

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 272 749**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **A61P 3/04** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02752178 .0**(86) Fecha de presentación : **06.08.2002**(87) Número de publicación de la solicitud: **1421078**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**(54) Título: **Derivados de indol como agonistas β_3 adrenérgicos para el tratamiento de diabetes tipo 2.**(30) Prioridad: **14.08.2001 US 312275 P**(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center, Drop Code 1104
Indianapolis, Indiana 46285, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007(72) Inventor/es: **Bastian, Jolie, Anne;
Evers, Britta;
Finley, Don, Richard;
He, John, Xiaoqiang;
Jesudason, Cynthia, Darshini;
Karanjawala, Rushad, E.;
Ratz, Andrew, Michael;
Rocco, Vincent, Patrick;
Ruehter, Gerd;
Sall, Daniel, Jon;
Schotten, Theo;
Spinazze, Patrick, Gianpietro;
Stevens, Freddie, Craig;
Trankle, William, George y
Werner, John, Arnold**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol como agonistas β_3 adrenérgicos para el tratamiento de diabetes tipo 2.

5 La presente invención se halla en el campo de la medicina, especialmente en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y de la obesidad. De forma más específica, la presente invención se refiere a agonistas del receptor β_3 adrenérgico útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y de la obesidad.

10 En la actualidad, el tratamiento preferido para la diabetes de tipo 2 no insulinodependiente, así como para la obesidad, es dieta y ejercicio, con la vista puesta en la reducción de peso y en una sensibilidad mejorada hacia la insulina. Sin embargo, normalmente el cumplimiento por parte del paciente es escaso. El problema se complica por el hecho de que en la actualidad no hay medicaciones aprobadas que traten de forma adecuada ni la diabetes de tipo 2 ni la obesidad.

15 Una oportunidad terapéutica que se ha reconocido recientemente implica la relación entre la estimulación del receptor adrenérgico y los efectos anti-hiperglucémicos. Los compuestos que actúan como agonistas del receptor β_3 han mostrado que exhiben un marcado efecto sobre la lipólisis, la termogénesis y los niveles de glucosa sérica en modelos animales de la diabetes de tipo 2 (no insulinodependiente).

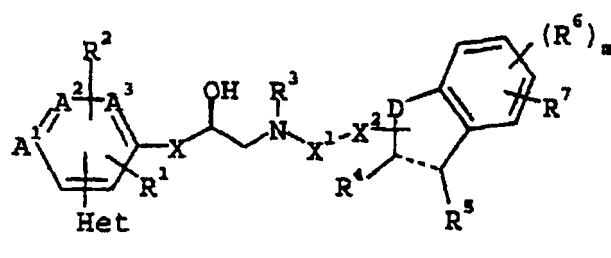
20 El receptor β_3 , que se encuentra en varios tipos de tejidos humanos, incluyendo en el tejido adiposo, tiene aproximadamente el 50% de homología a los subtipos de receptor β_1 y β_2 , pero es considerablemente menos abundante. La estimulación de los receptores β_1 y β_2 puede causar efectos adversos tales como taquicardia, arritmia o temblores. Como tal, en la antítesis, el documento EP-A-0168331 se refiere a los compuestos fenioxialquilaminopropanol sustituidos que tienen actividad antagonista en los receptores α y β . Estos compuestos se describen como útiles para 25 tratar, por ejemplo, la hipertensión y la angina de pecho. El documento EP-A-0221414 se refiere a compuestos de tienoisoxazol y tienopirazol que se han descrito como agentes antihipertensores. El documento DE2830884 se refiere a 3 compuestos de indolil-terc-butil aminopropanol que se describen como bloqueantes del receptor β . Se indica que estos compuestos son útiles como vasodilatadores en el tratamiento de la angina, la arritmia, etc.

30 Por tanto, para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 o de la obesidad es más deseable un agonista que sea selectivo para el receptor β_3 sobre el receptor β_1 y sobre el receptor β_2 en relación con un agonista no selectivo.

35 Sin embargo, estudios recientes han sugerido la presencia de un receptor β atípico asociado con la taquicardia auricular en ratas (*Br. J. of Pharmacol.*, 118: 2085-2098, 1996). En otras palabras, los compuestos que no son agonistas de los receptores β_1 y β_2 pueden modular todavía la taquicardia a través de la activación de un receptor β_4 aún por descubrir o a través de algún otro tipo de vía desconocida.

40 En los últimos años han aparecido un gran número de publicaciones que informan del éxito en el descubrimiento de agentes que estimulan el receptor β_3 . A pesar de estos desarrollos recientes, permanece existiendo la necesidad de desarrollar un agonista del receptor selectivo que tenga una actividad agonista mínima frente a los receptores β_1 y β_2 .

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



55

en la que:

60 la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble;

m es 0, 1 ó 2;

A¹, A² y A³ son carbono o nitrógeno a condición de que sólo uno de A¹, A² y A³ puede ser nitrógeno;

65

D es NR⁸, O o S;

Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, opcionalmente benzocondensado;

ES 2 272 749 T3

R¹ y R² son de forma independiente H, halo, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o SO₂(alquilo C₁-C₆);

5 R³ es H o alquilo C₁-C₆;

R⁴ forma un enlace con X² o es H, ciano, alquilo C₁-C₆, CONR⁹R⁹ o CO₂R⁹;

R⁵ forma un enlace con X² o es H o alquilo C₁-C₆;

10 R⁶ es de forma independiente en cada aparición halo, hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₆;

R⁷ es H, CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R¹⁰, CH=CHR¹¹, CH₂CH₂R¹¹, NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, O(CR¹²R¹³)_nR¹⁴, O(CR¹²R¹³)_pR¹⁵, SO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹⁰, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

15 R⁸ forma un enlace con X² o es H o alquilo C₁-C₆;

R⁹ y R¹⁰ son de forma independiente en cada aparición H, alquilo C₁-C₆ o fenilo; o cuando dos radicales R⁹ o dos radicales R¹⁰ están conectados al mismo átomo de nitrógeno, entonces dichos radicales R⁹ o R¹⁰ se pueden combinar con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo pirrolidinilo, piperidinilo o hexametilenimino;

R¹¹ es ciano, CO₂R¹⁶, CONR¹⁶R¹⁶, CONR¹⁶SO₂R¹⁶, SO₂R¹⁶, heterociclo o fenilo opcionalmente sustituido;

20 R¹² y R¹³ son de forma independiente en cada aparición H o alquilo C₁-C₆;

R¹⁴ es hidrógeno, CO₂R¹⁷, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂R¹⁷, SO₂NR¹⁷R¹⁷, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

25 R¹⁵ es ciano, NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸SO₂R¹⁸ u OR¹⁸;

30 R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son de forma independiente en aparición caso H, alquilo C₁-C₆ o fenilo; o cuando dos radicales R¹⁶ o dos radicales R¹⁷ o dos radicales R¹⁸ están conectados al mismo átomo de nitrógeno, entonces dichos radicales R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ se pueden combinar con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo pirrolidinilo, piperidinilo o hexametilenimino;

35 n es 0, 1, 2 ó 3;

p es 1, 2 ó 3;

40 X está ausente o es OCH₂ o SCH₂;

X¹ está ausente o es (CR¹⁹R²⁰)_q;

X² está ausente o es CO, CONR²¹ o NR²¹CO;

45 q es 1, 2, 3, 4 ó 5;

R¹⁹ y R²⁰ son de forma independiente en cada aparición H o alquilo C₁-C₆; o R¹⁹ y R²⁰ se combinan con el carbono al que ambos están unidos para formar un anillo carbocíclico C₃-C₇ y

50 R²¹ es H o alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula I, así como a nuevas formulaciones farmacéuticas que lo contienen. En otra forma de realización, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden adaptar para el uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y de la obesidad y para actuar como agonistas del receptor β_3 .

La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y de la obesidad, así como a un procedimiento para hacer de agonista del receptor β_3 empleando un compuesto de fórmula I.

60 Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 o de la obesidad. Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 o de la obesidad.

65 Para los propósitos de la presente invención, tal como se describe y se reivindica en esta invención, a continuación se definen los siguientes términos.

El término "halo" representa flúor, cloro, bromo o yodo.

ES 2 272 749 T3

La expresión “alquilo C₁-C₆” representa un radical de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que tiene entre uno y seis átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo y similares. La expresión “alquilo C₁-C₄” se refiere de forma específica a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y ciclobutilo. Un grupo “haloalquilo C₁-C₄” es un radical alquilo C₁-C₄ sustituido con hasta seis átomos de halógeno, preferentemente con entre uno y tres átomos de halógeno. Un ejemplo de un grupo haloalquilo es trifluorometilo. Un grupo “alcoxi C₁-C₆” es un radical alquilo C₁-C₆ conectado a través de un enlace de oxígeno.

La expresión “opcionalmente sustituido” tal como se usa en esta invención significa una sustitución opcional de entre uno y tres, preferentemente uno o dos grupos, seleccionados de forma independiente entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, nitro, fenilo, bencilo, triazol, tetrazol, 4,5-dihidrotiazol, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, COR²², CONR²²R²², CO₂R²², NR²²R²², NR²²COR²³, NR²²SO₂R²³, OCOR²³, OCO₂R²², OCONR²²R²², SR²², SOR²³, SO₂R²³ y SO₂(NR²²R²²), en los que R²² es de forma independiente en cada caso H, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo y en los que R²³ es de forma independiente en cada caso alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo.

Los términos “heterociclo” y “heterocíclico” representan un anillo estable de 5 ó 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado, totalmente insaturado o aromático, anillo que tiene entre uno y cuatro heteroátomos que se seleccionan de forma independiente entre el grupo constituido por azufre, oxígeno y nitrógeno. El heterociclo puede estar unido en cualquier sitio que proporcione una estructura estable. Los heterociclos representativos incluyen 1,3-dioxolano, 4,5-dihidrooxazol, furano, imidazol, imidazolidina, isotiazol, isoxazol, morfolina, oxadiazol, oxazol, oxazolidinodiona, oxazolidona, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno y triazol. Los heterociclos “benzocondensados” representativos incluyen benzoazol, benzimidazol, benzofurano, benzotifeno, benzotiazol, azaindol e indol. En las secciones Preparaciones y Ejemplos que siguen a continuación, se describen ejemplos específicos adicionales de heterociclos benzocondensados y no benzocondensados.

La expresión “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte para la reacción en curso, que solubilice de forma suficiente los reactivos para proporcionar un medio en el que efectuar la reacción deseada.

El término “paciente” incluye a humanos y a animales no humanos, tales como animales de compañía (perros y gatos y similares) y animales de granja. Los animales de granja son animales criados para la producción de alimentos. Los rumiantes o los animales “que rumian”, tales como vacas, toros, terneras, novillos, carneros, búfalos, bisontes, cabras y antílopes, son ejemplos de animales de granja. Otros ejemplos de animales de granja incluyen cerdos y aves (aves de corral), tales como pollos, patos, pavos y gansos. No obstante, otros ejemplos de animales de granja incluyen al pescado, al marisco y a los crustáceos criados en acuicultura. También se incluyen animales exóticos usados en la producción de alimentos, tales como caimanes, búfalos de agua y ratites (por ejemplo, emúes, ñandúes o avestruces).

El paciente preferido para el tratamiento es un humano.

Tal y como se usan en esta invención, los términos “tratamiento” y “tratar” incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, incluyen la prevención, impedimento, restricción, alivio, mejoría, ralentización, detención o inversión de la progresión o de la gravedad de una dolencia patológica, o de una secuela de la misma, descrita en esta invención.

En esta invención los términos y expresiones “prevención”, “prevención de”, “profilaxis”, “profiláctico” y “prevenir” se usan de forma intercambiable y se refieren a la reducción de la probabilidad de que el receptor de un compuesto de fórmula I incurra o desarrolle cualquiera de las dolencias patológicas, o cualquiera de las secuelas de las mismas, descritas en esta invención.

Tal como se usa en esta invención, la expresión “cantidad eficaz” significa una cantidad de un compuesto de fórmula I que es capaz de tratar las dolencias, o los efectos perjudiciales de las mismas, descritas en esta invención o que es capaz de actuar como agonista del receptor β_3 .

La expresión “agonista selectivo del receptor β_3 ” significa un compuesto que muestra agonismo preferente del receptor β_3 sobre el agonismo del receptor β_1 o del receptor β_2 . Así, los compuestos selectivos del receptor β_3 se comportan como agonistas para el receptor β_3 a concentraciones más bajas que las requeridas para un agonismo similar en los receptores β_1 y β_2 . Un compuesto selectivo también incluye a compuestos que se comportan como agonistas para el receptor β_3 y como antagonistas para los receptores β_1 y β_2 .

El término “farmacéutico” cuando se usa en esta invención como adjetivo, significa un producto sustancialmente no perjudicial para el paciente que lo recibe.

El término “formulación”, al igual que en una formulación farmacéutica, se pretende que abarque un producto que comprenda el ingrediente(s) activo(s) (compuesto de fórmula I) y el ingrediente(s) inerte(s) que constituye el vehículo, así como a cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más ingredientes cualquiera, o que sea el resultado de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por lo tanto, las formulaciones

farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y de un vehículo farmacéutico.

La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y para otros animales no humanos (tal como se describió anteriormente), conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

Debido a que ciertos compuestos de la presente invención contienen un radical ácido (por ejemplo, carboxi), el compuesto de fórmula I puede existir como una sal de adición de base farmacéutica del mismo. Dichas sales incluyen a aquellas procedentes de bases inorgánicas, tales como hidróxidos de amonio y de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares, así como sales procedentes de aminas orgánicas básicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxi alquilaminas y similares.

Debido a que ciertos compuestos de la presente invención contienen un radical básico (por ejemplo, amino), el compuesto de fórmula I también puede existir como una sal de adición de ácido farmacéutica. Dichas sales incluyen al salicilato, sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, 2-butino-1,4-dioato, 3-hexino-2,5-dioato, benzoato, clorobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, hipurato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y sales similares. Las sales de adición de ácido preferidas incluyen a las sales clorhidrato y glicolato.

25 Compuestos preferidos de la presente invención

Ciertos compuestos de la presente invención son especialmente interesantes y se prefieren. La siguiente lista expone varios grupos de compuestos preferidos. Se ha de entender que cada uno de los miembros de la lista se puede combinar con otras listas para crear grupos adicionales de compuestos preferidos.

- 30 a) el enlace representado por una línea discontinua es un doble enlace;
- b) m es 0 ó 1;
- c) m es 0;
- d) A¹, A² y A³ son carbono;
- e) D es NH;
- f) Het está en la posición orto en relación con X;
- g) Het es un anillo no benzocondensados, de 5 miembros, opcionalmente sustituido;
- 45 h) Het se selecciona entre benzotifeno; furano; isoxazol; oxazol; pirrol; tetrazol y tifeno; en el que dichos radicales Het están opcionalmente sustituidos una vez con metilo, ciano, SO₂NH₂ o COCH₃;
- i) Het es pirrol-1-ilo;
- j) Het es tien-2-ilo opcionalmente sustituido una vez con metilo, ciano, SO₂NH₂ o COCH₃;
- k) Het es tien-2-ilo opcionalmente sustituido una vez con ciano, SO₂NH₂ o COCH₃;
- 55 l) Het es tien-2-ilo;
- m) R¹ es H, metilo, etilo, CF₃, cloro o flúor;
- n) R¹ es H, metilo, cloro o flúor;
- 60 o) R¹ es H o flúor;
- p) R¹ es H;
- q) R² es H, metilo, etilo, CF₃, cloro o flúor;
- r) R² es H, metilo, cloro o flúor;
- s) R² es H o flúor;

ES 2 272 749 T3

t) R² es H;

u) R³ es H;

5 v) R⁴ es H;

w) R⁵ forma un enlace con X²;

x) R⁶ es ciano en cada caso;

10 y) R⁷ está en la posición 6- o en la posición 7- del sistema de anillo indol, benzofurano o benzotiofeno al que está unido;

15 z) R⁷ está en la posición 7-;

aa) R⁷ es H o CO₂H;

20 bb) R⁷ es CH=CHR¹¹; R¹¹ es tetrazol, CONR¹⁶R¹⁶ o CO₂R¹⁶ y R¹⁶ es de forma independiente H o alquilo C₁-C₄ en cada caso;

25 cc) R⁷ es CH₂CH₂R¹¹, R¹¹ es CO₂R¹⁶ o CONR¹⁶R¹⁶ y R¹⁶ es de forma independiente H o alquilo C₁-C₄ en cada caso;

dd) R⁷ es CH₂CH₂R¹¹, R¹¹ es 1,2,3,4-tetrazol o fenilo sustituido una vez con SO₂NR²²R²² y R²² es de forma independiente H o alquilo C₁-C₄ en cada caso;

ee) R⁷ es tienilo sustituido una vez con CO₂H o fenilo sustituido una vez con CO₂H;

ff) R⁷ es OCH₂CONHSO₂ (alquilo C₁-C₄); OCH₂CH₂NHSO₂ (alquilo C₁-C₄); OCH₂CN; OCH₂CO₂R¹⁷; OCH₂CONR¹⁸R¹⁸; O(piridina), en el que dicho radical de piridina está sustituido una vez con ciano o CO₂H; OCH₂ (tetrazol) u OCH₂(4,5-dihidrotiazol) y R¹⁷ y R¹⁸ son de forma independiente H o alquilo C₁-C₄ en cada caso;

gg) R⁷ es NHSO₂R¹⁰ y R¹⁰ es alquilo C₁-C₄ o fenilo;

hh) R⁷ es CH=CHR¹¹; R¹¹ es tetrazol o CO₂H;

ii) R⁷ es CH₂CH₂R¹¹ y R¹¹ es 1,2,3,4-tetrazol;

jj) R⁷ es OCH₂CN; OCH₂CO₂H u OCH₂ (tetrazol);

kk) R⁸ es H;

ll) X es OCH₂ y está conectado a través de la posición 4- del anillo indol (tal como se muestra en todos los compuestos presentados como ejemplo en esta invención);

45 mm) X¹ es (CR¹⁹R²⁰)_q en el que R¹⁹ y R²⁰ son de forma independiente H o metilo en cada caso y q es 2;

nn) X¹ es C(CH₃)₂CH₂;

50 oo) X² está ausente;

pp) el compuesto de fórmula I es una sal de adición de ácido;

qq) el compuesto de fórmula I es la sal clorhidrato;

55 rr) el compuesto de fórmula I es la sal glicolato.

60

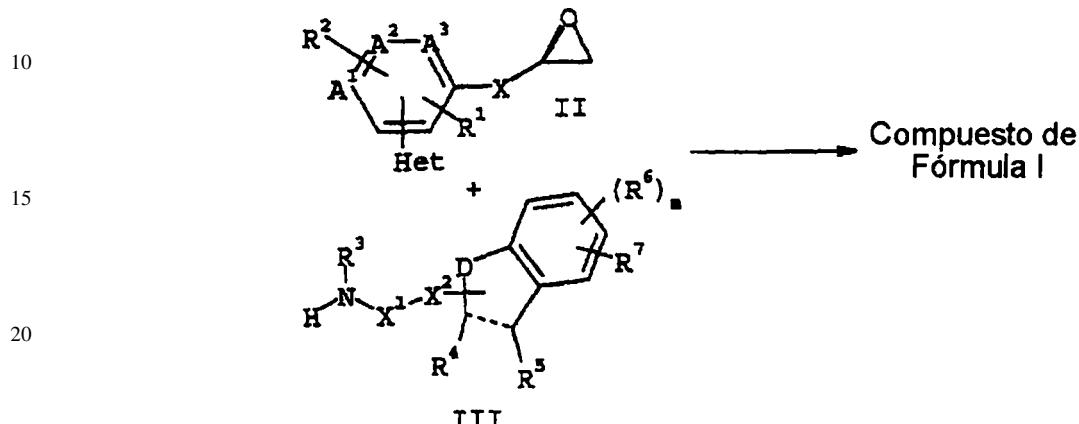
65

Síntesis

El compuesto de fórmula I se puede preparar tal como se describe en los siguientes esquemas y ejemplos.

5

Esquema 1



25

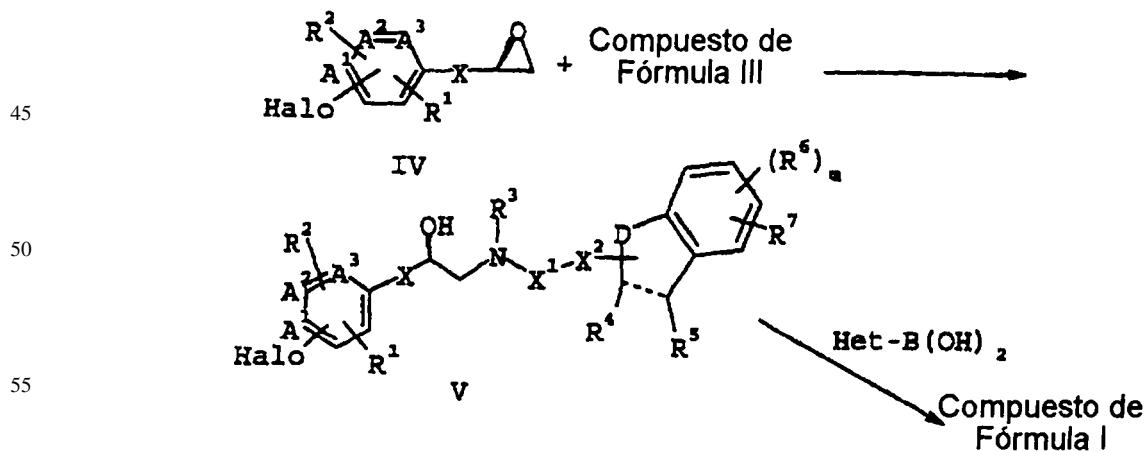
La reacción del esquema 1 se puede llevar a cabo en las condiciones apreciadas en la técnica para la aminación de epóxidos. Por ejemplo, el epóxido de fórmula II se puede combinar con una amina de fórmula III en un alcohol inferior, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetona, preferentemente etanol, isopropanol, n-butanol o t-butanol, entre la temperatura ambiente y la temperatura de refluxo de la mezcla de reacción, preferentemente entre 40°C-90°C. La reacción también se puede llevar a cabo en las condiciones descritas en general en Atkins, y col., *Tet. Let.*, 27: 2451, 1986. Estas condiciones incluyen la mezcla de los reactivos en presencia de trimetilsilil acetamida en un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, acetona, dimetilsulfóxido, dioxano, dietilenglicol éter dimetílico, tetrahidrofurano u otros disolventes apróticos polares en los que los reactivos sean solubles.

35

El compuesto de fórmula I también se puede preparar a través de la reacción de acoplamiento de Suzuki, tal como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2

40



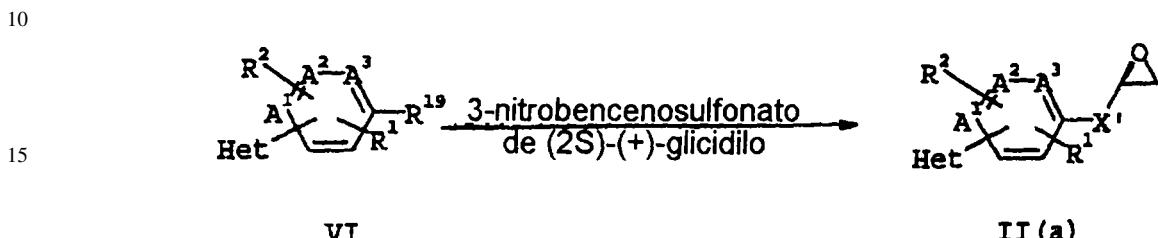
60

Un compuesto de fórmula IV se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se describe en el esquema 1 anterior. El compuesto de fórmula V (un haluro de arilo) puede hacerse reaccionar a continuación con un ácido heteroarilborónico, un éster arilborónico o con un éster cíclico arilborónico, preferentemente con un ácido arilborónico, en las condiciones apreciadas en la técnica para el acoplamiento de haluros aromáticos con ácidos arilborónicos y con sus derivados. En la técnica, este acoplamiento se conoce en general como acoplamiento de Suzuki. El experto en la técnica reconocerá que también se puede emplear un triflato de arilo en el presente acoplamiento de Suzuki como una alternativa al empleo de un haluro de arilo.

