y R^{10} pueden estar unidos conjuntamente mediante una cadena de alquilo C_{2-3} para formar un anillo de 5-6 miembros, en que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, $-CO_2R^{20}$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ,

o R^8 y R^{10} pueden estar conjuntamente unidos mediante una cadena de alquilo C_{1-2} -O-alquilo C_{1-2} para formar un anillo de 6-8 miembros, en que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, $-CO_2R^{20}$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ,

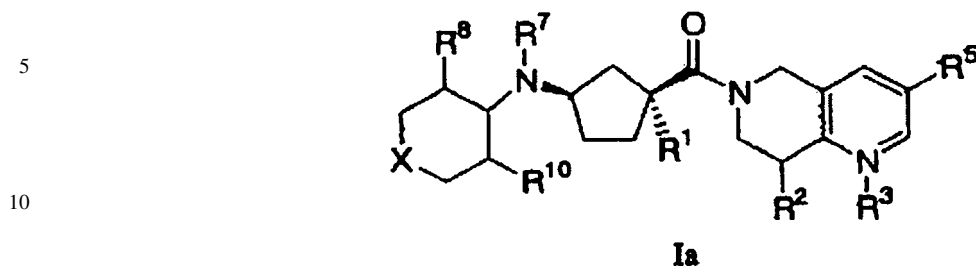
o R^8 y R^{10} pueden estar conjuntamente unidos mediante una cadena de -O-alquilo C_{1-2} -O- para formar un anillo de 6-7 miembros, en que los alquilo están sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre: halo, hidroxilo, $-CO_2R^{20}$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ;

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

la línea de rayas representa un enlace sencillo o doble;

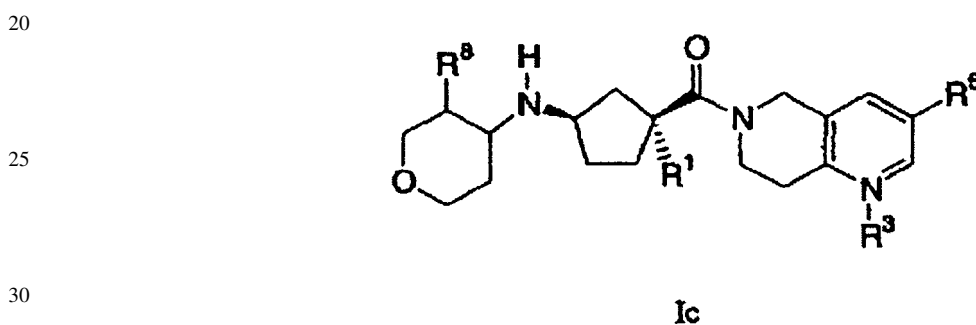
y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus diastereómeros individuales.

2. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula Ia:



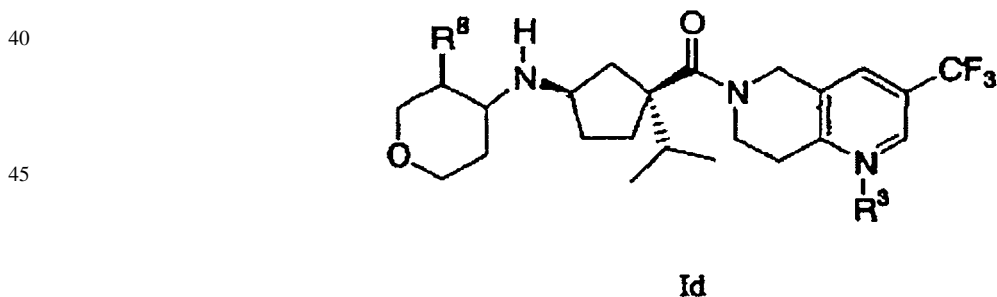
15 en la que R¹, R², R³, R⁵, R⁷, R⁸, R¹⁰ y X se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula Ic:



35 en la que R¹, R³, R⁵ Y R⁸ se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula Id:



en la que R³ y R⁸ se definen en la reivindicación 1.

55 5. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el cual:

X se selecciona entre el grupo que consiste en: -O- y -CH₂-.