ES 2 272 749 T3

Los materiales de partida epóxidos empleados en los esquemas 1 y 2 se pueden preparar mediante técnicas reconocidas y apreciadas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 4.663.334; la solicitud de patente Europea 171209; Korn, y col., *J. Pharm. Sci.*, 69 (9): 1010-13, 1980 y las referencias citadas a continuación en la sección de Preparaciones para procedimientos representativos y/o análogos para la preparación de los epóxidos 5 de fórmula II y IV. Para ilustrar, los epóxidos de fórmula II, en los que X es OCH₂ o SCH₂, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento detallado en el esquema 3 en el que R¹⁹ es OH o SH y en el que X' es OCH₂ o SCH₂.

Esquema 3



Se pueden disolver cantidades equimoleculares de un compuesto de fórmula VI y 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-(+)-glicidilo en un disolvente inerte, tal como acetona y tratarse con un ligero exceso de una base débil, tal como carbonato de potasio. A continuación, la suspensión se puede calentar a reflujo durante 16-20 horas con agitación para proporcionar un compuesto de fórmula II (a). Los compuestos de fórmula IV, en la que X es OCH₂ o SCH₂, se pueden preparar de una manera similar.

Las aminas de fórmula III empleadas en el esquema 1 también se pueden preparar mediante técnicas reconocidas y apreciadas por un experto en la técnica. Véase a continuación, por ejemplo, el apartado de Preparaciones o las referencias allí citadas para procedimientos representativos y/o análogos para la preparación de las aminas de fórmula 30 III.

Los compuestos de fórmula VI y el compuesto Het-B(OH)₂ o se encuentran disponibles comercialmente, o son conocidos en la técnica, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica o descritos en esta 35 invención.

Epóxidos de fórmula II y IV

Los epóxidos 1-21 y 23-30 se preparan tal como se describe a continuación para uso tal como se describe en el esquema 1. Los epóxidos 22 y 31 se preparan tal como se describe a continuación para uso tal como se describe en el 40 esquema 2. Estos epóxidos se describen a continuación en la Tabla 1.

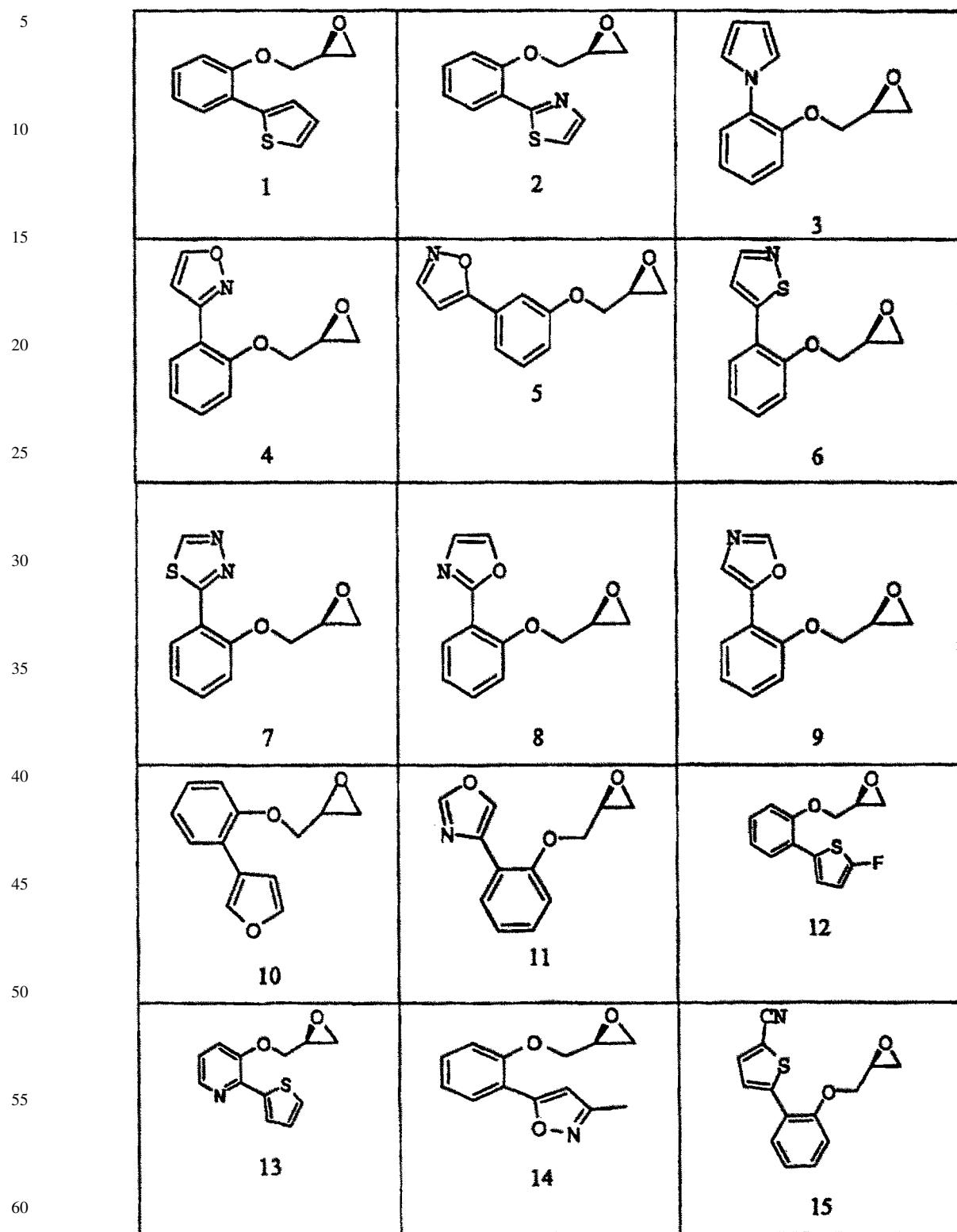
45 (Tabla pasa a página siguiente)

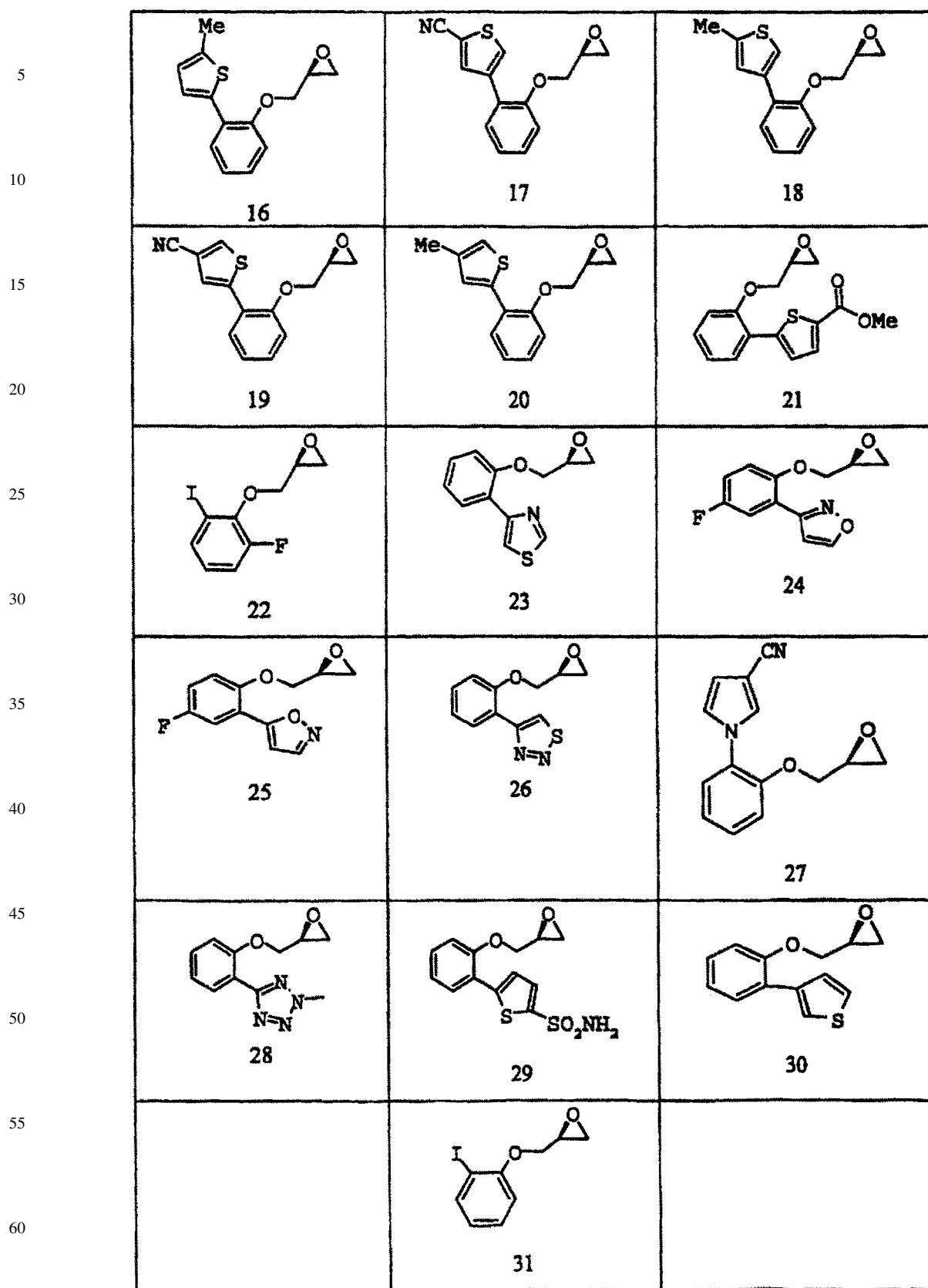
50

55

60

TABLA 1





ES 2 272 749 T3

Epóxido 1

Una mezcla de 2-(tien-2-il) fenol (*J. Heterocycl. Chem.*, 22 (6): 1667-9, 1985; 1 equivalente), 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo (1,2 equivalentes), carbonato de potasio (1,2 equivalentes) y acetona se calienta a reflujo durante 5 16 horas, se enfriá a temperatura ambiente y los sólidos se separan mediante filtración. El filtrado se concentra y el producto en bruto se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el epóxido del título.

Epóxido 5

10 Una disolución de 3-(dimetilamino)-1-(3-hidroxifenil)-2-propen-1-ona (2,2 g, 11,5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,17 g, 16,8 mmol) en 45 ml de dioxano/agua 1:1 se calienta durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción se vierte en agua helada y el precipitado se recoge mediante filtración, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar 1,4 g de 3-(5-isoxazolil) fenol (75,5%). Este producto fenólico se hace reaccionar con nitrobencenosulfonato de 15 (2S)-glicidilo sustancialmente tal como se describió para el epóxido 1, para proporcionar 1,33 g del epóxido del título (70%).

Epóxido 9

20 Una mezcla de 2-metoxibenzaldehído (10,0 g, 73,4 mmol), tosilmetilisocianuro (14,34 g, 73,4 mmol) y carbonato de potasio (10,14 g, 73,4 mmol) en 220 ml de metanol se calienta a reflujo durante 6 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se vierte en agua helada (800 ml). El precipitado se recoge mediante filtración, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar 9,05 g 5-(2-metoxifenil) oxazol (70%). Se añade lentamente tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 36 ml) a una disolución fría (0°C) del oxazol anterior (3,0 g, 17,1 mmol) en diclorometano (215 ml). Despues de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, se añade cuidadosamente agua helada (50 ml). La capa acuosa se extrae con diclorometano (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. El precipitado que se forma después de la adición de diclorometano (70 ml) se recoge mediante filtración, se calienta con diclorometano (15 ml) y se filtra de nuevo para proporcionar 3,16 g de 2-(5-oxazolil)fenol. Este producto fenólico se hace reaccionar con 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo sustancialmente tal como se describió para el epóxido 1, para proporcionar 400 mg del epóxido del título (9,5%).

30 Epóxido 11

Una mezcla de 2-bromo-1-(2-benciloxifenil)etanona (*J. Med. Chem.*, 35: 3045, 1992; 10,0 g, 32,77 mmol) y formiato de sodio (4,46 g, 65,6 mmol) en dimetilformamida seca (100 ml) se agita a temperatura ambiente durante toda 35 la noche. La mezcla se vierte en agua (400 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en ácido acético (100 ml), se trata con acetato de amonio (12,62 g, 163,7 mmol) y la mezcla se calienta durante 3 horas. Despues de enfriar, la mezcla se diluye con agua (400 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml), se secan sobre sulfato de 40 sodio y se concentran a vacío. Despues de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano), se obtiene 4-(2-benciloxifenil)oxazol (1,99 g, 24%).

A una disolución del oxazol obtenido en la etapa anterior (1,99 g, 7,92 mmol) en diclorometano (20 ml) se añade paladio al 10% soportado sobre carbono (1,99 g). La mezcla se pone bajo una atmósfera de hidrógeno, se agita a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se filtra a través de Celite. El disolvente se elimina a presión reducida para proporcionar 1,15 g de 2-(oxazol-4-il)fenol (90%).

El epóxido del título (1,05 g, 72%) se prepara a partir del fenol anterior (1,08 g, 6,7 mmol) y de 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo sustancialmente tal como se describió para el epóxido 1.

50 Epóxido 12

El epóxido 12 se prepara a partir de ácido 2-metoxifenilborónico y de 2-bromo-5-fluorotiofeno mediante un procedimiento sustancialmente similar al descrito para el epóxido 30.

55 Epóxido 13

Se añade a dioxano ácido 3-metoxipiridil-2-borónico (1 equivalente), 2-bromotiofeno (0,9 equivalentes) y carbonato de potasio. A continuación se añade tetrakistrifenilfosfina paladio (0) (0,03 equivalentes) y la mezcla resultante 60 se calienta a 85°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente y se vierte en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de sodio, se concentran y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en tolueno/hexanos para proporcionar 3-metoxi-2-(tien-2-il)piridina (90%).

65 El producto protegido obtenido en la etapa anterior se desmetila con clorhidrato de piridina puro a 200 grados durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en hielo/agua y se añade acetato de etilo. Se separan las capas y la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos para proporcionar 3-hidroxi-2-(tien-2-il)piridina (77%). La 3-

ES 2 272 749 T3

hidroxi-2-(tien-2-il)piridina se hace reaccionar con 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo sustancialmente tal como se describió para el epóxido 1 para producir el epóxido del título.

Epóxido 14

5 El epóxido 14 se prepara a partir de 2-(3-metilisoxazol-5-il)fenol (*J. Org. Chem.* 49: 4419, 1984) y de 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo mediante un procedimiento sustancialmente similar al descrito para el epóxido 1.

10 Epóxido 15

Una disolución de 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo (1,25 g, 6,647 mmol) en 50 ml de dioxano se desgasifica con argón. Se añade tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (768 mg, 0,665 mmol) y la mezcla se agita durante 5 minutos. Se añaden de forma sucesiva ácido 2-metoxibenceno borónico (2,02 g, 13,3 mmol) y 13,3 ml de una disolución acuosa 2
15 N de carbonato de sodio y la mezcla se agita a 85°C durante 16 horas. Se desarrolla la etapa extractiva (2 x 50 ml de diclorometano y 2 x 30 ml de agua). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El residuo (4,05 g) se purifica mediante una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente 100% hexano > hexano/acetato de etilo 96:4) para proporcionar 1,37 g de 2-(5-cianotien-2-il)anisol (96%). EM = 215 (M+).

20 Una mezcla íntima de 2-(5-cianotien-2-il)anisol (1,2 g, 5,9 mmol) y clorhidrato de piridinio (13,7 g, 119 mmol) se calienta a 210°C en atmósfera de argón. La mezcla se enfria a temperatura ambiente y se añade una mezcla 1:1 de agua y acetato de etilo para romper y para disolver la torta sólida formada durante la reacción. A continuación el lodo se transfiere a un embudo de decantación y se añade diclorometano hasta que la fase orgánica tuvo una densidad mayor que la de la fase acuosa (fase orgánica = fase inferior). La fase orgánica contiene el producto deseado y se separa.
25 La fase acuosa restante se extrae de forma adicional dos veces con diclorometano y las fases orgánicas recogidas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se purifica mediante una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente 100% hexano > hexano/acetato de etilo 8:2) para proporcionar 973 mg de 2-(5-cianotien-2-il)fenol (87%). M+ = 201.

30 A una disolución de 2-(5-cianotien-2-il)fenol (970 mg, 4,82 mmol) en 20 ml de 2-butanona seca se añade de forma sucesiva 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo (1,25 g, 4,82 mmol) y carbonato de potasio (732 mg, 5,301 mmol). Despues de agitar durante 48 horas a 75°C, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se extrae con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2 x 30 ml) y agua (1 x 30 ml). El epóxido del título se usa directamente sin purificación adicional (M+ = 257).

35 Epóxidos 16-20

Los epóxidos 16-20 se preparan mediante un procedimiento sustancialmente similar al descrito para el epóxido 15. Los halógeno tiofenos de partida usados para preparar los epóxidos 15-20 se conocen a partir de la bibliografía, véase
40 por ejemplo *J. Mater. Chem.*, 5 (4), 653-61, 1995; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 5: 625-30, 1982; *Chem. Scr.*, 5 (5), 217-26, 1974; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 11: 4115-20, 1967; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 11: 4121-6, 1967; *Bull. Inst. Chem. Res.*, 52 (3): 561-5, 1974; *J. Med. Chem.*, 43 (16): 3168-3185, 2000; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10 (5): 415-418, 2000 y el documento JP 08311060.

45 Epóxido 21

Se enfriá 2-tienil-1-metoxibenceno (10 g, 53 mmol) a -78°C en tetrahidrofurano seco (265 ml) en atmósfera de nitrógeno mientras se agita. Se añade lentamente n-butil litio en hexanos (1,6 M, 37 ml, 59 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla resultante se agita enfriando durante una hora. Se añade formiato de clorometilo (4,1 ml, 53 mmol, 1,0 eq.) y la mezcla de reacción se agita enfriando durante otra hora. Se permite que la mezcla se caliente a temperatura ambiente antes de detener la reacción con una disolución saturada de bicarbonato y acetato de etilo. Se separan las capas y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se purifica a través de cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo al 5%/hexanos para proporcionar 7,9 g de 2-(5-metoxicarboniltien-2-il)-1-metoxibenceno (61%).
55

El 2-(5-metoxicarboniltien-2-il)-1-metoxibenceno se desmetila y el fenol resultante se hace reaccionar con 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo para preparar el epóxido del título mediante los procedimientos descritos para el epóxido 1.

60 Epóxido 22

A una disolución de 2-fluoro-6-yodoanisol (Justus Liebigs, *Ann. Chem.*, 746: 134, 1971; 4,31 g, 17,1 mmol) en diclorometano (35 ml) se añade una disolución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (18,2 ml). La mezcla se mantiene en atmósfera de argón y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vierte en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida para proporcionar 2-fluoro-6-yodofenol (4,2 g).

ES 2 272 749 T3

El epóxido del título (4,44 g, 86%) se prepara a partir de 2-fluoro-6-yodofenol y de 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo sustancialmente tal como se describió para el epóxido 1, excepto que se usó butanona como disolvente.

Epóxidos 24 y 25

5 A una disolución de 6-fluorocroman-4-ona (21,0 g, 126 mmol) en ácido acético (105 ml) se añade bromo (6,5 ml, 126 mmol) a una velocidad tal que no aumente la temperatura por encima de 25°C. Después de que se completa la adición, se permite que la mezcla de reacción se agite durante 2 horas antes de verterla en 1 litro de hielo. La mezcla resultante se agita durante toda la noche. Se filtra el precipitado que se forma y se coloca en una estufa de secado para 10 producir 21 g de 3-bromo-6-fluorocroman-4-ona.

15 El producto obtenido en la etapa anterior (14 g, 57 mmol) se disuelve en trietilamina (100 ml) y se agita calentando a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfriá y se concentra, se recoge en cloroformo, se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra.

15 El residuo de producto se cristaliza en acetato de etilo caliente.

20 El producto procedente de la etapa anterior (6-fluorocromen-4-ona (5,25 g, 32,0 mmol)) y clorhidrato de hidroxilamina (4,65 g, 67,2 mmol) se disuelven en etanol (180 ml) y la mezcla resultante se calienta a reflujo. Se permite que la mezcla de reacción se agite durante 18 horas antes de enfriar y concentrar. El residuo se recoge en tolueno y se filtra 25 para proporcionar 690 mg de 4-fluoro-2-isoxazol-5-il-fenol y 594 mg a partir del filtrado de 4-fluoro-2-isoxazol-3-il-fenol.

25 El 4-fluoro-2-isoxazol-3-il-fenol y el 4-fluoro-2-isoxazol-5-il-fenol se hacen reaccionar por separado con 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo sustancialmente tal como se describió para el epóxido 1 para producir los epóxidos del título.

Epóxido 27

30 Se añaden 2-(3-formil-1-pirrolil)fenol (3 g, 16 mmol) y trietilamina (17,6 mmol) a una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (1,22 g, 17,6 mmol) en anhídrido acético (7,7 ml) y se permite que se agite durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas, se concentra, se disuelve en 50 ml de etanol y se agita durante 10 minutos con 50 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M. Despues de la neutralización con una disolución acuosa de ácido clorhídrico y de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía (tolueno/etanol 9:1) para producir 2,4 g de 2-(3-ciano-1-pirrolil)fenol (92%). Este producto fenólico se hace reaccionar con 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo sustancialmente tal como se describió para el epóxido 1, para producir el epóxido del título.

Epóxido 28

40 Un lodo de 2-ciano fenol (25 g, 209,87 mmol), clorhidrato de trietilamina (43,3 g, 314,81 mmol) y azida de sodio (20,5 g, 314,81 mmol) en tolueno (200 ml) se calienta a la temperatura de reflujo de la mezcla y a continuación se permite que la mezcla se agite a la temperatura de reflujo durante 15 horas. La mezcla se enfriá y se lava con agua (200 ml). La capa acuosa se lava con éter (100 ml), se acidifica con HCl concentrado y el sólido resultante se recoge mediante filtración. El sólido se lava dos veces con agua (200 ml) y se seca a vacío a 100°C durante 15 horas para 45 proporcionar 33,05 g de 2-(tetrazol-3-il)fenol (97%).

50 El 2-(tetrazol-3-il)fenol (32,8 g, 202,3 mmol) se disuelve en dimetilformamida (100 ml) y agua (25 ml) y se enfriá en hielo. Se añade hidróxido de sodio (8,49 g, 212,3 mmol) en agua (20 ml) y la disolución se calienta a temperatura ambiente. Despues de treinta minutos, se añade yodometano puro (31,58 g, 222,5 mmol). La disolución se agita durante 15 horas y a continuación se diluye con acetato de etilo (300 ml) y agua (500 ml). La capa acuosa se lava tres veces con acetato de etilo (300 ml) y las capas orgánicas se combinan, se lavan tres veces con agua (1 L), una vez con salmuera (1,2 L), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. El sólido se purifica mediante una columna de cromatografía ultrarrápida (eluente: 80% de hexano:20% de acetato de etilo, gradiente hasta 50% de hexano:50% de acetato de etilo) para proporcionar 23,5 g de 2-(1-metiltetrazol-3-il)fenol (66%).

55 El 2-(1-metiltetrazol-3-il)fenol (0,25 g, 1,54 mmol), nosilato de (S)-glicidilo (0,42 g, 1,62 mmol) y carbonato de potasio (0,45 g, 3,23 mmol) se disuelven en metil etil cetona (2 ml), la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo de la mezcla y a continuación se permite que se agite a la temperatura de reflujo durante 15 horas. El lodo se enfriá, se filtra y se concentra a vacío. El sólido se purifica mediante una columna de cromatografía ultrarrápida (eluente: 60 80% hexano:20% de acetato de etilo, gradiente hasta 50% de hexano:50% de acetato de etilo) para proporcionar 270 mg (75%) del epóxido del título. FD EM m/e = 233 (M⁺+1).