60 6. El compuesto de una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 3 ó 5, en el que R¹ se selecciona entre:

(1) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

65 (a) halo

(b) hidroxí,

ES 2 306 867 T3

(c) -O-alquilo C_{1-3} , y

(d) trifluorometilo,

5 (2) -alquilo C_{0-6} -O-alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

(a) halo, y

10 (b) trifluorometilo,

(3) -alquilo C_{0-6} -S-alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con 1-6 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

15 (a) halo, y

(b) trifluorometilo,

20 (4) -(cicloalquilo C_{3-5})-(alquilo C_{0-6}), que está sin sustituir o sustituido con 1-7 sustituyentes en que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

(a) halo,

25 (b) hidroxilo,

(c) -O-alquilo C_{1-3} , y

(d) trifluorometilo.

30

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el cual:

R^2 se selecciona entre:

35 (a) hidrógeno,

(b) hidroxilo,

40 (c) $-NH_2$,

(d) $-CO_2H$,

(e) -triazolilo,

45 (f) -tetrazolilo,

(g) $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} ,

(h) $-CONH_2$,

50

(i) $-CONH$ -alquilo C_{1-6} ,

(j) $-NHCO$ -alquilo C_{1-6} ,

55 (k) $-NHCONH_2$,

(l) $-NHCONH$ -alquilo C_{1-6} ,

(m) $-OCONH$ -alquilo C_{1-6} ,

60

(n) $-NH-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , y

(o) $-SO_2-NH$ -alquilo C_{1-6} .

65

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es hidrógeno.

ES 2 306 867 T3

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 ó 5 a 8, en el cual:

R⁵ se selecciona entre:

- 5 (a) alquilo C₁₋₃ sustituido con 1-6 flúor,
(b) cloro,
(c) bromo,
10 (d) -O-fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo y trifluorometilo,
15 (e) fenilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halo y trifluorometilo, y
(f) -O-alquilo C₁₋₃ sustituido con 1-6 flúor.

20 10. El compuesto de la reivindicación 1 ó 8, en el que R⁶ es hidrógeno.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 7, 8 ó 10, en el cual:

25 R⁷ es hidrógeno o metilo.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el cual:

30 R⁸ se selecciona entre:

- (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁₋₃, que está sin sustituir o sustituido con 1-6 flúor,
35 (c) -O-alquilo C₁₋₃,
(d) flúor, y
40 (e) hidroxilo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 ó 10, en el cual:

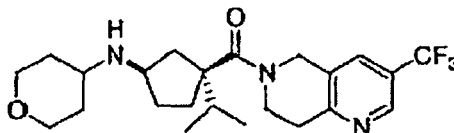
45 R⁹ es hidrógeno y R¹⁰ es hidrógeno.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11 ó 13, en el cual:

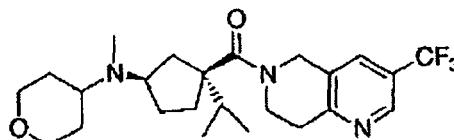
50 R⁸ y R¹⁰ están conjuntamente unidos por una cadena -CH₂CH₂- o una cadena -CH₂CH₂CH₂- para formar un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo.

15. Un compuesto, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

55

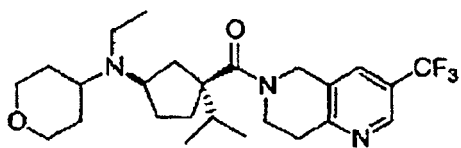


60

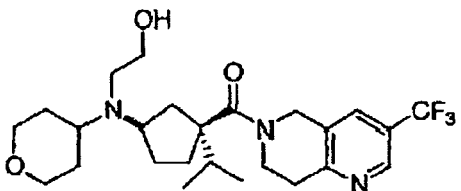


65

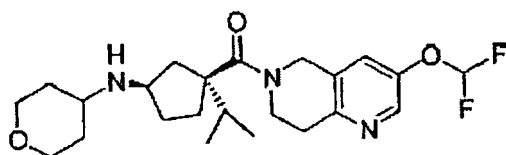
5



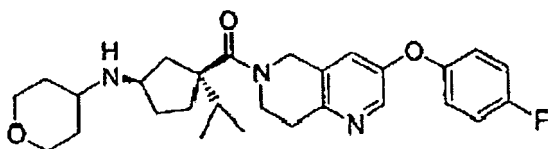
10



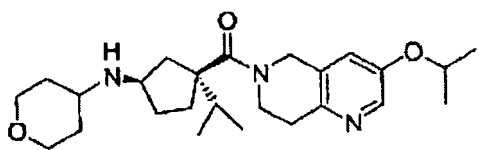
15



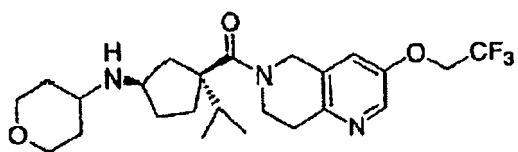
20



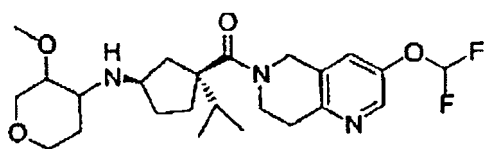
25



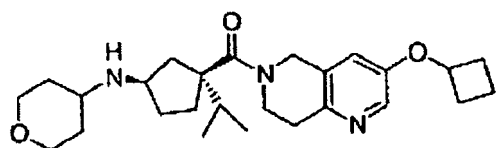
30



40

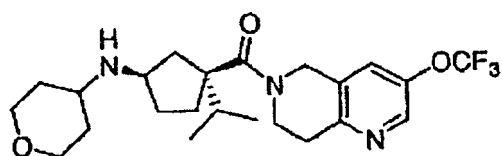


45



50

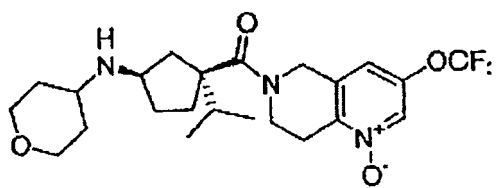
55



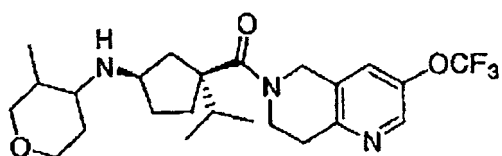
60

65

5

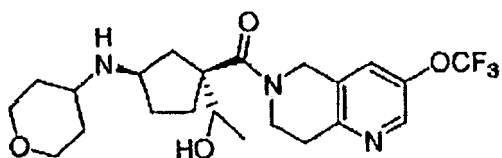


10



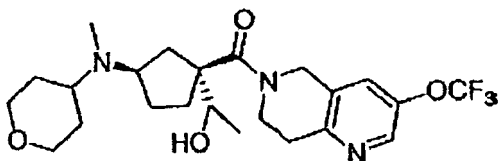
15

20



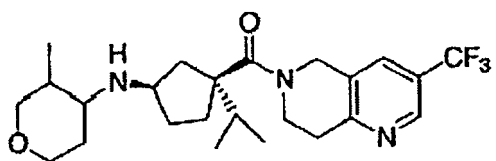
25

30



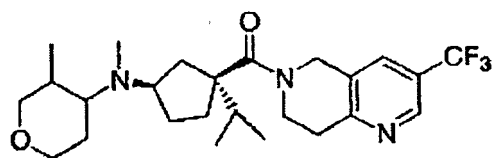
35

40



45

50



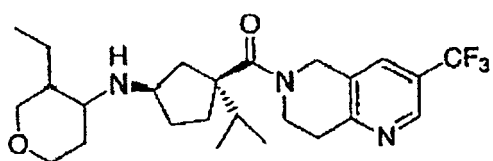
55

60