Epóxido 29

65 Una disolución de 25 ml de ácido 2-metoxifenil borónico (1,2 g, 7,5 mmol) y 5-bromotien-2-ilsulfonamida (1,2 g, 5 mmol) en 1-propanol se agita en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. Se añaden acetato de paladio (II) (56 mg, 0,25 mmol), trifenilfosfina (200 mg, 0,75 mmol), disolución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (3 ml, 6 mmol) y 7 ml de H₂O y la mezcla resultante se calienta a reflujo (~88°C) durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfriá, se diluye con acetato

ES 2 272 749 T3

de etilo, se lava con salmuera y la salmuera se extrae de nuevo con acetato de etilo. Los extractos se combinan, se lavan con disolución acuosa de NaHCO_3 , con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía (SiO_2 , gradiente de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 943 mg (70%) de 5-(2-metoxifenil)tiofeno-2-sulfonamida.

5 Una suspensión de 70 ml de CH_2Cl_2 de 5-(2-metoxifenil)tiofeno-2-sulfonamida (1,0 g, 3,7 mmol) se agita en atmósfera de N_2 a -75°C a medida que se inyecta con jeringuilla tribromuro de boro (1,1 ml, 12 mol) en la mezcla de reacción. La disolución de color ámbar se agita durante 30 minutos a -75°C y a continuación a 0°C durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se inactiva con hielo y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía (SiO_2 , gradiente de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 720 mg de 5-(2-hidroxifenil)tiofeno-2-sulfonamida (76%).

10 La amida de ácido 5-(2-hidroxifenil)tiofeno-2-sulfónico (1,8 g, 7,1 mmol), K_2CO_3 (1,1 g, 8,5 mmol) y 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo (2,1 g, 7,8 mmol) se hacen reaccionar tal como se describió para la preparación del epóxido 1 para proporcionar 1,5 g del epóxido del título (70%).

Epóxido 30

20 Una disolución de 3-bromotiofeno (978 mg, 6 mmol) en 50 ml de dioxano se desgasifica con argón. Se añade tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (700 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agita durante 5 minutos. Se añaden de forma sucesiva ácido 2-metoxibenceno borónico (1,824 g, 12 mmol) y 12 ml de una disolución acuosa 2 N de carbonato de sodio y la mezcla resultante se agita a 85°C durante 16 horas. Se permite que la mezcla enfríe a temperatura ambiente y a continuación se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua (2 x 30 ml) y a continuación se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante una columna 25 de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente hexano/acetato de etilo 99:1) para proporcionar 2-(tien-3-il)anisol.

30 Se calienta una mezcla íntima de 2-(tien-3-il)anisol (1,2 g, 4 mmol) y 6,0 g (50 mmol) de clorhidrato de piridinio durante 20 minutos a 200°C (1000W MW, microondas). Se permite que la mezcla enfríe a temperatura ambiente y a continuación se extrae con acetato de etilo y diclorometano. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se purifica mediante una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente 100% de hexano > hexano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar 700 mg de 2-(tien-3-il)fenol (97%). $M+ = 176$.

35 A una disolución de 2-(tien-3-il)fenol (700 mg, 4 mmol) en 20 ml de 2-butanona seca se añade de forma sucesiva nosilato de s(-)-glicidilo (1,03 g, 4 mmol) y carbonato de potasio (605 mg, 4,4 mmol). Despues de agitar durante 16 horas a 80°C, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se extrae con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2 x 30 ml) y agua (1 x 30 ml). El residuo se purifica mediante una columna de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente DCM/hexano 8:2 > 1/1) para proporcionar 689 mg del epóxido del título (74,7%). $M+ = 40 232$.

Epóxido 31

45 Una mezcla de 2-yodofenol (5,00 g, 22,7 mmol), 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo (5,89 g, 22,7 mmol) y carbonato de potasio (3,44 g, 24,9 mmol) en metiletilcetona (150 ml) se calienta a reflujo durante 18 horas. Despues de enfriar, las sales se separan mediante filtración. La torta de masa filtrante se enjuaga de forma concienzuda con diclorometano y los filtrados recogidos se evaporan. El residuo se purifica a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano-hexano/acetato de etilo (100 a 90:10).

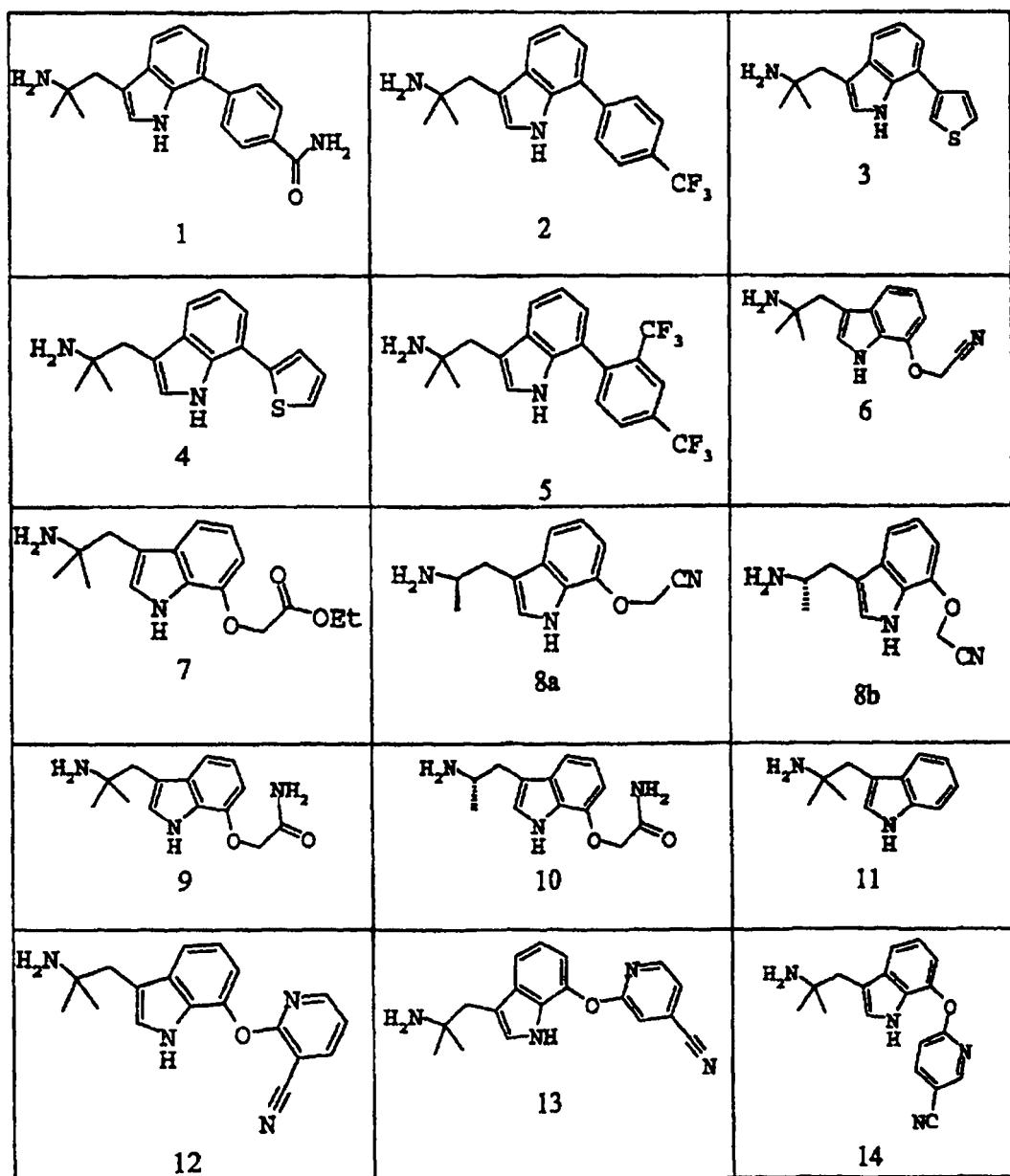
50 Epóxidos 2-4, 6-8, 10, 23 y 26

Se hacen reaccionar 2-(tiazol-2-il)fenol (Arnold y col., documento WO 94/22846); 2-(pirrol-1-il)fenol (*J. Het. Chem.*, 8: 283-287, 1971); 2-(isoxazol-3-il)fenol (*J. Het. Chem.*, 8: 283-287, 1971); 2-(isotiazol-5-il)fenol (*J. Chem. Res. (S)*, 349, 1988; *J. Chem. Res. (S)*, 163, 1992); 2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)fenol (documento WO 94/22846); 2-(oxazol-2-il)fenol (documento WO 94/22846); 2-(furan-3-il)fenol (publicación para información de solicitud de patente alemana DE2914166); 2-tiazol-4-il-fenol (documento WO 94/22846) y 2-(1,2,3-tiadiazol-2-il)fenol (documento WO 94/22846) con 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-glicidilo sustancialmente tal como se describió para el epóxido 1 para producir los epóxidos del título.

60 Aminas de fórmula III

Las aminas 1-88 se preparan tal como se describe a continuación o se obtienen a partir de fuentes comerciales para su uso tal como se describió en los esquemas 1 ó 2. Estas aminas se describen a continuación en la Tabla 2.

TABLA 2

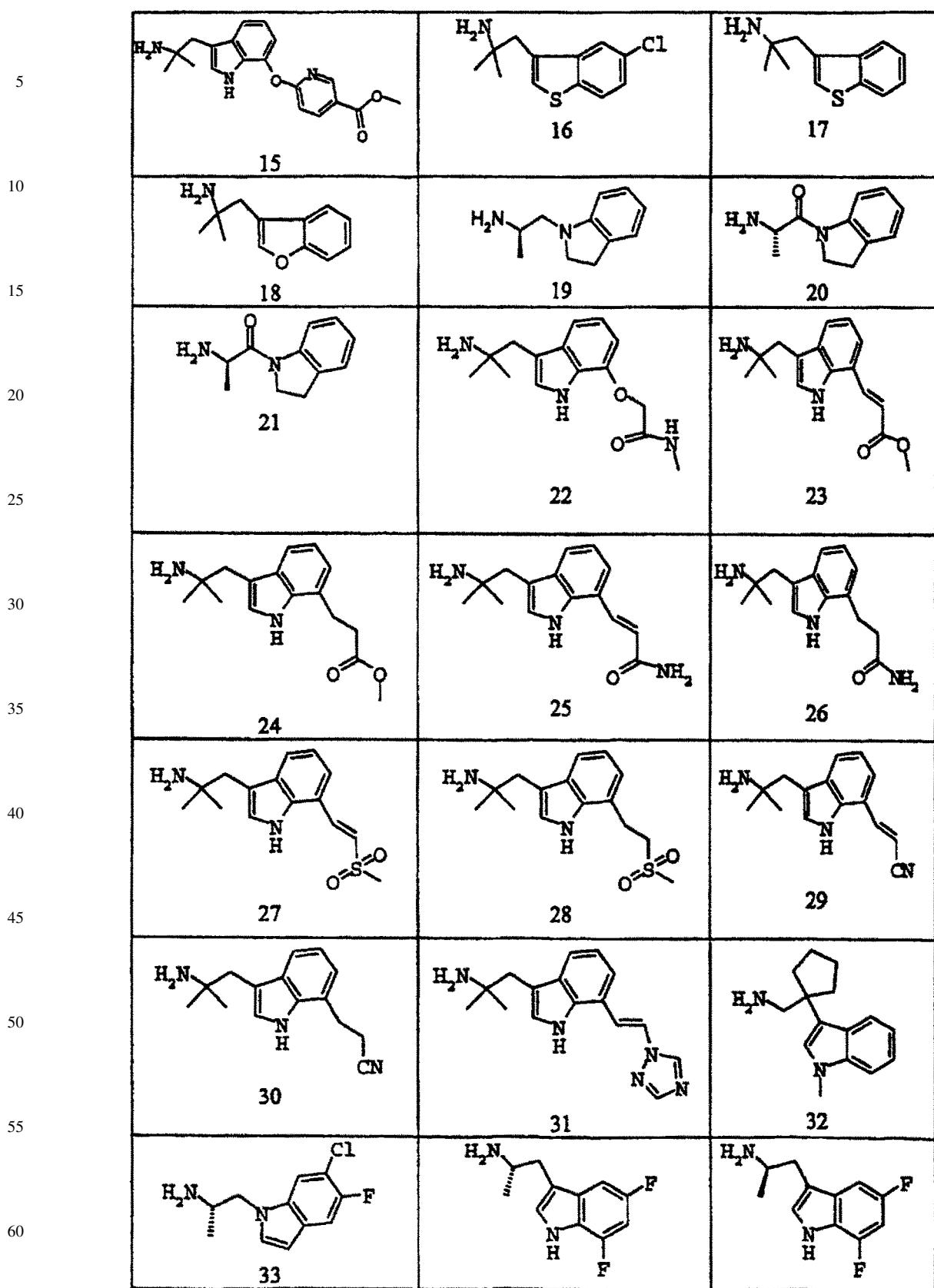


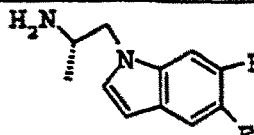
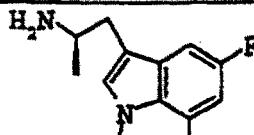
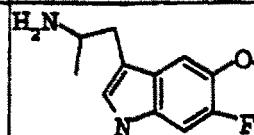
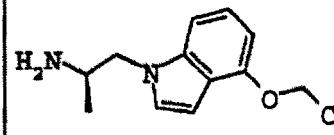
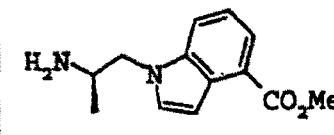
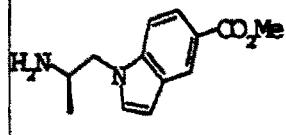
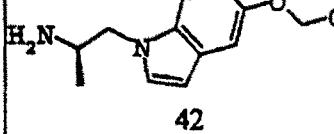
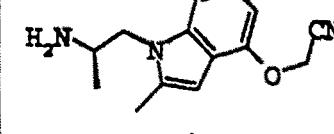
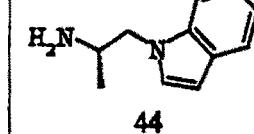
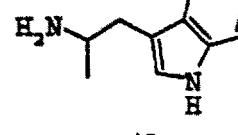
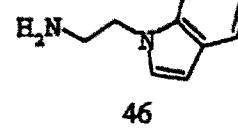
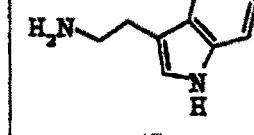
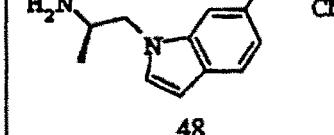
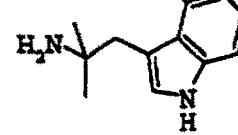
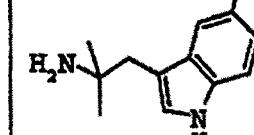
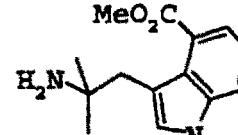
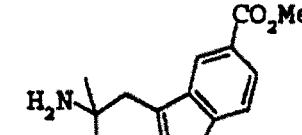
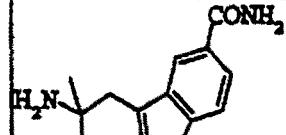
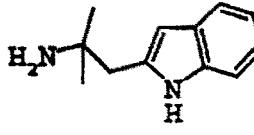
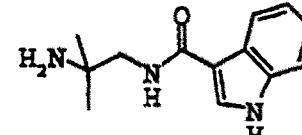
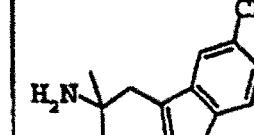
50

55

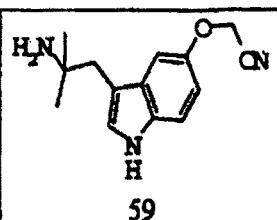
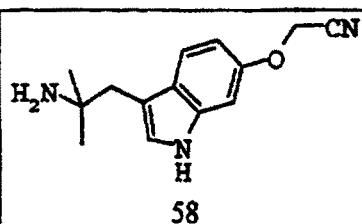
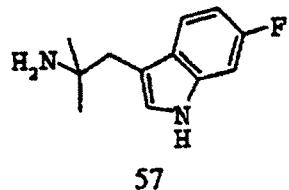
60

65

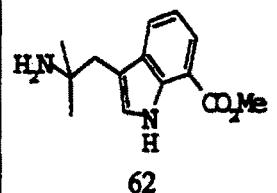
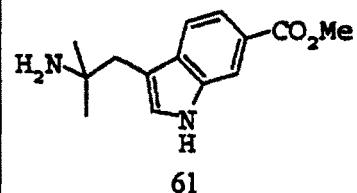
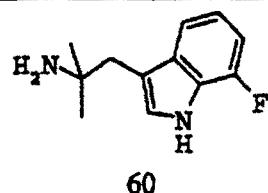


	34	35
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
		

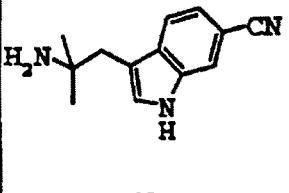
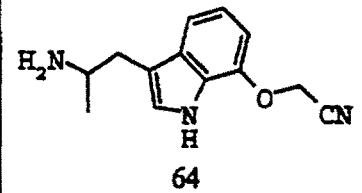
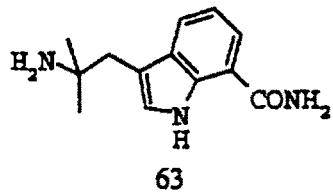
5



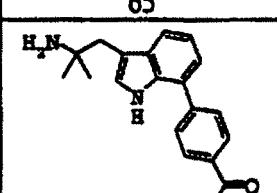
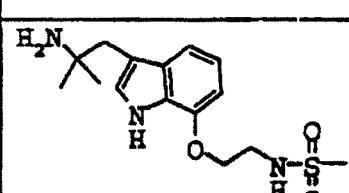
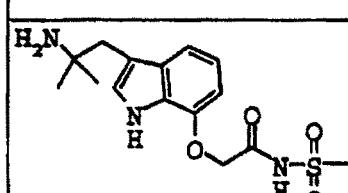
10



15

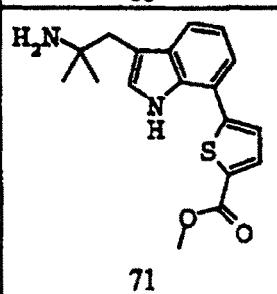
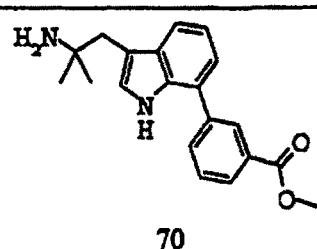
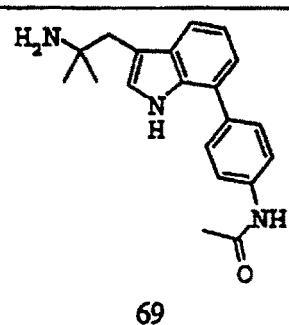


20



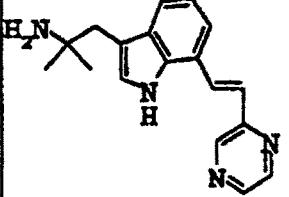
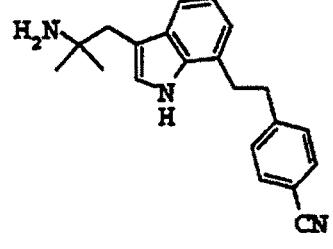
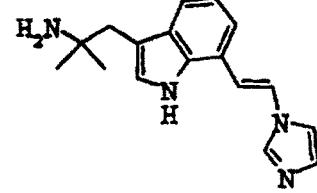
25

30



35

40



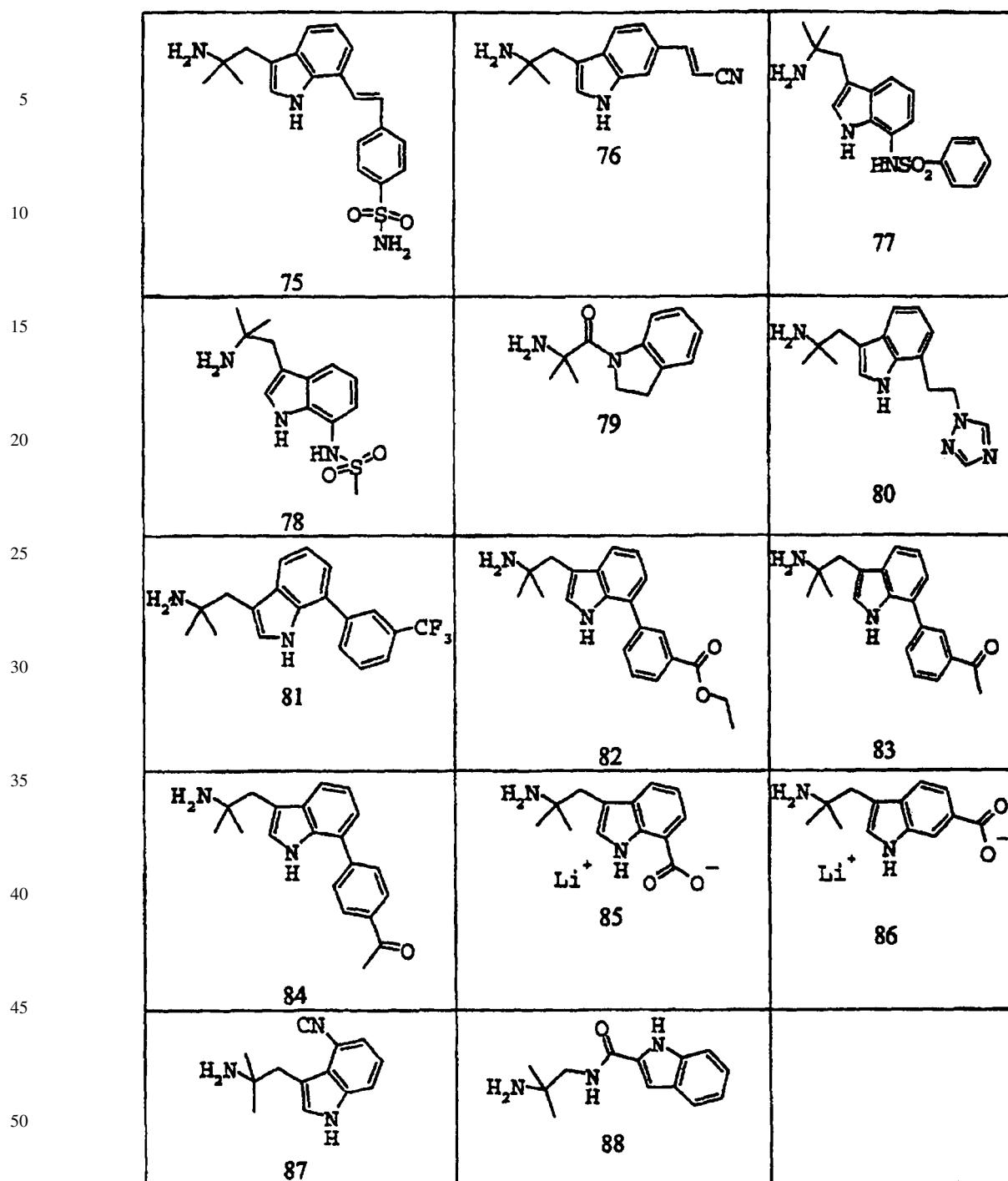
45

50

55

60

65



55 Amina 1

- Se calienta a reflujo una mezcla de 7-benciloxi gramina (1,99 g, 7,10 mmol), NaOH sólido (298 mg, 7,22 mmol) y 2-nitropropano (4,5 ml, 50 mmol). Después de 10 minutos calentando a reflujo, se desarrolla un lodo espeso que resulta difícil agitar. Se observa desprendimiento de gases y se añade 1 ml de 2-nitropropano para aflojar la mezcla.
- 60 Despues de 29 horas se permite que la mezcla enfríe a temperatura ambiente. Se añade éter (30 ml) y se filtra la mezcla. El filtrado se trata con ácido acético al 10% (6 ml), se separan las capas y la capa orgánica se enjuaga con agua (2 x 25 ml). La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 2,12 g de 3-(2-metil-2-nitropropil)-7-(benciloxi)indol (92%). EM (ES+) m/z 325.
- 65 Una mezcla de 3-(2-metil-2-nitropropil)-7-(benciloxi)indol (25,0 g, 77,1 mmol), Raney Nickel® (9,5 g de masa húmeda) y etanol 3A (250 ml) se presuriza a 344,74 kPa (50 psig) con H_2 y se calienta a 60°C. Despues de 1 hora se permite que la mezcla enfríe a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con tetrahidrofurano (100 ml) y se calienta

ES 2 272 749 T3

a 50°C. El catalizador se elimina mediante filtración y la torta se enjuaga con tetrahidrofurano a 50°C (4 x 50 ml). El filtrado se concentra hasta obtener un sólido que se seca a 50°C en una estufa de vacío para proporcionar 22,41 (99%) de 2-metil-1-[7-(benciloxi)indol-3-il]prop-2-ilamina. EM (ES+) *m/z* 295 (100%).

5 Se añade bicarbonato de di-*terc*-butilo sólido (20 g, 92 mmol) a un lodo de 2-metil-1-[7-(benciloxi)indol-3-il]prop-2-ilamina (31,54 g, 107,1 mmol), trietilamina (16,5 ml, 118 mmol) y CH₂Cl₂ (300 ml) a temperatura ambiente; en el espacio de 2 horas el lodo se convierte en una disolución homogénea. Después de 23,5 horas, la disolución se vierte en agua (200 ml) y se separan las capas. La capa orgánica se extrae con NaHSO₄ 0,5 M (200 ml) y las capas acuosas combinadas se enjuagan con CH₂Cl₂ (125 ml). Las capas orgánicas combinadas se enjuagan con 50% de disolución saturada de NaCl/disolución saturada de NaHCO₃ (300 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida con CH₂Cl₂ seguido de 5% de acetato de etilo/CH₂Cl₂ para proporcionar 25 g de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-benciloxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (70%). EM (ES-) *m/z* 393 (100%).

15 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-benciloxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (20,75 g, 52,6 mmol), 5% Pd/C (1,00 g, 5% en peso) y etanol 3A (200 ml) se presuriza a 379,21 kPa (55 psig) con H₂ y se calienta a 50°C. Después de 40 minutos, se filtra el lodo y el filtrado se concentra para proporcionar 15,41 g de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-hidroxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (96%). FD EM *m/e* = 305 (M⁺+1). A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-hidroxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (6,04 g, 19,8 mmol) en diclorometano (125 ml) se añade trietilamina (14 ml, 99,2 mmol). La mezcla se enfriá a 0°C y se añade gota a gota anhídrido de trifluorometanosulfonilo (4,4 ml, 25,8 mmol) en forma de una disolución en diclorometano (25 ml). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. La disolución se diluye con salmuera y se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se filtran y se evaporan. El residuo se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución hexano/20% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 7,199 g de éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (83%). FD EM *m/e* = 437 (M⁺+1).

Una disolución de 4-bromobenzamida (150 mg, 0,75 mmol), bis(pinacolato)diboro (209 mg, 0,825 mmol), acetato de potasio (0,221 g, 2,25 mmol) y complejo de {1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno}dicloropaladio diclorometano (18 mg, 0,0225 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calienta a 80°C durante dos horas. La mezcla se enfriá a 20°C y se añaden éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-metil-propil)-1H-indol-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (262 mg, 0,600 mmol), complejo de {1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno}dicloropaladio diclorometano (18 mg, 0,0225 mmol) y carbonato de sodio (1,9 ml, 2 M, 3,75 mmol). La mezcla se calienta a 80°C durante toda la noche. La mezcla se diluye con salmuera y con acetato de etilo. La fracción orgánica se lava siete veces con salmuera, a continuación se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora. El residuo se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución diclorometano/10% de metanol, amoniaco 0,7 M en diclorometano) para proporcionar 143 mg de éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(4-carbamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico (58%). FD EM *m/e* = 408 (M⁺+1).

40 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(4-carbamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico (333 mg, 0,817 mmol) en dioxano (5 ml) a 0°C se añade ácido clorhídrico (4 ml, disolución 4 M en dioxano, 16 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante tres horas y a continuación se calienta a temperatura ambiente y se agita durante tres horas. La mezcla se diluye con disolución saturada de carbonato de sodio y a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y a continuación el disolvente se elimina a vacío para proporcionar 208 mg del compuesto del título (83%). FD EM *m/e* = 308 (M⁺+1).

Amina 2

50 A una disolución de éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (305 mg, 0,699 mmol) en tetrahidrofurano (4,5 ml) se añade carbonato de sodio (1 ml, 2 M, 2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (32 mg, 0,0280 mmol) y ácido 4-trifluorometilbencenoborónico (0,199 g, 1,05 mmol). La mezcla se calienta a refljo durante 22 horas, a continuación se enfriá, se diluye con salmuera y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y a continuación se evaporan a vacío. El residuo se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución hexano/20% de acetato de etilo, hexano) para proporcionar 282 mg de éster *terc*-butílico del ácido {1,1-dimetil-2-[7-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-etil}-carbámico (93%). FD EM *m/e* = 433 (M⁺+1).

60 La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido {1,1-dimetil-2-[7-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-etil}-carbámico tal como se describió anteriormente para la amina 1 (205 mg, 99%). FD EM *m/e* = 333 (M⁺+1).

Amina 3

65 A una disolución de éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (340 mg, 0,779 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añade trietilamina (0,14 ml, 1,01 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (36 mg, 0,0312 mmol) y ácido 3-tiofenoborónico (130 mg, 1,01 mmol). La mezcla se calienta a refljo durante 22 horas, a continuación se enfriá y se diluye con salmuera y con acetato de etilo. La fase orgánica se

ES 2 272 749 T3

lava 7 veces con salmuera. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y a continuación se evaporan a vacío. El residuo se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución hexano/20% de acetato de etilo, hexano) para proporcionar 198 mg de éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-tiofen-3-il-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico (69%). FD EM m/e = 371 (M⁺+1).

5

La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-tiofen-3-il-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico tal como se describió anteriormente para la amina 1 (132 mg, 95%). FD EM m/e = 271 (M⁺+1).

Amina 4

10

A una disolución de éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (437 mg, 1,00 mmol) en dimetilformamida (6 ml) se añade trietilamina (0,18 ml, 1,30 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (46 mg, 0,0401 mmol) y ácido 2-tiofenoborónico (167 mg, 1,30 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 22 horas, a continuación se enfriá y se diluye con salmuera y con acetato de etilo. La fase orgánica se lava 7 veces con salmuera. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y a continuación se evaporan a vacío. El residuo se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución hexano/20% de acetato de etilo, hexano) para proporcionar 116 mg de éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-tiofen-2-il-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico (31%). FD EM m/e = 371 (M⁺+1).

20

La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-tiofen-2-il-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico tal como se describió anteriormente para la amina 1 (120 mg, 95%). FD EM m/e = 271 (M⁺+1).

Amina 5

25

A una disolución de éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (262 mg, 0,600 mmol) en dimetilformamida (3,5 ml) se añade trietilamina (0,11 ml, 0,780 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (28 mg, 0,0240 mmol) y ácido 2,4-bistrifluorometilbencenoborónico (201 mg, 0,780 mmol). La mezcla se calienta a 100°C durante 20 horas, a continuación se enfriá y se diluye con salmuera y con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan siete veces con salmuera, a continuación se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se evaporan a vacío. El residuo se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución hexano/20% de acetato de etilo, hexano) para proporcionar 268 mg de éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico (89%). FD EM m/e = 501 (M⁺+1).

35

La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico tal como se describió anteriormente para la amina 1 (208 mg, 100%). FD EM m/e = 401 (M⁺+1).

Aminas 6 y 7

40

Se calienta a reflujo una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-hidroxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (15,55 g, 51,1 mmol), bromoacetonitrilo (10,7 ml, 153 mmol), K₂CO₃ (17,78 g, 128,6 mmol) y 2-butanona. Después de 1 hora se permite que la mezcla se enfrié y se filtra a través de celite. El filtrado se concentra hasta obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida con CH₂Cl₂, seguido de 5% de acetato de etilo/CH₂Cl₂, para proporcionar 15,18 g de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-cianometoxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (86%). EM (ES-) m/z 342.

45

A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-cianometoxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetiletil]-carbámico en 20 ml de etanol seco se añaden 2 ml de HCl al 10% en etanol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se evapora, el residuo se disuelve de nuevo en etanol y se carga en una columna SCX. Después de lavar con etanol, el producto se eluye con NH₃ al 10% en etanol, se evapora y se purifica en una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/10% de NH₃ en etanol entre 99/1 y 90/10, para producir 231 mg de la amina 6 (34%) y 213 mg de la amina 7 (26%).

Preparación alternativa para la amina 6

55

A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-cianometoxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetiletil]-carbámico (1,0 g, 2,85 mmol) en dioxano (5,0 ml) a 0°C se añade HCl 4 N (3,0 ml). Se permite que la mezcla de reacción se mantenga durante 1 hora a 0°C y se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, el residuo resultante se recoge con agua (25,0 ml) y se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (5,0 ml). Esta mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄). La evaporación hasta sequedad proporciona 590 mg de la amina del título (86%). FD EM m/e = 244,1 (M⁺+1).

Aminas 8a y 8b

65

Se añade gota a gota oxicloruro de fósforo (252 ml, 2,7 moles) durante 15 minutos a dimetilformamida enfriada previamente (-10°C) (1800 ml) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -5°C y la disolución resultante se agita durante 1 hora a entre -10 y 0°C. Se añade gota a gota una disolución de 7-benciloxiindol (502 g, 2,25 mmol) en dimetilformamida (900 ml) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 0°C. Se retira el enfriamiento y se

ES 2 272 749 T3

permite que la mezcla resultante se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Después de enfriar a 0°C, se añade NaOH 5 M (4,5 M) durante 20 minutos a entre 0°C y 5°C. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento a 10°C, el producto precipita. Después de agitar durante 20 minutos, se filtra el producto, se lava de forma concienzuda con agua (4 x 1,5 L) y se seca a vacío a 40°C para proporcionar 574,5 g de 7-benciloxi-3-carbanal-1H-indol (101,6%).

El aldehído en bruto obtenido en la etapa anterior (570 g, 2,25 moles), acetato de amonio (173,4, 2,25 moles) y nitroetano (661,8 g, 8,8 moles) se añaden a xilenos (1,35 L). La mezcla heterogénea se calienta a reflujo bajo una trampa Dean-Stark con tamices moleculares 4A en la camisa durante 30 minutos sin retorno del reflujo y durante 45 10 minutos con retorno del reflujo para eliminar el agua. Cuando se completa la reacción, la mezcla se enfriá a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se enfriá a 0°C durante 30 minutos. El producto sólido se recoge mediante filtración y se lava de forma secuencial con xilenos (1 L), agua (1 L) y xilenos (1 L). El secado a vacío durante toda la noche a 40°C proporciona 610 g (88%) de 7-benciloxi-3-(2-nitroprop-1-enil)-1H-indol (nitroolefina).

15 Se añade por partes hidruro de aluminio y litio (LAH, 24 g, 600 mmol) a tetrahidrofurano seco (1800 ml) a entre -5°C y 5°C. Se añade una disolución de la nitroolefina obtenida en la etapa anterior (61,6 g, 200 mmol) en tetrahidrofurano (1200 ml) a la disolución de LAH durante 30 minutos mientras se mantiene la temperatura a entre -5°C y 5°C. Cuando se completa la adición, se permite que la mezcla de reacción se caliente a 30°C durante 1,5 horas y se agita a entre 25°C y 35°C durante 2 horas. Para completar la reacción, se calienta la mezcla a 60°C durante 30 minutos. 20 Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactiva mediante la adición secuencial de agua (30 ml), NaOH 5 N (30 ml) y agua (100 ml) y la mezcla resultante se agita durante el fin de semana. Las sales de aluminio se separan mediante filtración y la torta se enjuaga con tetrahidrofurano (500 ml). Los filtrados combinados se concentran para proporcionar 47,6 g (55% de pureza para rendimiento corregido, aproximadamente 65% de pureza) de 7-benciloxi-3-(2-aminopropil)-1H-indol.

25 Se añade diclorometano (450 ml) y trietilamina (18,1 g, 179 mmol) a 7-benciloxi-3-(2-aminopropil)-1H-indol (45,6 g, pureza del 65%, 102 mmol) para proporcionar un lodo. Se añade por partes anhídrido de t-butoxicarbonilo (35,5 g, 163 mmol) a la mezcla durante 5 minutos y se enjuaga en el matraz con diclorometano (50 ml). Se desarolla gas de dióxido de carbono y la temperatura aumenta desde 23°C hasta 31°C. La reacción se completa en el espacio de 1 hora y la disolución se lava de forma secuencial con HCl 1 N, agua y 10% de disolución saturada de cloruro de sodio. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (500 g de gel de sílice) eluyendo con diclorometano seguido de 5% de acetato de etilo/diclorometano. La cristalización del producto que contiene las fracciones en acetato de etilo/hexanos proporciona 33,9 g (86% de rendimiento) de éster *terc*-butílico del ácido {1-metil-2-[7-(benciloxi)-1H-indol-3-il]etil}-carbámico.

35 Se añade éster *terc*-butílico del ácido {1-metil-2-[7-(benciloxi)-1H-indol-3-il]etil}-carbámico (38,9 g, 102 mmol) a un lodo de 5% de Pd/carbono (3,89 g de catalizador húmedo con el 50% de agua) en etanol desnaturalizado con tolueno (389 ml). La mezcla resultante se presuriza con hidrógeno (344,74 kPa (50 psig)) y se calienta a 50°C mientras se agita en un aparato de hidrogenación Paar^{MR}. La reacción se completa después de 3 horas, el catalizador se retira mediante filtración y el disolvente se elimina mediante evaporación en un rotavapor para proporcionar un rendimiento casi cuantitativo del éster *terc*-butílico del ácido {1-metil-2-[7-hidroxi-1H-indol-3-il]etil}-carbámico sensible al oxígeno. El fenol se usa inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación.

45 El éster *terc*-butílico del ácido {1-metil-2-[7-hidroxi-1H-indol-3-il]etil}-carbámico en bruto procedente de la etapa anterior (29,2 g, 102 mmol teóricos) se disuelve en metil etil cetona (300 ml) y se añaden bromoacetonitrilo (20,4 ml, 306 mmol) y carbonato de potasio (33,8 g, 250 mmol). La mezcla se calienta a 80°C durante 2 horas. Los sólidos se separan mediante filtración, la torta se lava con metil etil cetona y los filtrados combinados se concentran mediante evaporación en un rotavapor. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (500 g de gel de sílice, eluyendo con 8 x 500 ml de diclorometano, 4 x 500 ml de 5% de acetato de etilo/diclorometano, 6 x 500 ml de 10% de acetato de etilo/diclorometano). Las fracciones que contienen el producto se concentran y se añade hexano a la disolución para precipitar el producto, proporcionando 23,7 g (70,2% de rendimiento) de éster *terc*-butílico del ácido {1-metil-2-[7-(cianometoxi)-1H-indol-3-il]etil}-carbámico racémico.

55 Los dos compuestos enantioméricos que constituyen el éster *terc*-butílico del ácido {1-metil-2-[7-cianometoxi-1H-indol-3-il]etil}-carbámico racémico se separan mediante purificación por cromatografía quiral preparativa con un rendimiento cuantitativo. Condiciones cromatográficas analíticas: ChiralPak AD (4,6 mm x 250 mm), 60% de etanol 3A, 40% de heptano, 1 ml/min, 245 nm.

60 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido (R)-{1-metil-2-[7-cianometoxi-1H-indol-3-il]etil}-carbámico (1,2 mmol) en 10 ml de etanol seco se añade 1 ml de HCl al 10% en etanol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se evapora, el residuo se disuelve de nuevo en etanol y se carga en una columna SCX. Después de lavar con etanol, el producto se eluye con NH₃ al 10% en etanol y se evapora para producir 220 mg de la amina 8a (80%) en forma de un aceite incoloro. La amina 8b se prepara a partir de éster *terc*-butílico del ácido (S)-{1-metil-2-[7-cianometoxi-1H-indol-3-il]etil}-carbámico mediante un procedimiento sustancialmente similar al descrito para la amina 8a.

ES 2 272 749 T3

Amina 9

5 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-cianometoxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetiletil]-carbámico (2,8 mmol) en 10 ml de dioxano seco se añade 1 ml de HCl concentrado y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evapora, el residuo se disuelve de nuevo en etanol y se carga en una columna SCX. Después de lavar con etanol, el producto se eluye con NH₃ al 10% en etanol y se evapora para producir 667 mg de la amina 9 (91%).

Amina 10

10 A una disolución de la amina 8b (1,4 mmol) en 5 ml de dioxano seco, se añade 0,5 ml de HCl concentrado y la mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora, el residuo se disuelve de nuevo en etanol y se carga en una columna SCX. Después de lavar con etanol, el producto se eluye con NH₃ al 10% en etanol y se evapora para producir 320 mg de la amina 10 (92%).

Amina 11

15 La amina 11 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía detallado en *J. Med. Chem.*, 23: 285-289, 1980.

Amina 12

20 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-hidroxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbámico (274 mg, 0,900 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se añade hidruro de sodio (26 mg, 1,07 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 25 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añade 2-cloro-nicotinonitrilo (187 mg, 1,35 mmol) y la mezcla se calienta en un baño de aceite hasta ochenta grados Celsius durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añade agua (50 ml) para inactivar la reacción y la mezcla se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan dos veces con 50 ml de hidróxido de sodio 1,00 N. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en diclorometano y se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (como fase móvil se usó 6% de amoniaco 2 M en metanol, 94% de diclorometano) para proporcionar 350 mg (96%) de éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(3-ciano-piridin-2-iloxi)-1H-indol-3-il]-1,1-dimethyl-ethyl}-carbámico. FD EM m/e = 407 (M⁺+1).

25 Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(3-ciano-piridin-2-iloxi)-1H-indol-3-il]-1,1-dimethyl-ethyl}-carbámico (119 mg, 0,293 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se enfriá a cero grados Celsius en un baño de hieloagua. A la mezcla se añaden 10 ml de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano y la mezcla resultante se agita a cero grados, en atmósfera de nitrógeno, durante cinco horas. El disolvente se evapora y el residuo se recoge en agua. El pH del agua se ajusta a 9 usando bicarbonato de sodio y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan con sulfato de sodio, se filtran y el disolvente se elimina a vacío para proporcionar 218 mg de la amina del título (83%). FD EM m/e = 307 (M⁺+1).

Aminas 13 y 14

30 Las aminas del título se preparan a partir de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-hidroxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbámico y 2-cloro-isonicotinonitrilo y a partir de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-hidroxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbámico y 6-cloro-nicotinonitrilo, respectivamente, tal como se describió para la preparación de la amina 12.

Amina 15

35 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-hidroxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbámico (104 mg, 0,342 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añade hidruro de sodio (10 mg, 0,410 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añade éster metílico del ácido 6-cloro-nicotínico (99 mg, 0,581 mmol) y la mezcla se calienta en un baño de aceite hasta ochenta grados Celsius durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación la mezcla se calienta durante 5 horas adicionales a ochenta y cinco grados Celsius. Se añade agua (100 ml) para inactivar la reacción y la mezcla se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan dos veces con 50 ml de hidróxido de sodio 1,00 N. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en diclorometano y se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (como fase móvil se usó 6% de amoniaco 2 M en metanol, 94% de diclorometano) para proporcionar 87 mg (58%) de éster metílico del ácido 6-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-iloxi]-nicotínico. FD EM m/e = 440 (M⁺+1).

40 Se disuelve éster metílico del ácido 6-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-iloxi]-nicotínico (87 mg, 0,198 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se enfriá a cero grados Celsius en un baño de hieloagua. A la mezcla se añaden 15 ml de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano y la mezcla se agita a cero grados, en atmósfera de nitrógeno, durante cinco horas. El disolvente se evapora y el residuo se recoge en agua. El pH del agua se ajusta a 10 usando bicarbonato de sodio y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se

ES 2 272 749 T3

secan con sulfato de sodio, se filtran y el disolvente se elimina a vacío para proporcionar 24 mg de la amina del título (36%). FD EM m/e = 340 (M^++1).

Amina 16

La amina del título se prepara a partir de 3-(bromometil)-5-clorobenzo[B]tiofeno de una forma similar a la descrita en la patente de EE.UU. Nº 4.321.398.

Amina 17

Se calienta 3-metilbenzo[b]tiofeno (9,9 g, 67 mmol) en tetracloruro de carbono (133 ml) hasta cerca de la temperatura de reflujo en presencia de n-bromosuccinimida (11,9 g, 67 mmol, 1,0 eq.). Se añade 2,2'-azobisisobutironitrilo (2,2 g, 13,3 mmol, 0,2 eq.) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante dos horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtra a través de un embudo filtrante con placa porosa. El residuo se tritura con éter de petróleo para proporcionar 6,42 g de 3-bromometilbenzo[b]tiofeno (42%). La amina del título se prepara a partir de 3-(bromometil)-benzo[B]tiofeno de una forma similar a la descrita en la patente de EE.UU. Nº 4.321.398.

Amina 18

La amina del título se prepara a partir de 3-(bromometil)benzofurano (*J. Med. Chem.*, 40 (17): 2706-2725, 1997) de una forma similar a la descrita en la patente de EE.UU. Nº 4.321.398.

Amina 19

Una mezcla de 2,3-dihidro-1H-indol (5,74 g, 48,2 mmol) y (S)-óxido de propileno (2,8 g, 48,2 mmol) en etanol (200 ml) se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla resultante se enfriá a temperatura ambiente y se evapora para proporcionar un aceite en bruto. El material se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (25% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 5,37 g (63%) de 2,3-dihidro-1-(2-hidroxipropil)indol.

A una disolución de 2,3-dihidro-1-(2-hidroxipropil)indol (4,87 g, 27,5 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) a 0°C, se añade trietilamina (19,1 ml, 137,4 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (4,24 ml, 54,9 mmol). La reacción se inactiva después de 10 minutos mediante la adición de una disolución saturada de NaHCO_3 . La mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre MgSO_4 y se evapora. Este material en bruto se recoge en dimetilformamida (150 ml), se añade azida de sodio (3,57 g, 54,9 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 7 horas. Se añaden éter dietílico y agua a la mezcla de reacción enfriada y la capa de agua se extrae varias veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan varias veces con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (15% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 4,44 g (80%) de 2,3-dihidro-1-(2-azidopropil)indol.

Se disuelven 2,3-dihidro-1-(2-azidopropil)indol (3,93 g, 19,5 mmol) y trifenilfosfina (6,38 g, 24,3 mmol) en tetrahidrofurano (350 ml) y se añade agua (526 microlitros, 29,2 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8 horas, se enfriá a temperatura ambiente y se concentra. Este residuo en bruto se diluye con metanol y se pasa sobre una columna de intercambio de cationes para eliminar el exceso de trifenil fosfina y los subproductos. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (90:10:1 CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH) proporciona 1,05 g de la amina del título (31%).

Amina 20

A una mezcla de Boc-L-alanina (5 g, 24,4 mmol), indolina (3,2 ml, 29 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,2 ml, 53 mmol) en dimetilformamida (130 ml) se añade EDC (6,1 g, 32 mmol) e hidroxibenzotriazol (3,9 g, 29 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y H_2O . La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4) y se concentran. El residuo se purifica mediante trituración con hexano para proporcionar 6,1 g de la amina del título Boc-protégida (80%).

A una mezcla de la amina Boc-protégida procedente de la etapa anterior (4,0 g, 13,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se añade ácido trifluoroacético (5 ml). Se añade ácido trifluoroacético adicional (5 ml) después de 1 hora y después de 2 horas. Después de 2,5 horas se neutraliza la mezcla con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2x) y las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO_4) y se concentran para proporcionar 2,0 g (77%) de la amina del título.