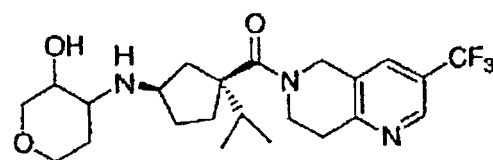
65

ES 2 306 867 T3

5

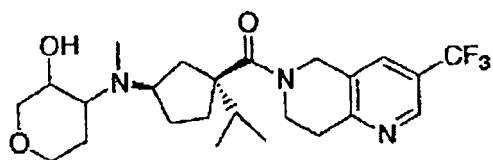


10



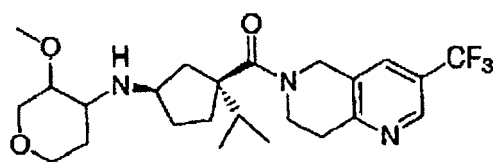
15

20



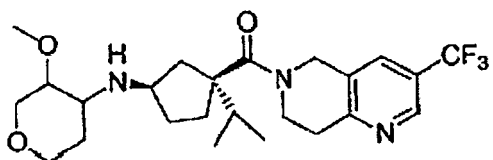
25

30



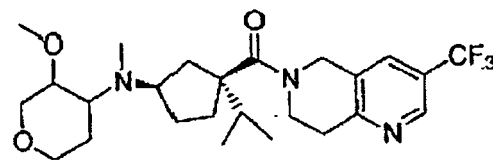
35

40



45

50

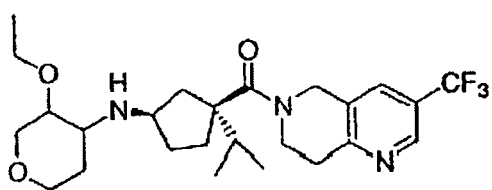


55

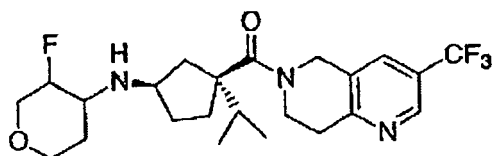
60

65

5

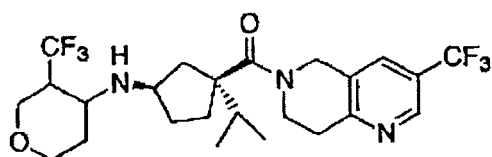


10



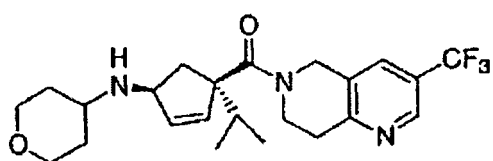
15

20



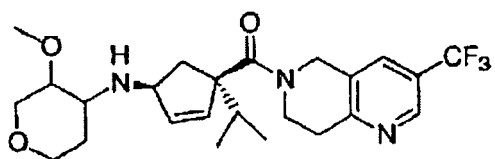
25

30



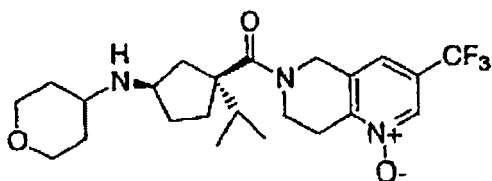
35

40



45

50

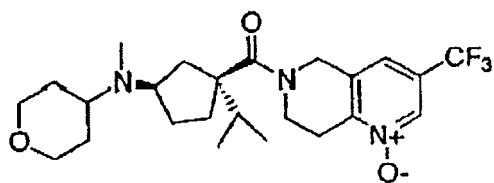


55

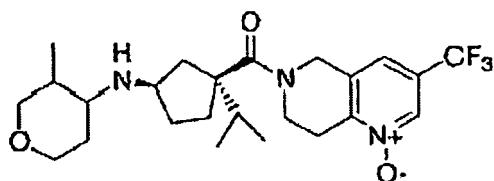
60

65

5

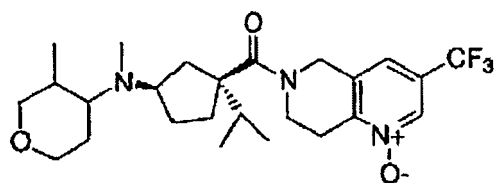


10



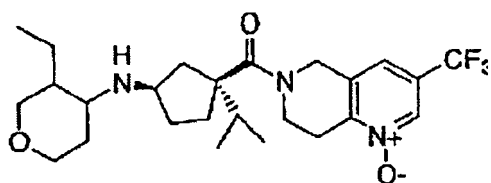
15

20



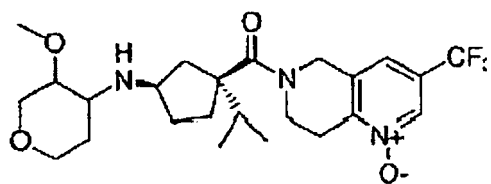
25

30



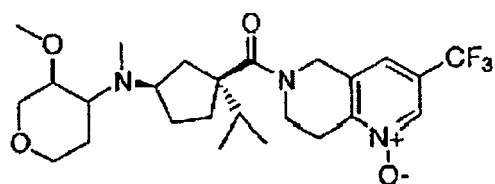
35