Amina 21

La amina del título se prepara a partir de Boc-D-alanina (5 g, 24,4 mmol) e indolina (3,2 ml, 29 mmol) mediante un procedimiento sustancialmente similar al descrito anteriormente para la amina 20.

ES 2 272 749 T3

Amina 22

- 5 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-cianometoxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (3,8 mmol) se añade NaOH 2 N (10 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente, se evapora hasta aproximadamente 10 ml y se acidifica hasta pH 3,0 con HCl 1N. La mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml), la capa orgánica combinada se lava con salmuera y se seca (Na_2SO_4). La evaporación hasta sequedad produce ácido [3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-iloxi]-acético (1,3 g, 95%). FD EM m/e = 363,2 ($M^+ + 1$). A una disolución de ácido [3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-iloxi]acético (480 mg, 1,32 mmol) en dimetilformamida (5,0 ml) se añade metil amina (1,52 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 1,52 mmol) y reactivos de Bop (670 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la evaporación hasta sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía (30% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 500 mg de éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-metilcarbamoilmetoxi-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico (75%). FD EM m/e = 375,1 ($M^+ + 1$).
- 10 15 La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-metilcarbamoilmetoxi-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (66%). FD EM m/e = 276,1 ($M^+ + 1$).

Amina 23

- 20 25 Se agitan éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-ilico del ácido trifluoro-metanosulfónico (200 mg, 0,46 mmol), acrilato de metilo (80 mg, 0,92 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol) en dimetilformamida (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade diclorobis(trifenilfosfina)paladio (31 mg, 0,045 mmol), se calienta la mezcla de reacción a 90°C y se permite que se agite durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente, se vierte en un embudo de decantación que contiene acetato de etilo y salmuera (50 ml de cada uno) y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se evaporan. El residuo se purifica usando cromatografía sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 140 mg de éster metílico del ácido 3-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-il]-acrílico (82%). FD EM m/e = 372,2 ($M^+ + 1$). El compuesto del título se prepara a 30 partir de éster metílico del ácido 3-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-il]-acrílico tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (82%). FD EM m/e = 277,2 ($M^+ + 1$).

Amina 24

- 35 El éster metílico del ácido 3-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-il]-propiónico se prepara a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-il]-acrílico tal como se describió anteriormente para la preparación del éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico (80%). FD EM m/e = 375,2 ($M^+ + 1$).
- 40 La amina del título se prepara a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-il]-propiónico tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (100%).

Amina 25

- 45 La 3-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-il]-acrilamida se prepara a partir de éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-trifluorometanosulfonilmetil-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico y de acrilamida tal como se describió para la preparación de la amina 23 (98%). FD EM m/e = 356,2 ($M^+ + 1$).
- 50 La amina del título se prepara a partir de la 3-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-il]-acrilamida tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (83%). FD EM m/e = 258,2 ($M^+ + 1$).

Amina 26

- 55 El éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-carbamoil-etil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico se prepara a partir de 3-[3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-il]-acrilamida tal como se describe para la preparación de la amina 28 (100%). FD EM m/e = 360,2 ($M^+ + 1$).
- 60 La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-carbamoil-etil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (98%). FD EM m/e = 260,2 ($M^+ + 1$).

Amina 27

- 65 El éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-metanosulfonil-vinil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico se prepara a partir de éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-trifluorometanosulfonilmetil-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico y de metil vinil sulfona tal como se describió para la preparación de la amina 23 (98%). FD EM m/e = 392,2 ($M^+ + 1$).

ES 2 272 749 T3

La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-metanosulfonil-vinil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (80%). FD EM m/e = 293,2 ($M^+ + 1$).

5 Amina 28

A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-metanosulfonil-vinil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico (0,40 g, 1,02 mmol) en metanol (20,0 ml) se añade 10% Pd/C (0,10 g) en metanol (2,0 ml). La mezcla de reacción se purga con hidrógeno y la hidrogenación se lleva a cabo con un balón de hidrógeno durante toda la noche.

10 La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad para proporcionar 320 mg de éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico (80%). FD EM m/e = 395,2 ($M^+ + 1$).

15 La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (92%). FD EM m/e = 295,2 ($M^+ + 1$).

Amina 29

20 El éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-ciano-vinil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico se prepara a partir de éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-trifluorometanatosulfonilmethyl-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico y acrilonitrilo tal como se describió para la preparación de la amina 23 (85%). FD EM m/e = 339,2 ($M^+ + 1$).

25 La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-ciano-vinil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (94%). FD EM m/e = 240,2 ($M^+ + 1$).

Amina 30

30 El éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-ciano-etil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico se prepara a partir de éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-ciano-vinil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico tal como se describió para la preparación de la amina 28 (86%). FD EM m/e = 341,2 ($M^+ + 1$).

35 La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-ciano-etil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (86%). FD EM m/e = 242,2 ($M^+ + 1$).

Amina 31

40 El éster *terc*-butílico del ácido {1,1-dimetil-2-[7-(2-[1,2,4]triazol-1-il-vinil)-1H-indol-3-il]-etil}-carbámico se prepara a partir de éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-trifluorometanatosulfonilmethyl-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico y de 1-vinil-1,2,4-triazol tal como se describió para la preparación de la amina 23 (93%). FD EM m/e = 381,2 ($M^+ + 1$).

45 La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido {1,1-dimetil-2-[7-(2-[1,2,4]triazol-1-il-vinil)-1H-indol-3-il]-etil}-carbámico tal como se describió para la preparación alternativa de la amina 6 (56%). FD EM m/e = 282,2 ($M^+ + 1$).

Amina 32

50 El (1-metil-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (*J. Org. Chem.*, 63: 6053-6058, 1998) se convierte en 1-(1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentanocarbonitrilo y a continuación dicho compuesto de carbonitrilo se convierte en la amina del título a través de los procedimientos descritos en *Eur. J. Med. Chem.*, 31: 123-132, 1996.

Amina 34

60 A una disolución agitada vigorosamente de 2-bromo-4,6-difluoroanilina (100 g, 0,48 moles) en piridina (400 ml), a 0°C, se añade cloroformiato de etilo (70 ml, 0,73 moles) a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de 5°C. Cuando se completa la adición, la mezcla se agita a entre 0°C-5°C durante 2 horas adicionales mientras se controla la reacción mediante CCF (20% de acetato de etilo/hexano, UV). A continuación se permite que la mezcla se caliente a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en éter dietílico/acetato de etilo (500 ml/250 ml) y se lava con H₂O, HCl 2,5 N, disolución acuosa de NaHCO₃, salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra, se concentra y se tritura con éter de petróleo para proporcionar 126 g de 2-bromo-4,6-difluoro-N-carboetoxi anilina (94%).

65 En un matraz de 2 L se desgasifica 2-bromo-4,6-difluoro-N-carboetoxi anilina (42 g, 150 mmol) en CH₃CN (500 ml) con vacío y se purga con N₂. Se añaden diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10,5 g, 15 mmol, 10 mol%), seguido de CuI (710 mg, 4 mmol, 2,5 mol%) y trietilamina (41 ml) y se enjuaga con 100 ml de CH₃CN. Se añade trimetilsilil

ES 2 272 749 T3

acetileno (31,8 ml, 225 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfera de N₂. Aproximadamente 2 horas más tarde, el material de partida se consume, tal como indica la CCF (20% de acetato de etilo/hexano, UV). La mezcla de reacción se enfriá, se filtra, se concentra y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con H₂O, salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente acetato de etilo/hexano) para producir 30 g de 2-(trimetilsililetinil)-4,6-difluoro-N-carboetoxianilina (71%).

Se prepara etóxido de sodio puro mediante la adición cuidadosa de NaH (16 g de una dispersión en aceite al 60%, 400 mmol) a 550 ml de etanol en atmósfera de N₂. Se añade 2-(trimetilsililetinil)-4,6-difluoro-N-carboetoxianilina (28 g, 100 mmol) en 150 ml de etanol y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos, mientras se controla mediante CCF (20% de acetato de etilo/hexano, UV) hasta que se consume todo el material de partida. La mezcla se calienta a reflujo y se controla mediante CCF hasta que se consume el material de compuesto intermedio (aproximadamente 1 hora). La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente, se concentra, se añade dietiléter, se lava con H₂O, salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente acetato de etilo/hexano) para producir 12 g de 5,7-difluoro-indol (78%).

El ICI 1,0 M en CH₂Cl₂ (43 ml, 43 mmol) se añade a una disolución de 5,7-difluoro-indol (6 g, 39 mmol) en 35 ml de piridina en atmósfera de N₂ a 0°C y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con tolueno y se lava con salmuera, HCl 1 N, NaOH 1 N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El 3-yodo-5,7-difluoroindol en bruto se agita en tolueno (85 ml) y se añaden NaOH 5 N (70 ml), bromuro de tetrabutilamonio (1,25 g, 3,9 mmol), a continuación se añade cloruro de bencenosulfonilo (6,2 ml, 48 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 24 horas. La mezcla de reacción de dos fases se diluye con tolueno, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra, se concentra y el residuo se tritura con éter dietílico/éter de petróleo. El sólido resultante se filtra para proporcionar 14,2 g de N-bencenosulfonil-3-yodo-5,7-difluoroindol (87%).

Una disolución 3,0 M de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico (7,3 ml, 21,8 mmol) se añade en atmósfera de N₂ a 0°C a 95 ml de una disolución de N-bencenosulfonil-3-yodo-5,7-difluoro-indol (8,4 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita durante 20 minutos a 0°C, se permite que se caliente a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación se enfriá de nuevo a 0°C. Se añaden a la mezcla de reacción 20 ml de una disolución de (S) N,N dibencil-2-aminopropanal (*Syn. Lett.*, 1997, 2, 223-224, 5,1 g, 22 mmol) en tetrahidrofurano y la mezcla resultante se agita 1 hora a medida que se calienta a temperatura ambiente. La reacción se inactiva con una disolución acuosa de NH₄Cl, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente acetato de etilo/hexano) para producir 8,4 g de 2-(N,N-dibencilamino)-1-(1-bencenosulfonil-5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propan-1-ol. (77%).

Se añade por partes hidruro de aluminio y litio (LAH) (0,7 g, 18 mmol) a una disolución de 2-(N,N-dibencilamino)-1-(1-bencenosulfonil-5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propan-1-ol (1,9 g, 3,3 mmol) en dioxano/tetrahidrofurano (90 ml/10 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C. Después de que se completa la adición, se permite que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y a continuación se calienta a reflujo durante 1 hora. La reacción se inactiva con H₂O y con una disolución acuosa de NaOH al 15%, se filtra y el filtrado se diluye con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente acetato de etilo/hexano) para producir 1,2 g de dibencil-[2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-1(S)-metil-etil]-amina (86%).

Se calientan a reflujo durante 1 hora 100 ml de una mezcla de dibencil-[2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-1(S)-metil-etil]-amina (930 mg, 2,4 mmol) en etanol, formiato de amonio (1,5 g, 24 mmol) y paladio al 10% soportado sobre carbón (250 mg, 0,24 mmol), se enfriá, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida usando una mezcla variable de 90:10:1 CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH para proporcionar 420 mg de la amina del título (83%).

50 Amina 35

La amina del título se prepara a partir de N-bencenosulfonil-3-yodo-5,7-difluoro-indol y (R) N,N dibencil-2-aminopropanal mediante un procedimiento sustancialmente similar al descrito para la amina 34.

55 Aminas 33 y 36

Las aminas del título se preparan tal como se describe en el documento *J. Med. Chem.*, 40: 2762-2769, 1997.

60 Amina 37

Se añade NaH (180 mg de una dispersión en aceite al 60%, 4,5 mmol) a una disolución de dibencil-[2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-1(R)-metil-etil]-amina (1,4 g, 3,6 mmol) en 20 ml de dimetilformamida en atmósfera de N₂ a 0°C. La mezcla resultante se agita durante 20 minutos y a continuación se permite que se caliente a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añaden gota a gota 5 ml de una disolución de yodometano en dimetilformamida (7,2 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. La reacción se inactiva con una disolución acuosa fría de NaHCO₃, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente acetato de etilo/hexano) para producir 1,3 g de dibencil-[2-(5,7-difluoro-

ES 2 272 749 T3

1-metil-1H-indol-3-il)-1(R)-metil-etil]-amina (89%). La dibencil-[2-(5,7-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-1(R)-metil-etil]-amina (1,23 g, 3 mmol) se desprotege de la misma forma que en el caso de la amina 34 para proporcionar 500 mg de la amina del título (76%).

5 Amina 38

Se añade gota a gota POCl_3 (10,9 ml, 71 mmol) a 21 ml de dimetilformamida en atmósfera de N_2 a 10-20°C, se agita durante 15 minutos, a continuación se añaden 13 ml de una disolución de 5-metoxo-6-fluoro-indol (*J. Med. Chem.*, 22: 63-69, 10,7 g, 64,7 mmol) en dimetilformamida a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de la mezcla de reacción entre 10 y 20°C. Después de que se completa la adición, la mezcla se agita durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añade hielo picado y disolución acuosa de NaOH (12,5 g/50 ml de H_2O). La mezcla resultante se calienta a reflujo con una pistola térmica durante 1 minuto, se enfriá a 10°C y se filtra para proporcionar 11,8 g de 6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído (95%).

15 Una mezcla de nitroetano (44 ml, 611 mmol), 6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído (11,8 g, 61 mmol) y acetato de amonio (1,78 g, 23 mmol) se agita a 100°C durante 3 horas, se permite que enfríe y se filtra para proporcionar 14 g de 6-fluoro-5-metoxi-3-(2-nitro-propenil)-1H-indol (92%).

20 45 ml de una disolución de 6-fluoro-5-metoxi-3-(2-nitro-propenil)-1H-indol (2,83 g, 11,3 mmol) en tetrahidro se añaden gota a gota a 60 ml de una suspensión de LAH (2,14 g, 56,5 mmol) en tetrahidrofurano a 0°C, se permite que la mezcla resultante se caliente a temperatura ambiente y a continuación se calienta a reflujo durante 1 hora. La reacción se inactiva con H_2O y con una disolución acuosa de NaOH al 15%, a continuación se filtra, se concentra y el filtrado se diluye con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (90:10:1 CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH) para proporcionar 1 g de la amina del título (41%).

Amina 39

30 Una disolución a 0°C de 4-hidroxi-indol (20 g, 150 mmol) en 500 ml de dimetilformamida se trata con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 6,6 g, 165 mmol). Después de 30 minutos, se añade bromoacetonitrilo (11,5 ml, 165 mmol) y se permite que la mezcla resultante se caliente lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava 3 veces con H_2O . La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. El residuo en bruto se purifica mediante HPLC en fase normal (SiO_2 ; gradiente por etapas del 5% de entre el 0 y el 20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 25 g de (1H-indol-4-iloxi)acetonitrilo (97%).

40 Una disolución a 0°C de (1H-indol-4-iloxi)acetonitrilo (5,93 g, 34,4 mmol) en 175 ml de tetrahidrofurano se trata con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 1,65 g, 41,3 mmol). Después de 1 hora, se añade (S)-(-)-óxido de propileno (4 g, 68,9 mmol) y se permite que la mezcla resultante se caliente lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La mezcla de reacción se inactiva con H_2O y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. La purificación del residuo en bruto (SiO_2 ; gradiente de etapas del 10% de entre el 0 y el 40% de acetato de etilo en hexanos) proporciona 2,1 g del producto alquilado (26%).

45 Una disolución a 0°C del producto alquilado (1,8 g, 7,82 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 y 3,3 ml de trietilamina se trata con cloruro de metanosulfonilo (1,2 ml, 15,6 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 ml) y con disolución acuosa 1 M de Na_2CO_3 (100 ml). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. El mesilato en bruto se disuelve en 40 ml de dimetilformamida y se añade NaN_3 (1,0 g, 15,6 mmol). La mezcla resultante se calienta a 60°C durante 4,5 horas, a continuación se vierte en H_2O (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a vacío. La azida en bruto se disuelve en 25 ml de tetrahidrofurano y se trata con trifenilfosfina (2,56 g, 9,78 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 3 horas. Se añade agua (10 ml) para hidrolizar el compuesto intermedio azoiluro y se mantiene el calentamiento durante 3 horas adicionales. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (200 ml) y con salmuera (200 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (100 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. La purificación del residuo en bruto (SiO_2 ; 100% CHCl_3 a continuación 2,5% de NH_3 2 M/metanol en CHCl_3) proporciona 1,65 g (7,2 mmol; 92%) de la amina del título.

Aminas 40 y 41

60 Las aminas del título se preparan a partir de indol-4-carboxilato de metilo y de indol-5-carboxilato de metilo, respectivamente, sustancialmente tal como se describió para la amina 39.

Amina 46

Una disolución a 0°C de indol (7 g, 59,8 mmol) en 200 ml de dimetilformamida se trata con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 3,1 g, 77,7 mmol). Después de 20 minutos, se añade bromoacetonitrilo (4,2 ml, 59,8 mmol) y se permite que la mezcla resultante se caliente lentamente a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. La

ES 2 272 749 T3

mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (500 ml) y se lava con H₂O (3 x 200 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El residuo en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂; 5% y a continuación 20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2,53 g de indol-1-il-acetonitrilo (27%).

5 Una disolución de indol-1-il-acetonitrilo (2,5 g, 16 mmol) en 100 ml de etanol y 15 ml de NH₃ anhidro se trata con níquel Raney (300 mg). La mezcla resultante se calienta durante 8 horas (80°C) bajo una atmósfera de H₂ (2068,43 kPa (300 psi)). La mezcla de reacción se filtra sobre celite y se concentra a vacío. La purificación del residuo en bruto (SiO₂; 2% y a continuación 4% de NH₃ 2 M/metanol en CHCl₃) proporciona 715 mg de la amina del título (28%).

10 Aminas 42, 43, 44 y 48

Las aminas del título se preparan a partir de 5-hidroxi-indol, 4-hidroxi-2-metilindol, indol y 6-hidroxi-indol, respectivamente, sustancialmente tal como se describió para la amina 39.

15 Amina 49

Un lodo de 4-fluoro-3-(dimetilaminometil)-1H-indol (4,3 g, 22,4 mmol) en 14,1 ml de 2-nitropropano se trata con NaOH sólido (941 mg, 23,5 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante toda la noche. Después 20 del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidifica con una disolución acuosa de ácido acético al 10% (25 ml) y se mantiene la agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (50 ml) y con salmuera (50 ml). Se separan las capas y la capa orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío para proporcionar 3,71 g de 4-fluoro-3-(2-metil-2-nitropiprilo)-1H-indol (76%).

25 Una disolución de 4-fluoro-3-(2-metil-2-nitropiprilo)-1H-indol (3,7 g, 17,0 mmol) en 95 ml de etanol y en 70 ml de acetato de etilo se trata con 5% Pd/C (900 mg) y la mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (413,69 kPa (60psi)). Se añade 5% Pd/C (900 mg) adicional y la mezcla de reacción se somete de nuevo a H₂ a 413,69 kPa (60 psi) mientras se calienta durante toda la noche a 50°C. La mezcla de reacción se filtra sobre celite y se concentra a vacío. La purificación del residuo en bruto (SiO₂; gradiente por etapas del 1% de entre el 0 y el 10% de NH₃ 2 M/metanol en CHCl₃) proporciona 1,16 g de la amina del título (33%).

Amina 50

35 La amina 50 se prepara a partir de 5-fluoro-3-(dimetilaminometil)-1H-indol en un procedimiento similar al descrito para la preparación de la amina 49.

Amina 51

40 Se combinan indol-4-carboxilato de metilo (7,0 g, 40 mmol) y sal de Eschenmoser (yoduro de N,N-dimetilmelenoamonio; 7,8 g, 42 mmol) en 130 ml de ácido acético. Después de calentar a 65°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentra a vacío. El sólido resultante se tritura con acetato de etilo, se filtra y se seca a vacío para proporcionar yodhidrato de éster metílico del ácido 3-dimetilaminometil-1H-indol-4-carboxílico con un rendimiento cuantitativo.

45 Una disolución a 0°C de yodhidrato de éster metílico del ácido 3-dimetilaminometil-1H-indol-4-carboxílico (19 g, 52,7 mmol) en 75 ml de metanol y 75 ml de 2-nitropropano se trata de forma secuencial con sulfato de dimetilo (10 ml, 105,5 mmol) y con metóxido de sodio sólido (6,3 g, 110,6 mmol). Se permite que la mezcla resultante se caliente a temperatura ambiente y, después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (300 ml) y con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (500 ml). La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío para proporcionar éster metílico del ácido 3-(2-metil-2-nitropiprilo)-1H-indol-4-carboxílico con un rendimiento cuantitativo.

55 Una disolución de éster metílico del ácido 3-(2-metil-2-nitropiprilo)-1H-indol-4-carboxílico (14,8 g, 53,6 mmol) en 70 ml de tetrahidrofurano y en 70 ml de acetato de etilo se trata con níquel Raney (3,3 g) y la mezcla resultante se calienta durante toda la noche (60°C) en atmósfera de H₂ (413,69 kPa (60psi)). La mezcla de reacción se filtra sobre celite y se concentra a vacío. La purificación del residuo en bruto (SiO₂; gradiente por etapas del 2,5% de entre el 2,5 y el 20% de NH₃ 2 M/metanol en CHCl₃) proporciona 9,21 g de la amina del título (71%).

60 Amina 53

Una disolución de la amina 52 (1,0 g, 4,06 mmol) y NH₄Cl (800 mg, 15 mmol) en 100 ml de metanol se carga con 5 ml de NH₃ anhidro. La mezcla resultante se cierra herméticamente en una bomba y se calienta a 150°C durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfriá y se concentra a vacío. El residuo en bruto se purifica mediante cromatografía radial (SiO₂; 10% de NH₃ 2 M/metanol en CHCl₃) para proporcionar 344 mg de la amina del título (37%).

ES 2 272 749 T3

Amina 55

Una disolución a 0°C de 1,2-diamino-2-metilpropano (650 ml, 6,21 mmol), ácido indol-3-carboxílico (1,0 g, 6,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,7 ml, 15,2 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ se trata con clorhidrato de 1-[3-dimetilamino]propil]-3-etilcarbodiimida (1,2 g, 6,21 mmol). Se permite que la mezcla resultante se caliente a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. La mezcla de reacción se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. La purificación del residuo en bruto (SiO₂; 10% de NH₃ 2 M/metanol en CHCl₃) proporciona 752 mg de la amina del título (52%).

10 Amina 57

Se prepara 6-fluoro-3-(2-metil-2-nitropropil)-1H-indol a partir de 6-fluoro-3-(dimetilaminometil)-1H-indol mediante un procedimiento similar al descrito para la amina 49, párrafo 1.

15 Una disolución de 6-fluoro-3-(2-metil-2-nitropropil)-1H-indol (1,16 g, 4,91 mmol) en 6 ml de tetrahidrofurano y 12 ml de metanol se trata con CuSO₄·5H₂O (400 mg, 1,35 mmol) y NaBH₄ (882 mg, 23,3 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se diluye con H₂O (20 ml), CH₂Cl₂ (20 ml) y NH₄OH concentrado (5 ml). Después de 1 hora, se separan las capas y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío para proporcionar 951 mg de la amina del título (94%).

20 Amina 58

25 Se convierte 6-benciloxi-indol-3-carboxaldehído en 2-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetiletilamina siguiendo de forma secuencial los procedimientos detallados para la amina 61, 1^{er} párrafo, a continuación para la amina 57, párrafos 1º y 2º.

30 Una disolución de 2-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetiletilamina (4,9 g, 16,6 mmol) en 125 ml de CH₂Cl₂ se trata con anhídrido de terc-butiloxicarbonilo (BOC₂O; 4,0 ml 17,5 mmol). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con H₂O y se separan las capas. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El residuo en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂; 20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 5,01 g de éster terc-butílico del ácido [2-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetiletil]-carbámico (76%).

35 Una disolución de éster terc-butílico del ácido [2-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetiletil]carbámico (4,62 g, 11,7 mmol) en 300 ml de etanol se trata con 5% Pd/C (1,0 g) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de H₂ a 413,69 kPa (60 psi) durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra sobre celite y se concentra a vacío. El fenol en bruto se disuelve en 100 ml de dimetilformamida y se trata con triton-B (8,5 ml, 17,6 mmol) y con bromoacetonitrilo (900 microlitros, 12,8 mmol). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluye con H₂O (100 ml) y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O (2 x 100 ml), se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. El residuo en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂; 20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 954 mg de la amina 58 (24%) BOC-protégida.

40 La amina BOC-protégida se desprotege sustancialmente tal como se describió para la amina 6 para proporcionar la amina del título 58 con un rendimiento del 66%.

Amina 59

45 La amina del título se prepara a partir de 5-benciloxi-3-(dimetilaminometil)-1H-indol siguiendo los procedimientos detallados para la amina 57, párrafos 1º y 2º, seguido de los procedimientos descritos para la amina 58, párrafos 2º -- 4º.

Amina 60

50 La amina 60 se prepara a partir de 7-fluoroindol siguiendo de forma secuencial los procedimientos descritos para la amina 7, 1^{er} párrafo; amina 49, 1^{er} párrafo y amina 51, 3^{er} párrafo.

Amina 61

60 Una disolución de 3-formil-indol-6-carboxilato de metilo (8,0 g, 39,3 mmol) en 270 ml de metanol se trata con dimetilamina (disolución acuosa al 40%; 267 ml, 2,56 moles) a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se añade NaBH₄ (4,45 g, 118,1 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 55°C durante 3 horas. Se permite que la mezcla de reacción se enfrié y a continuación se diluye con CHCl₃ (200 ml) y con salmuera (150 ml). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El residuo en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂; 100% de acetato de etilo y a continuación 20% de NH₃ 2 M/metanol en CHCl₃) para proporcionar 9,07 g de éster metílico del ácido 3-dimetilamino-metil-1H-indol-6-carboxílico (99%). La amina 61 se prepara a partir de éster metílico del ácido 3-dimetilaminometil-1H-indol-6-carboxílico siguiendo esencialmente los procedimientos detallados en la amina 49, 1^{er} párrafo y en la amina 51, 3^{er} párrafo.

ES 2 272 749 T3

Aminas 52, 56, 62, 65 y 87

Las aminas del título se preparan a partir de indol-5-carboxilato de metilo, 5-cianoindol, indol-7-carboxilato de metilo, 6-cianoindol y 4-cianoindol, respectivamente, siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación de la amina 51.

Amina 63

La amina 63 se prepara a partir de la amina 62 con un rendimiento del 61% siguiendo esencialmente el procedimiento descrito para la amina 53.

Amina 64

La amina del título se prepara tal como se describió para las aminas 8a y 8b, párrafos 1º-6º.

Amina 66

Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-hidroxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (609 mg, 2,0 mmol) se disuelve en dimetilformamida seca (30 ml) en atmósfera de nitrógeno y se trata con hidruro de sodio (84 mg, 2,1 mmol, dispersión al 60% en aceite) añadido por partes durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se enfriá en un baño de hielo/agua y se añade gota a gota 2-cloroacetato de metilo (434 mg, 4,0 mmol) durante 20 minutos. Se retira el baño de hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación la reacción se inactiva con disolución de salmuera saturada y se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se seca y se concentra para proporcionar un residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución, cloroformo con entre el 1%-10% de metanol al 20% en acetonitrilo) para proporcionar 230 mg de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-(metoxicarbometoxi)-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (30%).

Una disolución de metanosulfonamida (106 mg, 1,12 mmol) y trimetil aluminio (2,0 M en hexanos, 0,56 ml, 1,12 mmol) en diclorometano seco (5,0 ml) se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Se añade una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-(metoxicarbometoxi)-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (160 mg, 0,425 mmol) en diclorometano seco (1,5 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 15 horas. La mezcla se enfriá a temperatura ambiente y se inactiva con una disolución de HCl 1 N (3,4 ml) y se reparte entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el disolvente se evapora para proporcionar 220 mg de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-(metanosulfonamidilcarbometoxi)-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (90%).

La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-(metanosulfonamidilcarbometoxi)-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico tal como se describió para la preparación de la amina 1 (108 mg, 70%).

Amina 67

Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-cianometoxi-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (500 mg, 1,46 mmol) en borano en tetrahidrofurano (3,0 ml de una disolución 1 M, 3,0 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se hidroliza mediante la adición de metanol saturado con gas HCl (1,5 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evapora y el residuo se trata con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se secan y se concentran para proporcionar un residuo en bruto, que se purifica mediante elución en resina SCX (20% de NH₃ 2 M en metanol en CHCl₃) para proporcionar después de la evaporación 390 mg de éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-(2-aminoetoxi)-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (77%).

Se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-(2-aminoetoxi)-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (270 mg, 0,78 mmol) y metanosulfonato de 1H-benzotriazol-1-ilo (*Tet. Lett.*, 40: 117-120, 1999; 170 mg, 0,82 mmol) en dimetilformamida seca (6,0 ml). La mezcla se diluye con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el disolvente se evapora. El residuo se recoge en una disolución del 5% de NH₃ 2 M en metanol en CHCl₃ (5 ml) y el sólido se separa mediante filtración. La evaporación del filtro proporciona 270 mg de éster *terc*-butílico del ácido 2-(7-(2-metanosulfonilaminoetoxi)-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (82%).

El éster *terc*-butílico del ácido 2-(7-(2-metanosulfonilaminoetoxi)-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (350 mg, 0,82 mmol) se desprotege con HCl 4,0 M en dioxano para proporcionar 170 mg del compuesto del título (89%).

Aminas 68-71

Las aminas del título se preparan a partir de éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-fílico del ácido trifluoro-metanosulfónico y a partir de: ácido 4-metoxicarbonilbencenoborónico; ácido 4-acetamidilbencen-

ES 2 272 749 T3

noborónico; ácido 3-metoxicarbonilbencenoborónico y ácido 5-metoxicarboniltiofen-2-ilborónico, respectivamente, usando el procedimiento descrito para la preparación de la amina 2.

Amina 72

La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-trifluorometanosulfonilmetil-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico y de 1-vinilimidazol tal como se describió para la preparación de la amina 23 (36%). FD EM m/e = 282,2 ($M^+ +1$).

Amina 73

El éster *terc*-butílico del ácido (2-[7-[2-(4-ciano-fenil)-vinil]-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etyl)-carbámico se prepara a partir de éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-trifluorometanosulfonilmetil-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico y de 4-cianoestireno tal como se describió para la preparación de la amina 23 (93%). FD EM m/e = 315,2 ($M^+ +1$).

La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido (2-[7-[2-(4-ciano-fenil)-vinil]-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etyl)-carbámico tal como se describió para la preparación de la amina 28. FD EM m/e = 318,2 ($M^+ +1$).

Amina 74

El éster *terc*-butílico del ácido {1,1-dimetil-2-[7-(2-pirazin-2-il-vinil)-1H-indol-3-il]-etyl}-carbámico se prepara a partir de éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-trifluorometanosulfonilmetil-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico y de 2-vinilpirazina tal como se describió para la preparación de la amina 23 (99%). FD EM m/e = 393,2 ($M^+ +1$).

El grupo protector BOC situado sobre el éster *terc*-butílico del ácido {1,1-dimetil-2-[7-(2-pirazin-2-il-vinil)-1H-indol-3-il]-etyl}-carbámico se elimina tal como se describió en la amina 6 para proporcionar la amina del título (94%) FD EM = 293,2 ($M^+ +1$).

Amina 75

La amina del título se prepara a partir del éster *terc*-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(7-trifluorometanosulfonilmetil-1H-indol-3-il)-etyl]-carbámico y de p-sulfonamido estireno tal como se describió para la preparación de la amina 23 (70%). FD EM m/e = 370,2 ($M^+ +1$).

Amina 76

Se prepara éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-6-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico a partir de 6-benciloxi gramina y de 2-nitropropano tal como se describió en la preparación de la amina 1, párrafos 1º-5º. Se hacen reaccionar éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-6-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico y acrilonitrilo y el grupo protector Boc se elimina del producto resultante tal como se describió en la preparación de la amina 23 para proporcionar la amina del título (75%). FD EM m/e = 240,2 ($M^+ +1$).

Amina 77

Se ponen en suspensión 7-nitroindol (20,0 g, 123,3 mmol) y sal de Eschenmoser (24,0 g, 129,5 mmol) en ácido acético glacial (500 ml) y se agita a 65°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfriá y el sólido resultante se filtra y se lava con acetato de etilo (2 x 50 ml). A continuación este sólido se seca en una estufa de vacío durante toda la noche para producir 39,3 g de la sal de yodhidrato de 7-nitrogramina deseada (89,4%).

La sal de 7-nitrogramina (2,0 g, 5,8 mmol) se pone en suspensión en una mezcla de 2-nitropropano (9,5 ml) y metanol (9,5 ml). Se añade gota a gota sulfato de dimetilo (1,09 ml, 11,5 mmol) a través de una jeringa y la disolución resultante de color amarillo se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade metóxido de sodio (0,62 g, 11,5 mmol) en una porción y la mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de una disolución saturada de NH₄Cl y acetato de etilo. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄ para proporcionar 1,0 g de 3-(2-nitro-2-metilpropil)-7-nitroindol (69%).

Se disuelve 3-(2-nitro-2-metilpropil)-7-nitroindol (1,89 g, 7,2 mmol) en acetato de etilo (75 ml) y se añade 10% Pd/C (750 mg). La mezcla se agita bajo un balón de nitrógeno durante 2-3 horas. La mezcla se filtra para eliminar el Pd/C, y el filtrado se evapora para proporcionar un aceite en bruto. Este 3-(2-nitro-2-metilpropil)-7-aminoindol en bruto se disuelve inmediatamente en piridina (100 ml) y la disolución se enfriá a 0°C con un baño de hielo. Se añade lentamente cloruro de bencenosulfonio y la mezcla se agita durante 5 minutos a esta temperatura antes de retirar el baño de hielo. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche antes de inactivarse mediante la adición de HCl 1 N y acetato de etilo. La capa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ para proporcionar un aceite en bruto. El material en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (25% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 1,9 g de 3-(2-nitro-2-metilpropil)-7-bencenosulfonamidil-indol (71%).

ES 2 272 749 T3

Se carga 3-(2-nitro-2-metilpropil)-7-bencenosulfonamidil-indol (1,90 g, 5,1 mmol) en un recipiente de reacción Parr y se disuelve en etanol 3A (500 ml). Se añade níquel Raney (5 g) a la disolución. La reacción se presuriza con hidrógeno y se hidrogena durante toda la noche a 60°C bajo una presión de hidrógeno de 413,69 kPa (60 psi). Cuando se completa la reacción, la mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente y el níquel Raney se elimina mediante filtración a vacío. El disolvente se evapora para proporcionar la amina del título.

Amina 78

Se prepara 3-(2-nitro-2-metilpropil)-7-metanosulfonamidil-indol a partir de 3-(2-nitro-2-metilpropil)-7-aminoindol en bruto y de cloruro de metanosulfonilo y el 3-(2-nitro-2-metilpropil)-7-metanosulfonamidil-indol se convierte en la amina del título mediante el procedimiento descrito para la amina 77 (2,3 g).

Amina 79

La amina del título Boc-protegida se prepara a partir de Boc- α -metilalanina e indolina mediante el procedimiento descrito anteriormente para la amina 20, excepto que la reacción se lleva a cabo en diclorometano y que la amina Boc-protegida en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (gel de sílice, 20-60% de acetato de etilo/hexanos).

A una mezcla de la amina Boc-protegida del título (1,0 g, 3,3 mmol) en dioxano (8 ml) a temperatura ambiente se añade HCl 4 M/dioxano (8 ml). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentra. El material resultante se disuelve en metanol (10 ml), se purifica usando una columna de intercambio catiónico y se concentra para proporcionar 640 mg de la amina del título (95%).

Amina 80

A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido {1,1-dimetil-2-[7-(2-[1,2,4]triazol-1-il-vinil)-1H-indol-3-il]-etil}-carbámico (1,0 g, 2,55 mmol) en metanol (20,0 ml) se añade 10% Pd/C (0,50 g) en metanol (2,0 ml). La mezcla de reacción se purga con hidrógeno y la hidrogenación se lleva a cabo con un balón de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad para proporcionar 850 mg de éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico (81%). FD EM m/e = 395,2 (M⁺ +1).

A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido {1,1-dimetil-2-[7-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-1H-indol-3-il]-etil}-carbámico (220 mg, 0,57 mmol) en dioxano (5,0 ml) a temperatura ambiente se añade HCl 4 N (5,0 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, el residuo se recoge con agua (25,0 ml), se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (5,0 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se evaporan hasta sequedad para proporcionar 150 mg de la amina del título (90%).

Amina 81

Se disuelve 3-trifluorometil-bromobenceno (1 equivalente) en dimetilsulfóxido (3 ml/mmol) en atmósfera de argón y se añaden bis-pinacolato-diboro (1,1 equivalentes), acetato de potasio (3 equivalentes) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)-diclorometano (0,03 equivalentes). La mezcla resultante se calienta a 80°C y a continuación se agita durante dos horas a esta temperatura. La mezcla se enfriá a temperatura ambiente y se añaden éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-fílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,8 equivalentes), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)-diclorometano (0,03 equivalentes) y Na₂CO₃ 2 M (5 equivalentes) en atmósfera de argón. La mezcla resultante se calienta a 80°C y a continuación se permite que se agite durante toda la noche a esta temperatura. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo o con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lava una vez con salmuera, a continuación se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂/NH₃ etanólico, 98/2) para proporcionar el compuesto del título Boc-protegido.

La amina Boc-protegida se disuelve en HCl 5 N en isopropanol (5 ml/mmol) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evapora, se disuelve en etanol y se carga en una columna SCX de 5 g acondicionada con metanol. La columna se lava dos veces con 5 ml de etanol para eliminar las impurezas. A continuación, el compuesto del título se eluye con 5 ml de NH₃ etanólico y con 5 ml de etanol. La evaporación del disolvente proporciona la amina desprotegida.

Aminas 82-84

Las aminas del título se preparan a partir de éster 3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-1H-indol-7-fílico del ácido trifluoro-metanosulfónico y a partir de: 3-bromobenzoato de etilo; 3'-bromoacetofenona y 4'-bromoacetofenona, respectivamente, usando el procedimiento descrito para la preparación de la amina 81.

Amina 85

La amina 85 se prepara mediante la hidrólisis del éster metílico de la amina 62 siguiendo esencialmente el procedimiento detallado para la amina 86.

5

Amina 86

Una disolución de la amina 61 (2 g, 8,12 mmol) en 24 ml de tetrahidrofurano y 8 ml de MeOH se trata con una disolución acuosa de LiOH 1 M (8,1 ml). La mezcla resultante se calienta durante toda la noche a 60°C. Se añade 10 una porción adicional de disolución acuosa de LiOH 1 M (2 ml) y se mantiene el calentamiento durante 24 horas para impulsar la hidrólisis hacia su terminación. La mezcla de reacción se concentra a vacío para proporcionar la sal de litio en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Amina 88

15

La amina 88 se prepara a partir de ácido indol-2-carboxílico y de 1,2-diamino-2-metilpropano siguiendo esencialmente el procedimiento detallado para la amina 55.

Ácidos borónicos

20

Los ácidos borónicos 1-5 se obtienen a partir de fuentes comerciales para su uso tal como se describe en el esquema 2. Estos ácidos borónicos se describen a continuación en la Tabla 3.

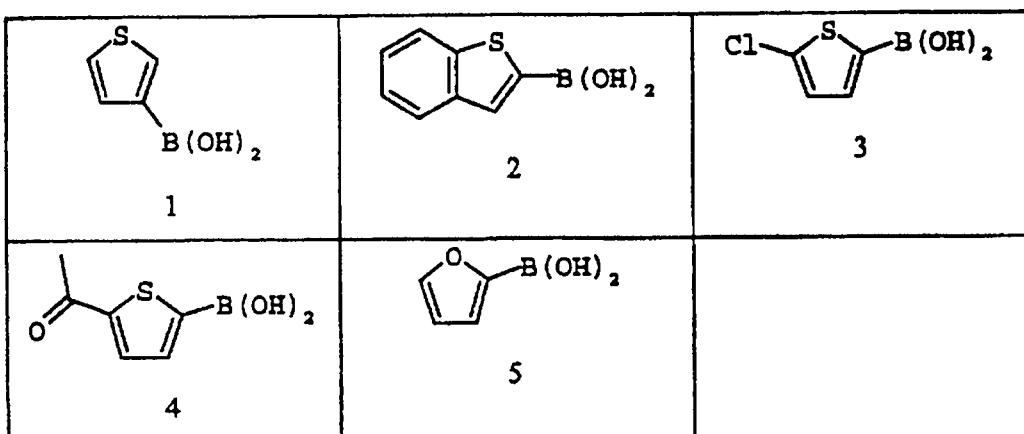
TABLA 3

25

30

35

40

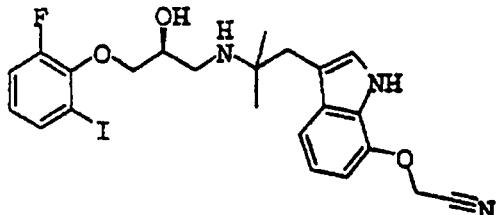


45

Haluros de arilo de fórmula V

50

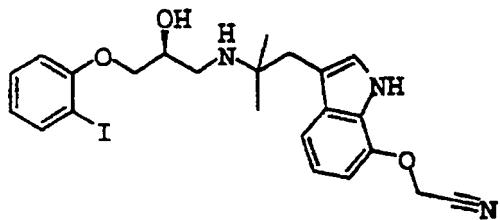
55

Haluro de arilo 1

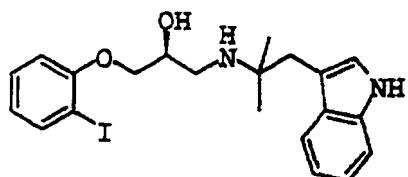
60

Una disolución de epóxido 22 (496 mg, 1,69 mmol) y amina 6 (410 mg, 1,69 mmol) en etanol seco (10 ml) se calienta a 110°C durante toda la noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/etanol entre 95:5 y 85:15) para proporcionar 150 mg del compuesto del título (17%). EM m/e = 538,2 ($M^+ + 1$).

65

Haluro de arilo 2

El compuesto del título se prepara a partir del epóxido 31 y de la amina 6 tal como se describió anteriormente para el haluro de arilo 1.

Haluro de arilo 3

El compuesto del título se prepara a partir del epóxido 31 y de la amina 11 tal como se describió anteriormente para el haluro de arilo 1.

Procedimiento representativo 1: aminación de epóxido

Se carga un vial con una disolución de una amina individual de fórmula III (0,2 M en etanol o en t-butanol, 90 micromolar) y con una disolución de un epóxido individual de fórmula II (0,2 M en dimetilsulfóxido, 80 micromolar). El vial se sella herméticamente y se calienta a 80°C durante 24-48 horas. La disolución se enfriá a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se pasa sobre una columna de intercambio de cationes, eluyendo el material básico con amoníaco metanólico 1 N.

Procedimiento representativo 2: aminación de epóxido

Una mezcla agitada de un epóxido de fórmula II (1 equivalente) y una amina de fórmula III (1-2 equivalentes) en etanol, metanol o t-butanol, se calienta a 70-80°C durante 2-72 horas. El disolvente se evapora hasta sequedad para proporcionar un aceite en bruto que se diluye de forma opcional con metanol o con etanol y se pasa sobre una columna de intercambio de cationes (eluyendo el producto de base libre con amoníaco metanólico 1 N) antes de la purificación adicional.

Los productos finales preparados a través del procedimiento representativo 1 ó 2 se pueden purificar de forma adicional mediante cromatografía ultrarrápida o mediante cromatografía radial. Las condiciones cromatográficas típicas incluyen: a) el uso de una mezcla variable de cloroformo/metanol/hidróxido de amonio 25:5:1 y cloroformo/metanol 9:1; b) el uso de una mezcla variable de gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ etanólico 90:10:1; c) diclorometano/6-12% de metanol, amoníaco 0,15-0,35 M en gradiente de diclorometano; d) cloruro de metileno con un gradiente por etapas hasta 2-8% de metanol; e) cloroformo/amoníaco 2,0 M en metanol, gradiente de elución de entre el 0-10% y el 6-20% o f) elución isocrática de 6-8% de amoníaco 2 M en metanol:92-94% de diclorometano.

De forma alternativa, los productos finales se pueden purificar sobre gel de sílice C18 usando tanto cromatografía líquida en fase inversa guiada por masa, como cromatografía líquida en fase inversa guiada por UV (acetonitrilo/agua con el 0,01% de ácido clorhídrico o el 0,1% de ácido trifluoroacético). Cuando la purificación de un compuesto de la presente invención da como resultado la producción de una base libre, la base libre así preparada se puede salificar, por ejemplo, mediante la disolución de la base libre en CH_2Cl_2 o en dietiléter, la adición de HCl etanólico 1 M o una disolución de HCl en dietiléter y la evaporación de los volátiles, o tal como se describe con mayor detalle a continuación.

Por ejemplo, se puede preparar una sal de clorhidrato mediante la disolución de la base libre en diclorometano, dietiléter o en una mezcla de acetato de etilo y metanol y mediante la adición de HCl etanólico 1 M, una disolución de HCl en dietiléter o cloruro de amonio 0,5 M. Se permite que la mezcla resultante se agite durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, durante cinco minutos, antes de la evaporación de los volátiles y opcionalmente de la trituración en éter dietílico para proporcionar la sal de clorhidrato.

Las sales de oxalato se pueden preparar mediante la disolución de la base libre en una pequeña cantidad de acetato de etilo, añadiendo metanol de forma opcional para la solubilización. La disolución resultante se trata con 1 equivalente de una disolución 0,50 M de ácido oxálico en acetato de etilo. Para proporcionar la sal de oxalato o se concentra a vacío la mezcla de reacción, o se centrifugan, se separa y se secan los sólidos.

ES 2 272 749 T3

Para preparar una sal de succinato, la base libre se puede disolver en una pequeña cantidad de acetato de etilo o de metanol y a continuación se trata con 1 equivalente de ácido succínico en metanol. El lodo resultante se disuelve en la cantidad mínima de metanol y a continuación se concentra a vacío para proporcionar la sal de succinato.

- 5 La tabla mostrada a continuación expone combinaciones representativas de aminas y de epóxidos que se hacen reaccionar tal como se describe en el procedimiento representativo 1 ó en el procedimiento representativo 2. La preparación del producto deseado se confirma a través de análisis espectral mediante espectroscopía de masas (MSA). Los datos Emax ± error estándar de la media (EEM), discutidos a continuación en la sección "Demostración de la función", también se incluyen para dichos compuestos en el caso de estar disponibles. Los valores de Emax representan 10 la media de al menos 3 pruebas, excepto que se indique lo contrario.