40



45

50

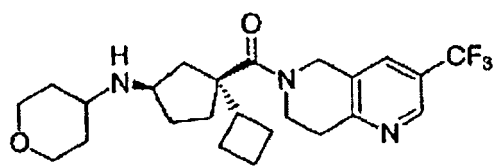


55

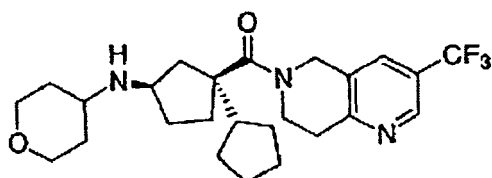
60

65

5

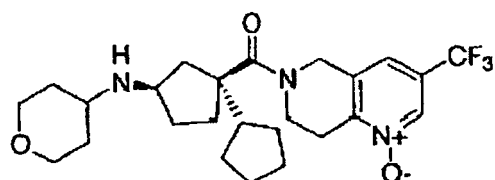


10



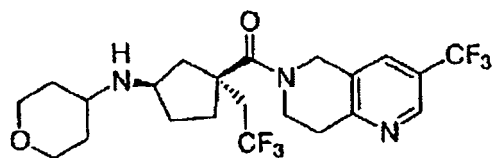
15

20



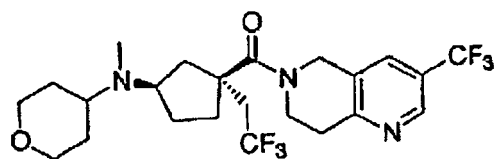
25

30



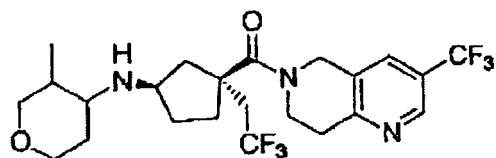
35

40



45

50

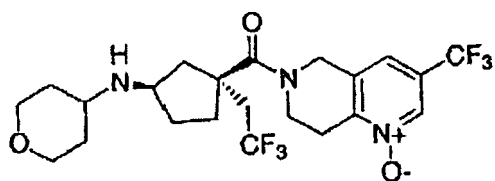


55

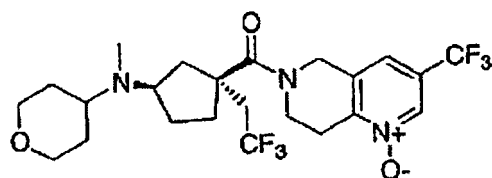
60

65

5

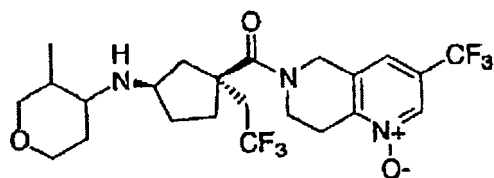


10



15

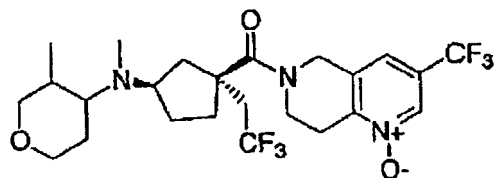
20



25

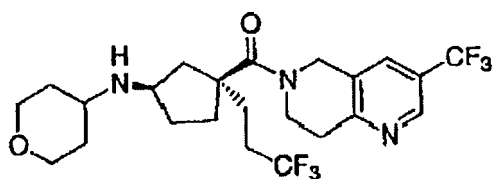
30

35



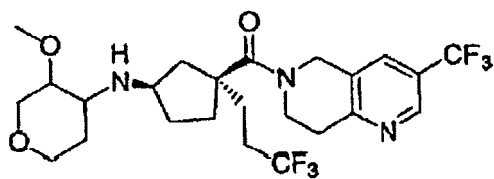
40

45



50

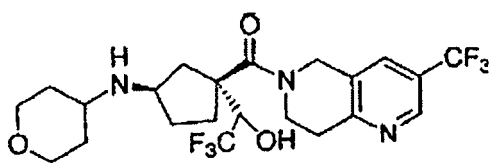
55



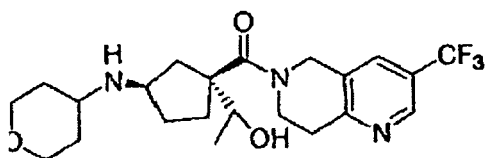
60

65

5

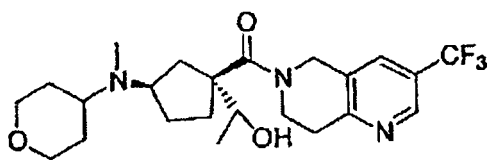


10



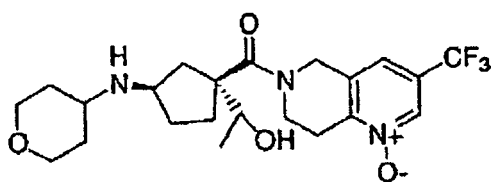
15

20



25

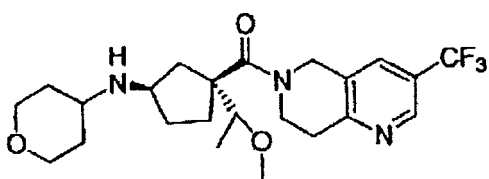