TABLA 4

Ej.	Epóxido	Amina	MSA	Forma aislada	Emax (%) ± EEM
1	3	6	459,2	Base Libre	64,1 ± 4,5
2	3	8	445,4	Base Libre	44,5 ± 4,6
3	3	9	477,2	Base Libre	68,9 ± 2,6
4	3	10	463,3	Base Libre	52,3 ± 1,7
5	10	6	460,2	Clorhidrato	66,0 ± 3,6
6	11	6	461,5	Trifluoro Acetato	55,0 ± 3,4
7	9	6	461,3	Trifluoro Acetato	58,4 ± 1,7
8	8	6	461,3	Trifluoro Acetato	82,2 ± 3,8
9	8	8	447,5	Trifluoro Acetato	49,5 ± 3,3
10	14	6	475,0	Trifluoro Acetato	63,2 ± 5,3
11	15	11	446,0	Clorhidrato	69,0 ± 2,3
12	15	6	501,3	Trifluoro Acetato	77,7 ± 4,6
13	16	11	435,3	Trifluoro Acetato	63,4 ± 0,3
14	16	6	490,2	Trifluoro Acetato	75,2 ± 3,0
15	17	11	446,3	Trifluoro Acetato	50,2 ± 7,3
16	17	6	501,5	Trifluoro Acetato	54,2 ± 2,2
17	18	11	435,2	Trifluoro Acetato	43,1 ± 3,0
18	18	6	490,1	Trifluoro Acetato	52,3 ± 0,7
19	19	11	446,2	Trifluoro Acetato	49,1 ± 4,6
20	19	6	501,3	Trifluoro Acetato	59,1 ± 3,1
21	20	11	435,1	Trifluoro Acetato	61,3 ± 3,2
22	20	6	490,3	Trifluoro Acetato	66,0 ± 0,9
23	5	6	461,2	Clorhidrato	No se examinó
24	2	6	477,2	Clorhidrato	No se examinó
25	1	77	576,1	Base Libre	89,6 ± 10,9

ES 2 272 749 T3

	26	4	77	561,2	Clorhidrato	$70,9 \pm 5,4$
5	27	1	78	514,1	Clorhidrato	$81,0 \pm 3,2$
10	28	4	78	499,1	Clorhidrato	$58,5 \pm 0,5$
15	29	28	78	514,2	Clorhidrato	$68,5 \pm 1,3$
20	30	29	78	593,2	Clorhidrato	$90,0 \pm 6,6$
25	31	11	11	406,2	Clorhidrato	$62,4 \pm 2,1$
30	32	3	11	404,2	Base Libre	$58,9 \pm 1,9$
35	33	8	11	406,0	Base Libre	$75,9 \pm 1,9$
40	34	9	11	406,2	Base Libre	$64,5 \pm 2,1$
45	35	27	11	429,2	Base Libre	$50,3 \pm 2,2$
50	36	14	11	420,2	Base Libre	$63,9 \pm 1,6$
55	37	1	81	565,2	Clorhidrato	$82,0 \pm 4,3$
60	38	4	81	550,4	Clorhidrato	$78,0 \pm 2,8$
65	39	3	81	548,4	Clorhidrato	$71,7 \pm 3,0$
70	40	1	82	569,2	Clorhidrato	$73,3 \pm 4,6$
75	41	4	82	554,4	Clorhidrato	$73,1 \pm 1,0$
80	42	3	82	552,2	Clorhidrato	$61,0 \pm 4,5$
85	43	1	68	555,2	Clorhidrato	$66,6 \pm 3,1$
90	44	4	68	540,2	Clorhidrato	$38,5 \pm 2,3$
95	45	3	68	538,4	Clorhidrato	$41,9 \pm 4,5$
100	46	1	83	539,4	Clorhidrato	$68,2 \pm 2,2$
105	47	4	83	524,4	Clorhidrato	$69,2 \pm 2,0$
110	48	1	84	539,2	Clorhidrato	$60,4 \pm 6,0$
115	49	4	84	524,4	Clorhidrato	$44,2 \pm 1,2$
120	50	3	84	522,6	Clorhidrato	$38,4 \pm 3,2$
125	51	30	11	457,0	Clorhidrato	$58,3 \pm 1,3$
130	52	30	6	512,1	Clorhidrato	$74,0 \pm 3,1$
135	53	29	78	593,2	Clorhidrato	$90,0 \pm 6,6$
140	54	29	85	544,1	Trifluoroacetato	$79,0 \pm 3,5$
145	55	29	86	544,1	Trifluoroacetato	$78,4 \pm 0,2$
150	56	1	78	514,1	Clorhidrato	$81,0 \pm 3,2$
155	57	4	78	499,1	Clorhidrato	$58,5 \pm 0,5$
160	58	28	78	514,2	Clorhidrato	$68,5 \pm 1,3$
165	59	28	6	476,4	Trifluoroacetato	$70,4 \pm 4,0$

ES 2 272 749 T3

60	28	11	421,3	Trifluoroacetato	$86,5 \pm 5,9$
61	30	85	465,2	Clorhidrato	$56,6 \pm 2,7$
62	30	86	465,2	Clorhidrato	$63,8 \pm 0,5$
63	1	44	517,2	Oxalato	$55,7 \pm 0,8$
64	1	46	393,2	Clorhidrato	$22,2 \pm 4,5$
65	1	47	393,2	Clorhidrato	$34,5 \pm 7,3$
66	2	44	408,2	Clorhidrato	$34,8 \pm 3,2$
67	1	48	462,2	Clorhidrato	$28,6 \pm 3,4$
68	2	11	422,2	Clorhidrato	$53,2 \pm 1,6$
69	1	51	479,2	Clorhidrato	$39,1 \pm 7,1$
70	1	52	479,2	Clorhidrato	$37,3 \pm 2,7$
71	1	53	464,1	Clorhidrato	$47,4 \pm 1,8$
72	1	54	421,2	Clorhidrato	$48,0 \pm 2,1$
73	1	55	464,1	Clorhidrato	$32,1 \pm 3,3$
74	1	56	446,2	Clorhidrato	$28,3 \pm 2,6$
75	1	61	479,2	Clorhidrato	$47,2 \pm 0,3$
76	1	62	479,2	Clorhidrato	$67,6 \pm 5,2$
77	1	65	446,2	Clorhidrato	$73,9 \pm 1,3$
78	4	65	431,2	Clorhidrato	$58,6 \pm 0,9$
79	23	11	422,0	Clorhidrato	$58,2 \pm 2,3$
80	24	11	424,2	Clorhidrato	$43,4 \pm 2,0$
81	25	11	424,2	Clorhidrato	$35,1 \pm 2,1$
82	7	11	423,2	Clorhidrato	$45,5 \pm 3,5$
83	6	11	422,2	Clorhidrato	$73,7 \pm 2,0$
84	26	11	423,2	Clorhidrato	$34,3 \pm 2,8$
85	1	18	422,0	Clorhidrato	$66,8 \pm 3,2$
86	4	18	407,0	Clorhidrato	$52,5 \pm 3,1$
87	16	85	479,2	Clorhidrato	$76,5 \pm 2,7$
88	20	85	479,2	Clorhidrato	$71,0 \pm 6,5$
89	18	85	479,2	Clorhidrato	$49,1 \pm 1,9$
90	15	85	490,2	Clorhidrato	$90,4 \pm 3,8$
91	19	85	490,2	Clorhidrato	$54,7 \pm 2,8$
92	17	85	490,2	Clorhidrato	$60,2 \pm 1,8$
93	16	86	479,2	Clorhidrato	$73,9 \pm 2,0$

ES 2 272 749 T3

	94	20	86	479,2	Clorhidrato	$64,0 \pm 2,6$
5	95	18	86	479,2	Clorhidrato	$51,5 \pm 3,3$
	96	15	86	490,2	Clorhidrato	$74,1 \pm 2,4$
10	97	19	86	490,2	Clorhidrato	$71,3 \pm 0,8$
	98	17	86	490,2	Clorhidrato	$57,7 \pm 0,3$
15	99	1	87	446,2	Clorhidrato	$62,6 \pm 4,7$
	100	1	88	NC	Clorhidrato	<10
20	101	1	6	476,0	Succinato	$76,5 \pm 12,6$
	102	1	1	540,0	Succinato	$69,0 \pm 2,2$
25	103	4	1	525,0	Succinato	$57,1 \pm 2,4$
	104	1	2	565,0	Succinato	$59,2 \pm 1,0$
30	105	4	2	550,0	Succinato	$69,1 \pm 3,8$
	106	1	3	503,0	Succinato	$78,0 \pm 8,5$
35	107	4	3	488,0	Succinato	$57,9 \pm 6,2$
	108	1	4	503,0	Succinato	$71,5 \pm 7,9$
40	109	4	4	488,0	Succinato	$68,0 \pm 4,1$
	110	1	5	633,0	Succinato	$72,7 \pm 5,3$
45	111	4	5	618,0	Succinato	$86,0 \pm 4,0$
	112	1	12	539,0	Succinato	$97,7 \pm 5,9$
50	113	4	12	524,0	Succinato	$76,5 \pm 3,0$
	114	1	13	539,0	Succinato	$72,1 \pm 5,0$
55	115	1	14	539,0	Succinato	$83,3 \pm 4,0$
	116	4	14	524,0	Succinato	$58,1 \pm 1,6$
60	117	1	15	572,0	Succinato	$67,6 \pm 3,9$
	118	1	16	471,9	Oxalato	$40,3 \pm 2,9$
65	119	4	16	457,9	Oxalato	$35,2 \pm 3,5$
	120	1	17	438,2	Oxalato	$68,0 \pm 4,9$
	121	13	17	438,9	Oxalato	$39,1 \pm 1,3$
	122	12	17	455,9	Oxalato	$66,1 \pm 2,9$
	123	21	17	495,9	Oxalato	$44,4 \pm 5,2$
	124	21	11	479,0	Oxalato	$36,1 \pm 7,6$
	125	13	11	422,2	Oxalato	$59,2 \pm 2,2$
	126	12	11	439,0	Oxalato	$76,1 \pm 2,9$

ES 2 272 749 T3

	127	4	17	423,2	Oxalato	$50,1 \pm 7,4$
5	128	1	19	409,1	Clorhidrato	$46,5 \pm 3,0$
10	129	4	19	394,3	Clorhidrato	$35,2 \pm 3,3$
15	130	1	20	423,2	Clorhidrato	$36,3 \pm 1,8$
20	131	1	21	423,2	Clorhidrato	$23,6 \pm 1,7$
25	132	4	6	461,2	Base Libre	$53,6 \pm 1,4$
30	133	4	6	461,0	Succinato	$60,6 \pm 2,4$
35	134	4	8	447,1	Base Libre	$59,6 \pm 4,4$
40	135	4	8	447,1	Base Libre	$30,0 \pm 3,9$
45	136	4	22	495,0	Base Libre	$47,9 \pm 3,6$
50	137	1	6	476,2	Base Libre	$65,5 \pm 4,7$
55	138	1	8	462,1	Base Libre	$54,8 \pm 8,0$
60	139	1	25	490,2	Succinato	$86,5 \pm 5,5$
	140	1	26	492,2	Succinato	$83,5 \pm 2,7$
	141	1	27	525,1	Succinato	$65,0 \pm 2,0$
	142	1	28	527,2	Succinato	$82,1 \pm 1,4$
	143	1	29	472,1	Succinato	$66,4 \pm 8,7$
	144	1	30	474,1	Succinato	$73,3 \pm 5,9$
	145	1	24	507,1	Succinato	$79,3 \pm 7,1$
	146	1	31	514,1	Succinato	$47,3 \pm 2,3$
	147	1	23	505,2	Base Libre	No se examinó
	148	4	32	446,3	Base Libre	$18,9 \pm 1,5$
	149	1	32	461,3	Base Libre	<10
	150	4	39	447,1	Oxalato	$46,6 \pm 1,9$
	151	6	39	463,0	Oxalato	$52,4 \pm 4,3$
	152	1	39	462,3	Oxalato	$63,1 \pm 4,4$
	153	1	40	465,2	Oxalato	$45,2 \pm 8,4$
	154	1	41	465,2	Oxalato	$32,4 \pm 8,1$
	155	1	42	462,2	Oxalato	$58,7 \pm 13,4$
	156	1	43	476,2	Oxalato	$41,9 \pm 9,3$
	157	1	11	421,2	Oxalato	$51,3 \pm 7,8$
	158	1	57	439,2	Oxalato	$69,6 \pm 4,8$

ES 2 272 749 T3

	159	2	57	440,2	Oxalato	$53,0 \pm 1,8$
5	160	7	6	478,2	Oxalato	$44,3 \pm 3,9$
	161	7	8b	464,2	Oxalato	$21,7 \pm 3,1$
10	162	1	49	439,2	Clorhidrato	$64,2 \pm 7,6$
	163	1	50	439,2	Clorhidrato	$57,1 \pm 5,8$
15	164	4	11	406,2	Clorhidrato	$53,9 \pm 2,6$
	165	4	44	392,2	Clorhidrato	$37,1 \pm 4,0$
20	166	4	49	424,2	Clorhidrato	$47,8 \pm 0,6$
	167	4	50	424,2	Clorhidrato	$40,8 \pm 1,3$
25	168	1	58	476,2	Clorhidrato	$62,1 \pm 3,3$
	169	1	59	476,2	Clorhidrato	$51,9 \pm 3,4$
30	170	1	60	439,2	Clorhidrato	$71,2 \pm 1,2$
	171	2	60	440,2	Clorhidrato	$56,0 \pm 1,5$
35	172	4	57	424,2	Clorhidrato	$55,0 \pm 1,1$
	173	4	60	424,2	Clorhidrato	$50,2 \pm 1,5$
40	174	1	63	463,6	Clorhidrato	$57,6 \pm 0,6$
	175	4	63	448,5	Clorhidrato	$41,1 \pm 3,5$
45	176	1	66	572,0	Trifluoroacetato	$79,0 \pm 2,9$
	177	1	67	558,0	Base Libre	$73,8 \pm 1,5$
50	178	1	68	555,0	Succinato	$72,5 \pm 2,2$
	179	1	69	554,0	Succinato	$71,5 \pm 1,1$
55	180	1	70	555,0	Succinato	No se examinó
	181	1	71	561,0	Base Libre	No se examinó
60	181	4	68	540,0	Succinato	$39,6 \pm 0,7$
	183	4	69	539,0	Succinato	$47,7 \pm 1,6$
65	184	4	70	540,0	Succinato	No se examinó
	185	1	24	507,2	Succinato	$79,3 \pm 7,1$
	186	1	72	513,0	Succinato	$66,5 \pm 0,4$
	187	1	73	550,2	Succinato	$77,9 \pm 0,7$
	188	1	74	525,1	Succinato	$70,5 \pm 3,8$
	189	1	75	602,3	Succinato	$64,5 \pm 1,7$

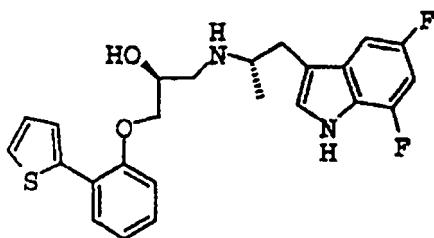
190	1	76	472,2	Succinato	$69,3 \pm 1,3$
191	29	11	500,1	Clorhidrato	$85,6 \pm 7,8$
192	1	79	437,2	Clorhidrato	$55,6 \pm 6,0$
193	4	79	422,2	Clorhidrato	$32,0 \pm 5,5$

10 *Preparación alternativa del ejemplo 1*

Se disuelve la amina 6 (12,08 g, 43,2 mmol, 1,10 equivalentes) en acetonitrilo (86 ml) que contiene N-(trimetilsilil) acetamida (95% de pureza, 5,1 g, 39,2 mmol, 1,0 equivalente, calentado para lograr la disolución). A continuación se añade el epóxido 3 (8,0 g, 96% de pureza, 1,0 equivalente) y se permite que la disolución permanezca a entre 24-26°C durante 45 horas, después de lo cual se añaden agua (10 ml) y ácido acético (6,3 g). Después de 1,5 horas, la mayoría de los disolventes se eliminan a vacío (25°C, 10 mm, 16 horas). El vidrio resultante se reparte entre acetato de etilo (250 ml) y NaOH 1 N (300 ml). La capa acuosa se lava con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua (2 x 100 ml), disolución saturada de salmuera (100 ml), se secan (20 g de tamices moleculares) y se evaporan a vacío. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente lineal de entre el 0% y el 35% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar, después de la evaporación del disolvente, 14,4 g del compuesto del título (87%). IR (CHCl_3) : 3478 cm^{-1} ; UV (etanol): $\lambda(\varepsilon)$ 279 (9000), 246 (10.970), 219 (55370); ES EM: 458,2396.

Ejemplo 194

25



30

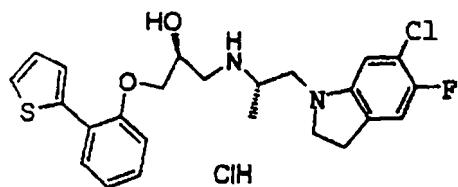
35

Se calienta a 80°C durante entre 20-60 horas una mezcla agitada del epóxido 1 (1 equivalente), amina 34 (1,0-1,2 equiv.) y trifluorometano sulfonato de iterbio hidratado (0,1 equivalentes) en 10 ml de CH_3CN . Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se evapora hasta sequedad. El producto de etanolamina se purifica mediante cromatografía ultrarrápida usando una mezcla variable de 90:10:1 de CH_2Cl_2 /metanol/ NH_4OH . EM (ES⁺) 443,1. Emax (EEM) = 25,6 (1,8).

40

Ejemplo 195

45



50

55

Se hacen reaccionar epóxido 1 (232 mg, 1 mmol), amina 33 (255 mg, 1,1 mmol) y trifluorometano sulfonato de iterbio hidratado (62 mg, 0,1 mmol) en 10 ml de acetonitrilo y se purifican igual que en el ejemplo 194 para proporcionar 92 mg de la base libre del compuesto del título (20%). Una disolución de 5 ml la base libre (92 mg, 0,2 mmol) en metanol y NH_4Cl (11 mg, 0,2 mmol) se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente, se concentra, se tritura en dietiléter, se filtra y se seca para proporcionar 95 mg del compuesto del título. EM (ES⁺) 459,1 (base libre). Emax (EEM) = 8,9 (1,7).

60

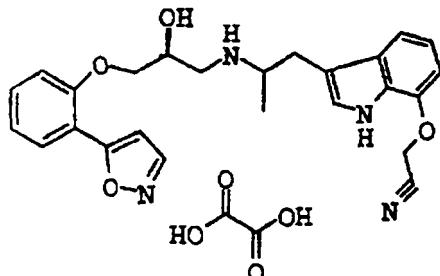
La tabla mostrada a continuación expone combinaciones representativas de aminas y de epóxidos que se hacen reaccionar tal como se describió anteriormente en el ejemplo 194.

65

TABLA 5

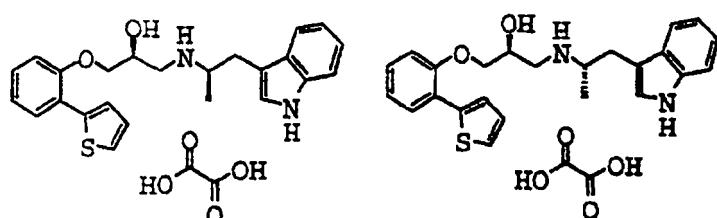
Ej.	Epóxido	Amina	MSA	Forma aislada	Emax (%) ± EEM
196	1	36	443,1	Base Libre	15,8 ± 2,6
197	1	37	457,2	Base Libre	34,5 ± 4,2
198	1	38	455,2	Base Libre	12,5 ± 1,1

Ejemplo 199



Una disolución de amina 64 (105 mg, 0,457 mmol) y epóxido 5 (82,6 mg, 0,381 mmol) en 2 ml de acetonitrilo se trata con trifluorometano sulfonato de iterbio hidratado (23,6 mg, 0,038 mmol). La mezcla resultante se calienta a 60°C durante 3 días y a continuación se inactiva con H₂O y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. El residuo en bruto se purifica mediante cromatografía radial (SiO₂; 3% de NH₃ 2M/metanol en CHCl₃) para proporcionar 51 mg (30%) de la base libre. La base libre se disuelve en una pequeña cantidad de acetato de etilo, añadiendo de forma opcional metanol para la solubilización. La disolución resultante se trata con 1 equivalente de una disolución 0,50 M de ácido oxálico en acetato de etilo. Para proporcionar el compuesto del título o se concentra a vacío la mezcla de reacción, o se centrifuga, se separan y se secan los sólidos. EM 448,1. Emax (EEM) = 22,8 (n = 1).

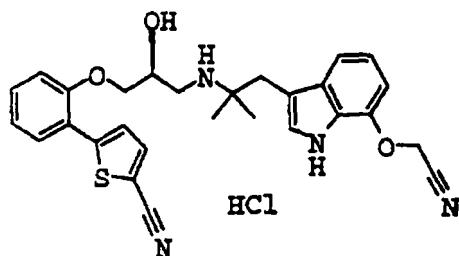
Ejemplos 200 y 201



La amina racémica 45 y el epóxido 1 se acoplan de una forma similar a la descrita en el procedimiento representativo 2 para proporcionar una mezcla de las bases libres de los compuestos del título. Los compuestos del título se separan, uno de otro, mediante HPLC quiral en fase normal (Chiraldak AD; 15% de etanol 3A en heptano con el 0,2% de dimetiletilamina) para proporcionar la base libre del ejemplo 200 (elución más rápida) con un rendimiento del 40% y la base libre del ejemplo 201 con un rendimiento del 35%. Las sales de oxalato se preparan mediante la disolución por separado de cada uno de los isómeros de las bases libres en una pequeña cantidad de acetato de etilo, añadiendo metanol de forma opcional para la solubilización. La disolución resultante se trata con 1 equivalente de una disolución 0,50 M de ácido oxálico en acetato de etilo. Para proporcionar las sales de oxalato o se concentra a vacío la mezcla de reacción, o se centrifugan, se separan y se secan los sólidos. Emax (EEM) = 28,8 (4,4) y 36,3 (9,8), respectivamente.

Ejemplo 202

5



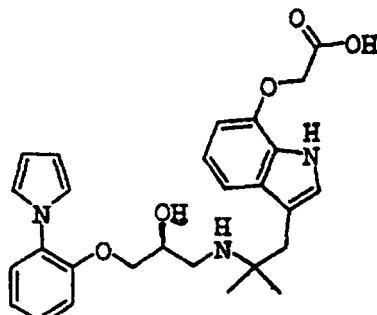
10

A una disolución de la amina 6 (11,9 g, 48,8 mmol) disuelta en etanol (120 ml) se añade una disolución de epóxido 15 (12,0 g, 43,6 mmol) disuelto en etanol (30 ml). La disolución se calienta a reflujo y la disolución se agita a la temperatura de reflujo durante 19 horas. El disolvente se elimina a vacío y el sólido se purifica mediante cromatografía Biotage (gradiente desde 97,9:2:0,1 de diclorometano:metanol:disolución concentrada de hidróxido de amonio concentrado hasta 95,9:4:0,1 diclorometano:metanol:disolución concentrada de hidróxido de amonio concentrado como eluyente) para proporcionar 9,6 g de un sólido. El sólido se disuelve en 1,4-dioxano (100 ml) y se añade HCl 4 M en dioxano (4,8 ml, 19,2 mmol). La disolución se agita durante 5 minutos y el sólido se recoge mediante filtración a vacío. El sólido se disuelve en diclorometano (100 ml) y se enfriá a 0°C en hielo. El precipitado se recoge mediante filtración a vacío y la torta de masa filtrante se convierte en un lodo en acetato de etilo (100 ml) y se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtra para proporcionar 9,44 g del compuesto del título (39%). FD EM m/e = 501,2 (M^++1). Emax (EEM) = 85,0 (3,5).

25

Ejemplo 203

30



35

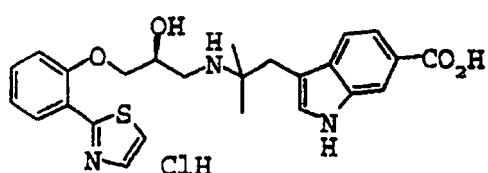
40

Se hace reaccionar el epóxido 3 con la amina 7 de acuerdo con el procedimiento representativo 2. La mezcla de aminación en bruto (290 mg) se disuelve en 10 ml de etanol, se añade NaOH 2 M (2 ml) y se deja que la mezcla resultante se agite a temperatura ambiente durante toda la noche. La disolución se neutraliza con ácido acético y se carga en una columna SCX. Después de lavar con etanol, se eluye el producto con 10% de NH_3 en etanol. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan para producir 220 mg del compuesto del título (80%). EM (ión positivo): 478,4. Emax (EEM) = 73,8 (8,0).