30



35

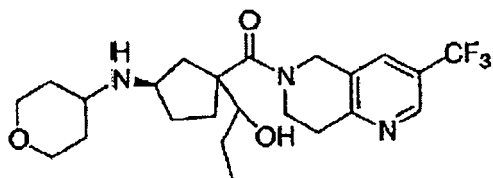
40

45



50

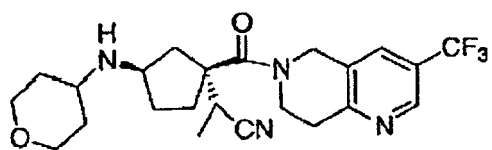
55



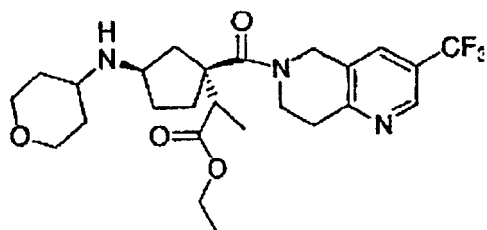
60

65

5



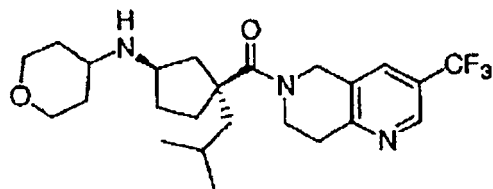
10



15

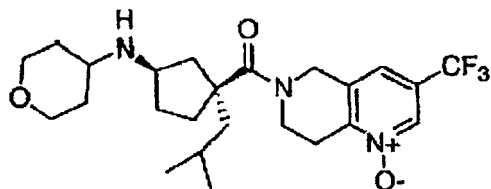
20

25



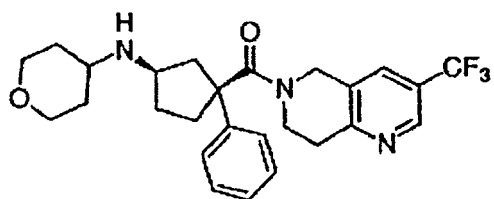
30

35



40

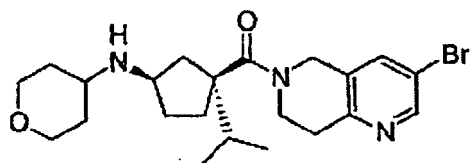
45



50

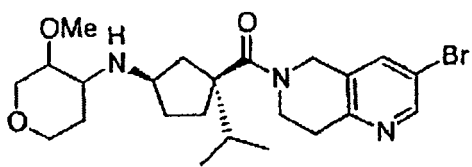
55

60

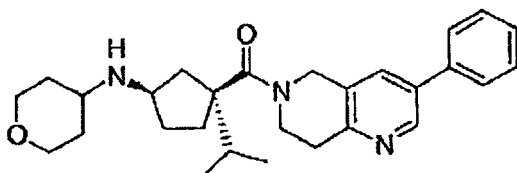


65

5

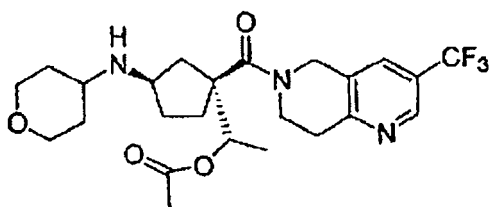


10



15

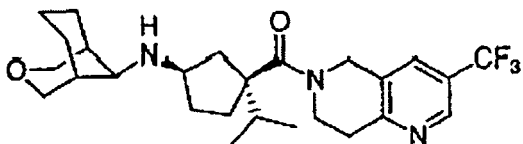
20



25

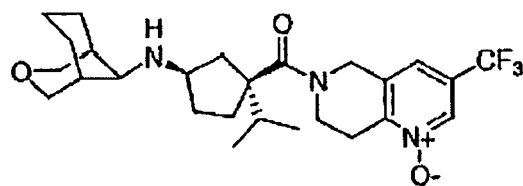
30

35



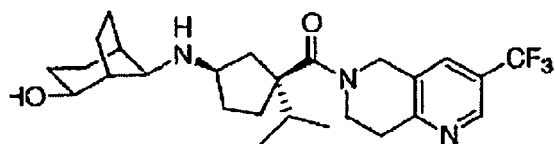
40

45



50

55

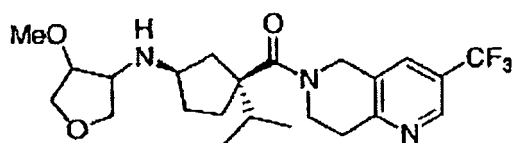


60

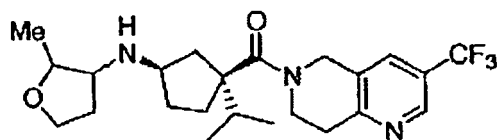
65

ES 2 306 867 T3

5

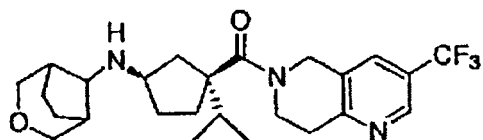


10



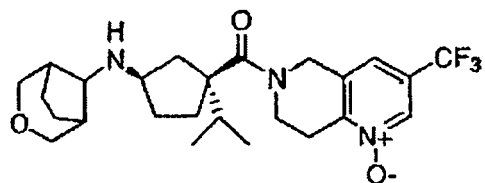
15

20



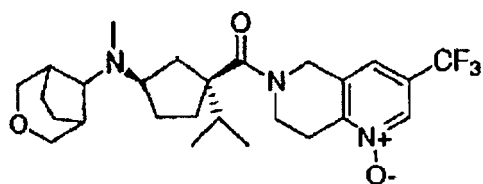
25

30



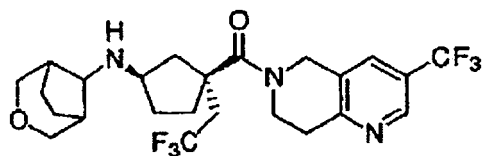
35

40



45

50



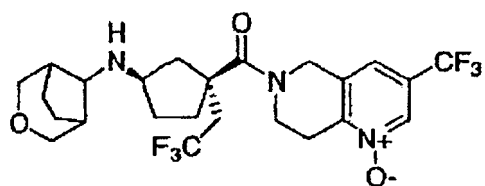
55

60

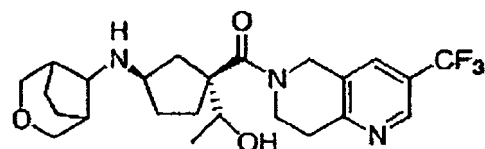
65

ES 2 306 867 T3

5

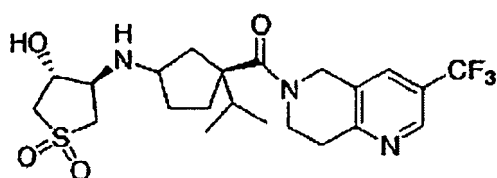


10



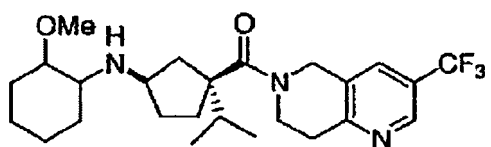
15

20



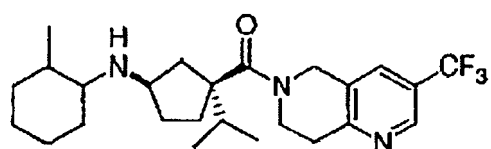
25

30



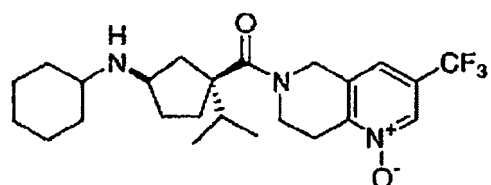
35

40



45

50

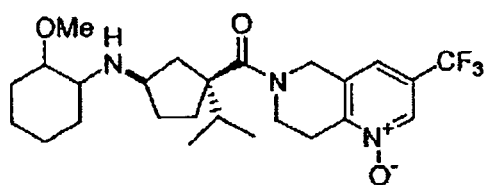


55

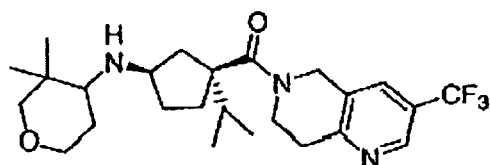
60

65

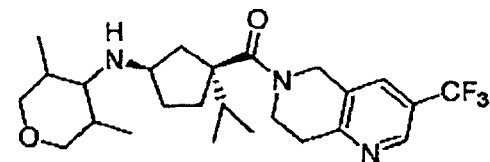
5



10

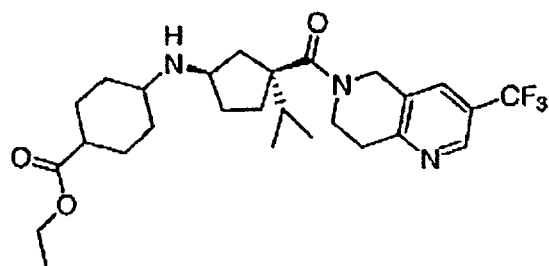


15



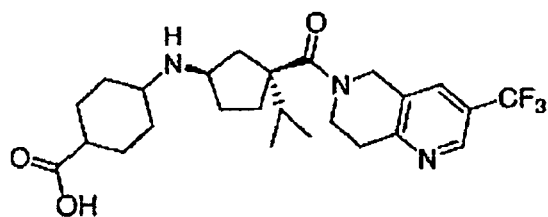
25

30



35

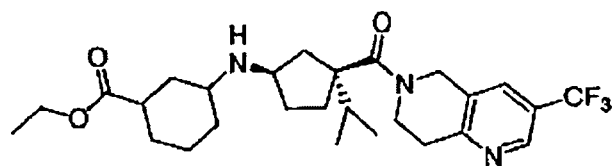
40



45

50

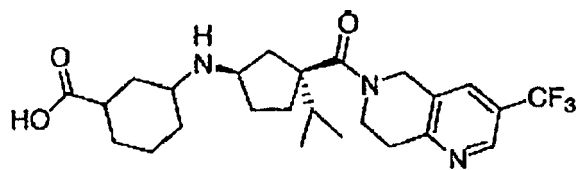
55



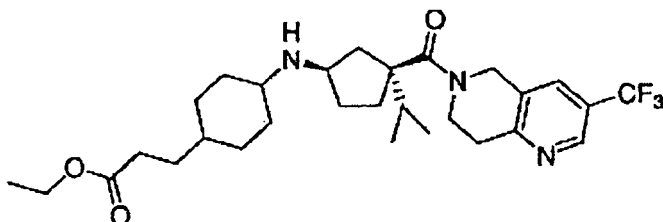
60

65

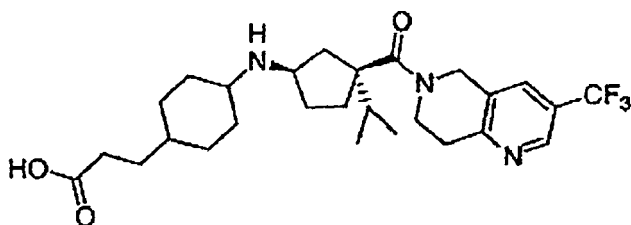
5



10

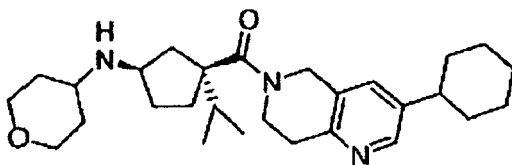


15



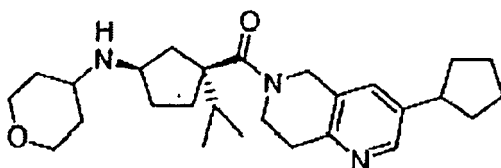
25

30



35

40



45

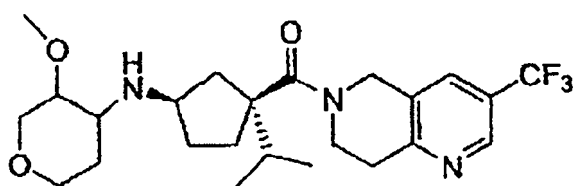
50

y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

55

16. Un compuesto, que es:

60



65

y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

ES 2 306 867 T3

17. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo inerte y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para ser usado en terapia.

19. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de quimiocinas.

20. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la fabricación de un medicamento para tratar, mejorar, regular o reducir el riesgo de un trastorno o enfermedad inflamatorio o inmunorregulador o de artritis reumatoide.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65