45

Ejemplo 204

50



55

Se calienta una disolución de amina 61 (1,2 equiv.) y de epóxido 2 en t-butanol (0,2 M) a 80°C durante 24 horas. La disolución de la base libre en bruto se trata directamente con NaOH sólido triturado (5 equivalentes). La mezcla resultante se calienta durante 3 días a 70°C y a continuación se concentra. La purificación del producto en bruto mediante HPLC de fase inversa (columna YMC ODSA C18 de 5 micrómetros, gradiente de 5-95% de CH_3CN en H_2O con el 0,01% de HCl, 20 ml/minuto, durante 12 minutos) proporciona el compuesto del título. EM 466,0. Emax (EEM) = 67,0 (2,6).

65

La tabla mostrada a continuación expone combinaciones representativas de aminas y de epóxidos que se hacen reaccionar tal como se describió anteriormente en el ejemplo 204.

ES 2 272 749 T3

TABLA 6

Ej.	Epóxido	Amina	MSA	Forma aislada	Emax (%) ± EEM
205	23	61	466,0	Clorhidrato	51,1 ± 3,8
206	5	62	450,0	Clorhidrato	42,0 ± 4,3
207	23	62	466,0	Clorhidrato	48,2 ± 3,3
208	13	62	466,0	Clorhidrato	58,2 ± 3,1
209	4	62	450,0	Clorhidrato	58,0 ± 2,6

20 Procedimiento representativo 5: acoplamiento de Suzuki

Procedimiento 5(a)

Se disuelve un compuesto de fórmula V (6,4 mmol) en 50 ml de dioxano seco y se enjuaga de forma concienzuda con argón. Se añade tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (750 mg, 0,64 mmol) en atmósfera de argón y se agita a temperatura ambiente hasta que la mezcla se vuelve homogénea. La disolución transparente se divide en alícuotas de 2 ml y cada tubo de prueba se carga con 2 equivalentes de un ácido aril borónico y con 500 microlitros de una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M en atmósfera de argón. Los tubos de prueba se sellan herméticamente y se calientan en un horno microondas (MLS ETHOS 1600) durante 35 minutos a 100°C a 1000 W. Después de la conversión completa, las muestras se diluyen con 2 ml de agua y se extraen con 3 ml de diclorometano. La extracción se repite con 2 ml de diclorometano. Las disoluciones orgánicas se recogen y se secan sobre sulfato de sodio. El filtrado orgánico se trata con Amberlyst 15 pretratado (entre 3 y 4 g cada vez). (Antes de usarlo, el Amberlyst 15 se lava previamente con diclorometano, etanol y a continuación con diclorometano hasta que el filtrado es incoloro). Las suspensiones se agitan durante 30 minutos en un agitador orbital y se filtran. El Amberlyst se enjuaga de forma repetida con diclorometano/etanol 1:1 (4 x 3 ml) y a continuación se trata de forma repetida con diclorometano/amoníaco etanólico 1:1. Finalmente, la resina se trata con amoníaco etanólico durante toda la noche. Los filtrados alcalinos se recogen y se evaporan.

Procedimiento 5(b)

Una mezcla de un haluro de arilo de fórmula V (1,2 mmol), un ácido borónico (2,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,06 mmol) y una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,5 ml) en dioxano (20 ml) se calienta durante toda la noche a 100°C en un tubo herméticamente sellado. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida.

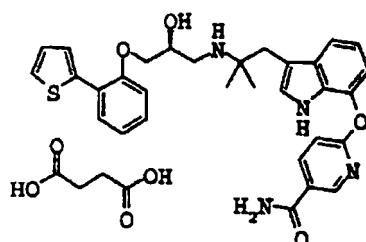
Los productos finales preparados a través de la reacción de acoplamiento de Suzuki se pueden purificar mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, diclorometano/amoníaco etanólico) proporcionando las bases libres, o se pueden purificar mediante cromatografía en fase inversa (acetonitrilo/0,1% de ácido trifluoroacético o 0,01% de HCl en agua) proporcionando el trifluoroacetato o las sales de clorhidrato. Los productos finales existentes como sales también se pueden preparar en una etapa de salificación aparte mediante la disolución de la base libre en etanol o en diclorometano y mediante el tratamiento de la disolución con ácido, por ejemplo, con HCl etanólico 1 N. La eliminación de todos los volátiles a presión reducida, proporciona la sal deseada.

La tabla mostrada a continuación expone combinaciones representativas de haluros de arilo y de ácidos borónicos que se hacen reaccionar tal como se describió anteriormente en el procedimiento representativo 5(a) o en el procedimiento representativo 5(b).

TABLA 7

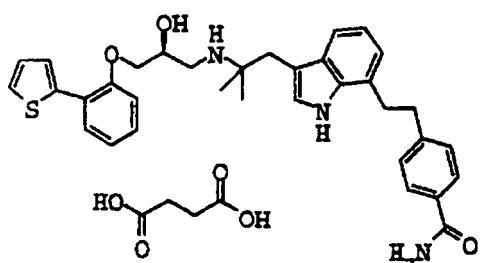
Ej.	Haluro de arilo	Ácido borónico	MSA	Forma aislada	Emax (%) ± EEM
210	1	1	494,4	Trifluoroacetato	30,8 ± 3,5
211	3	4	576,6	Trifluoroacetato	84,2 ± 1,5
212	3	5	441,0	Clorhidrato	66,2 ± 2,6
213	3	3	491,5	Clorhidrato	82,2 ± 4,8
214	3	2	507,1	Clorhidrato	67,1 ± 4,8
215	2	4	631,7	Trifluoroacetato	82,4 ± 1,2
216	2	5	573,6	Trifluoroacetato	82,7 ± 1,9
217	2	3	624,1	Trifluoroacetato	79,2 ± 1,6
218	2	2	639,7	Trifluoroacetato	73,9 ± 2,0

Ejemplo 219



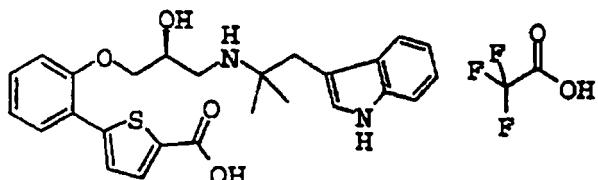
Se añade carbonato de potasio (14 mg) a 2 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno y se calienta a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfriá a temperatura ambiente y el compuesto del ejemplo 115 (27 mg) disuelto en 2 ml de dimetilsulfóxido se añade a la mezcla, seguido de la adición gota a gota de 0,5 ml de agua. Se permite que la mezcla se agite durante entre 10 y 15 minutos y a continuación se añaden gota a gota 0,1 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. Despues de 20 minutos, se añaden 15 ml de disolución acuosa saturada de sulfito de sodio y 5 ml de agua y la mezcla se extrae 3 veces con 40 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se filtran y se evaporan para proporcionar 28 mg de la base libre del compuesto del título (100%). La base libre se disuelve en metanol y se añade 1 equivalente de ácido succínico (6 mg). El disolvente se evapora para obtener el compuesto del título. FD EM m/e = 557 (M^++1 de la base libre).

Ejemplo 220



El compuesto del título se prepara a partir del compuesto del ejemplo 187 tal como se describió para la preparación del ejemplo 219. FD EM m/e = 568,1 (M^++1).

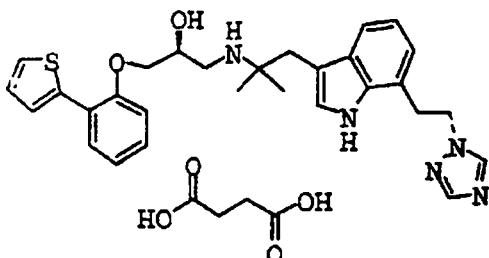
Ejemplo 221



El residuo en bruto que contiene el compuesto del ejemplo 124 se disuelve en tetrahidrofurano y se añaden 1,2 equivalentes de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentra y se purifica sobre gel de sílice C18 usando cromatografía líquida en fase inversa (acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido trifluoroacético). FD EM m/e 465,2.

15

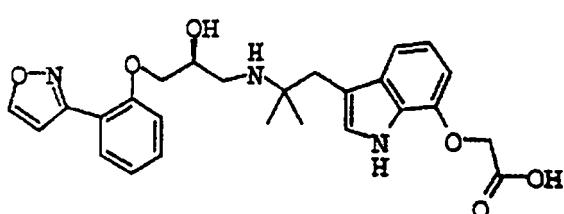
Ejemplo 222



30 A una disolución del compuesto del ejemplo 146 (1,02 mmol) en metanol se añade 10% Pd/C (100 mg/mmol de sustrato) en metanol. La mezcla de reacción se purga con hidrógeno y la hidrogenación se lleva a cabo con un balón de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título. FD EM m/e = 516,2 ($M^+ + 1$).

35

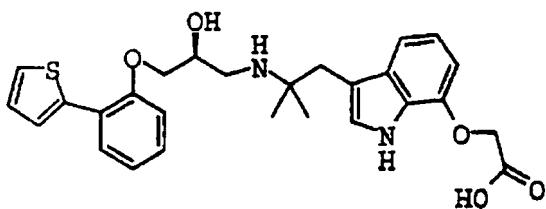
Ejemplo 223



45

A una disolución del compuesto del ejemplo 132 (200 mg, 0,43 mmol) en metanol se añade NaOH 2 N (1,0 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente y se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en agua (20 ml), se acidifica hasta pH 5,0 con HCl 1,0 N y se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se filtran. El filtrado se evapora hasta sequedad para proporcionar 50 mg del compuesto del título (25%). FD EM m/e = 480,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 224

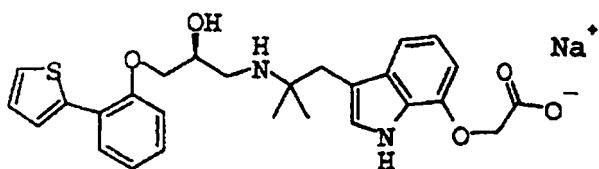


65 El compuesto del título se prepara a partir del compuesto del ejemplo 137 (200 mg, 0,43 mmol) mediante un procedimiento sustancialmente similar al descrito para el ejemplo 223 para proporcionar 50 mg del compuesto del título (85%). FD EM m/e = 495,2 ($M^+ + 1$).

ES 2 272 749 T3

Ejemplo 225

5



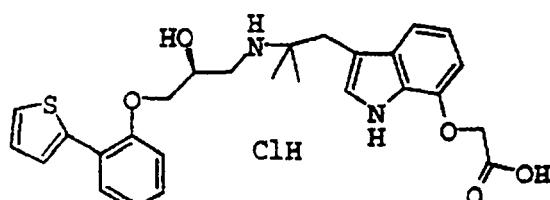
10

El compuesto del ejemplo 224 (0,15 mmol) se disuelve en metanol (0,015 mmol de soluto/ml). Se añade NaOH 2 N, la mezcla de reacción se calienta a reflujo y a continuación se agita durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente, la mezcla se evapora hasta aproximadamente 2 ml y el residuo se diluye hasta 20 ml con agua. La disolución resultante se pasa a través de un cartucho C18, se lava con agua (50 ml) y se eluye con metanol (25 ml). La capa orgánica se evapora para proporcionar un sólido de color blanco (90%). FD EM m/e = 495,2 ($M^+ + 1$).

15

Ejemplo 226

20



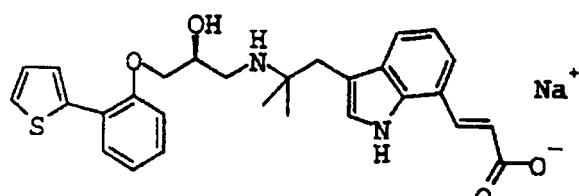
25

A una disolución del compuesto del ejemplo 224 (146 mg, 0,30 mmol) en metanol (10 ml) se añade NH_4Cl (15,8 mg, 0,30 mmol). La disolución resultante se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y se evapora hasta sequedad para proporcionar 155 mg del compuesto del título (100%). FD EM m/e = 495,1 ($M^+ + 1$).

30

Ejemplo 227

35



40

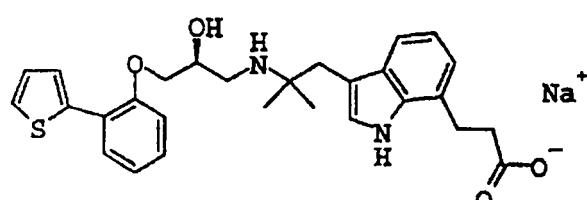
45

A una disolución del compuesto del ejemplo 147 en metanol (5 ml) se añade NaOH 1 N (1,0 ml). La disolución resultante se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente y se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en agua (10,0 ml), se pasa a través de un cartucho C18, se eluye con metanol (20 ml) y se evapora hasta sequedad para proporcionar 45 mg del compuesto del título (50%). FD EM m/e 491,3 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 228

50

55

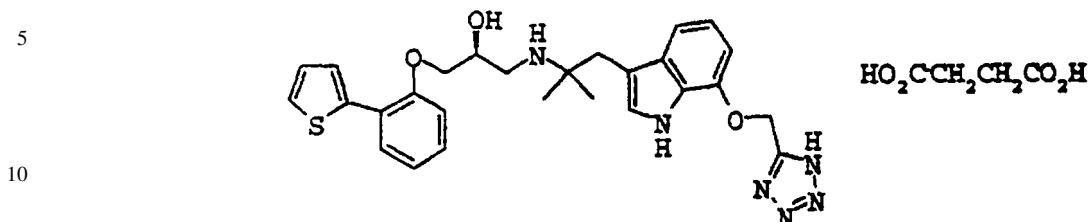


60

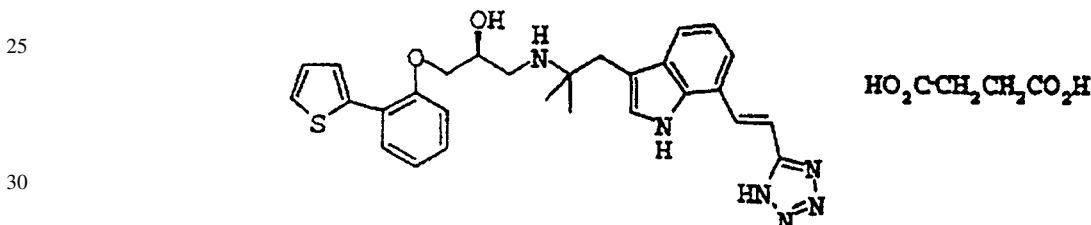
65

El compuesto del título se prepara a partir del compuesto del ejemplo 145 mediante un procedimiento sustancialmente similar al descrito para la preparación del ejemplo 227. FD EM m/e = 493,1 ($M^+ + 1$).

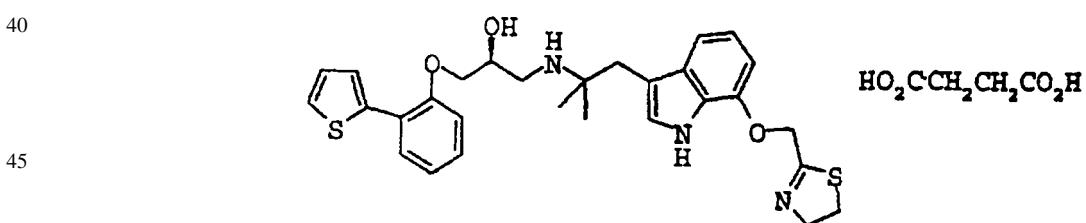
Ejemplo 229



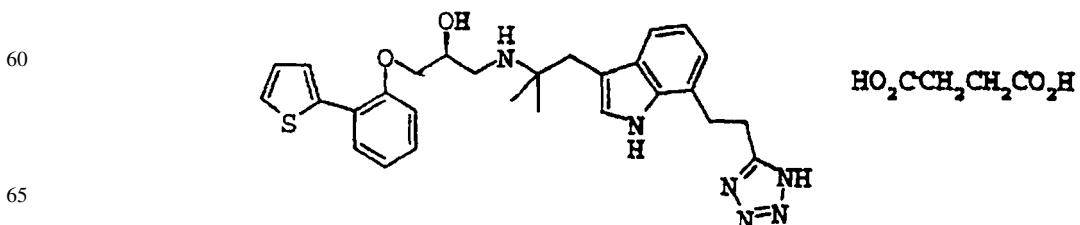
Ejemplo 230



Ejemplo 231



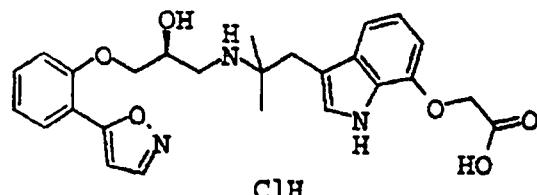
Ejemplo 232



ES 2 272 749 T3

El compuesto del título se prepara a partir del compuesto del ejemplo 144 y de azidotrimetilsilano mediante un procedimiento sustancialmente análogo al descrito en el ejemplo 229 para preparar el compuesto del título. FD EM m/e = 517,2 ($M^+ + 1$).

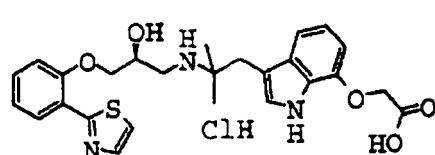
5 Ejemplo 233



ClH

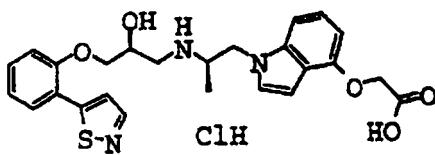
Una disolución del compuesto del ejemplo 23 (0,185 mmol) en 1,5 ml de t-butanol se trata con NaOH (100 mg). Se añade etanol (1,5 ml) para ayudar a la solubilización y la mezcla resultante se calienta a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica mediante HPLC de fase inversa (columna YMC ODSA C18 de 20 5 micrómetros, gradiente de 5-95% de CH_3CN en H_2O con el 0,01% de HCl, 20 ml/minuto, durante 12 minutos) para proporcionar 28,2 mg del compuesto del título (30%).

Ejemplos 234-237



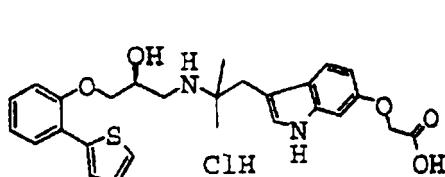
ClH

Ejemplo 234



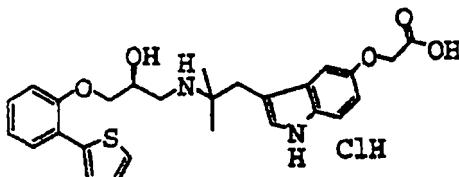
ClH

Ejemplo 235



ClH

Ejemplo 236

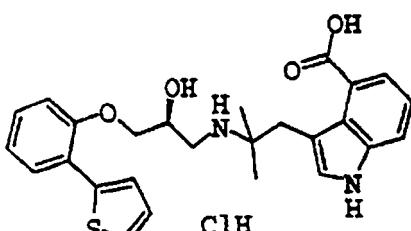


ClH

Ejemplo 237

45 Los compuestos del título se preparan por separado a partir del compuesto de los ejemplos 24, 151, 168 y 169, respectivamente, de una forma similar a la descrita en el ejemplo 233.

Ejemplo 238



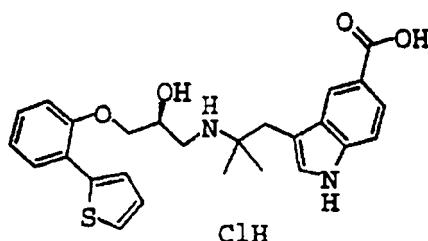
ClH

60

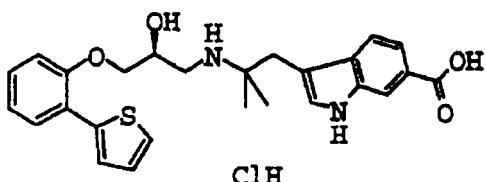
Una disolución de la base libre en bruto del producto del ejemplo 69 (195 mg, 0,408 mmol) en 1,2 ml de 3:1:1 tetrahidrofurano:metanol: H_2O se trata con LiOH (30 mg, 1,25 mmol). La mezcla resultante se calienta durante 2 días a 70°C y a continuación se concentra a vacío. La purificación del producto en bruto mediante HPLC de fase inversa (columna YMC ODSA C18 de 5 micrómetros, gradiente de 5-95% de CH_3CN en H_2O con el 0,01% de HCl, 20 ml/minuto, durante 12 minutos) proporciona 88,2 mg del compuesto del título (43%).

Ejemplos 239-241

5

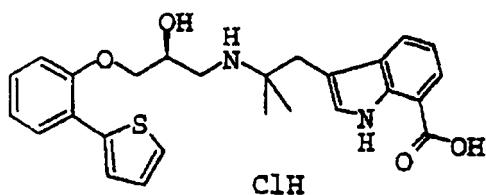


10



15

20



25

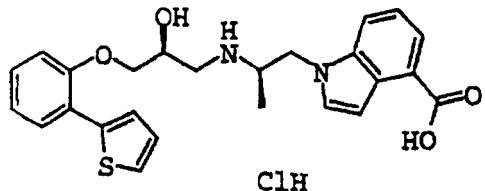
Los compuestos del título se preparan por separado mediante la hidrólisis de la base libre en bruto del producto de los ejemplos 70, 75 y 76, respectivamente, en un procedimiento similar al detallado en el ejemplo 238.

30

Ejemplo 242

35

40



45

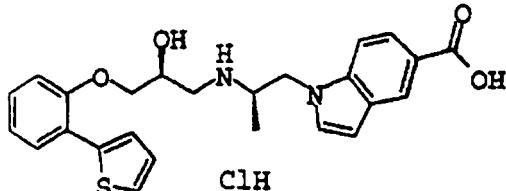
Una disolución de la base libre en bruto del producto del ejemplo 153 (87,6 mg, 0,189 mmol) en 1,2 ml de 3:1:1 tetrahidrofurano:metanol:H₂O se trata con LiOH (7 mg, 0,282 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 11 días. Se añade LiOH adicional (7 mg, 0,282 mmol) y la mezcla se calienta durante toda la noche a 70°C y a continuación se concentra a vacío. La purificación del producto en bruto mediante HPLC de fase inversa (columna YMC ODSA C18 de 5 micrómetros, gradiente de 5-95% de CH₃CN en H₂O con el 0,01% de HCl, 20 ml/minuto, durante 12 minutos) proporciona 31 mg del compuesto del título (34%).

50

Ejemplo 243

55

60

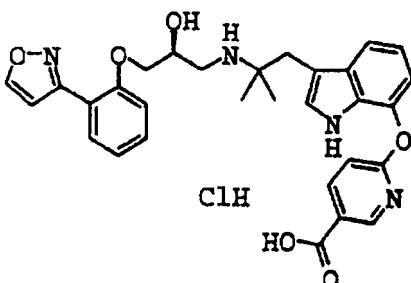


65

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 54% mediante la hidrólisis de la base libre del compuesto del ejemplo 154 con LiOH de una forma similar a la descrita en el ejemplo 242.

Ejemplo 244

5



10

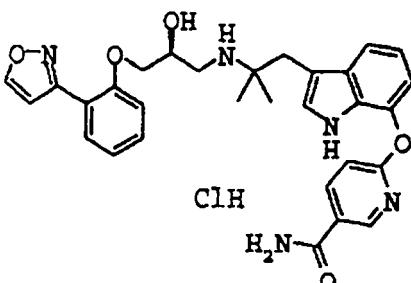
15

El compuesto del ejemplo 116 (97 mg) se disuelve en 6 ml de metanol. Se añade hidróxido de sodio (2 N, 3 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas. Se añade agua (10 ml) y se ajusta el pH de la mezcla a 3 usando ácido clorhídrico 1 N. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan con sulfato de sodio anhídrico, se filtran y el disolvente se evapora. El producto se purifica usando HPLC (5-95% de disolvente B en 3,8 minutos en una columna (0,46 x 50 mm), disolvente A = 0,1% de ácido clorhídrico/agua, disolvente B = 0,1% de ácido clorhídrico/acetonitrilo) para proporcionar 15,9 mg del compuesto del título. FD EM m/e = 543 (M^++1 de la base libre).

Ejemplo 245

25

30

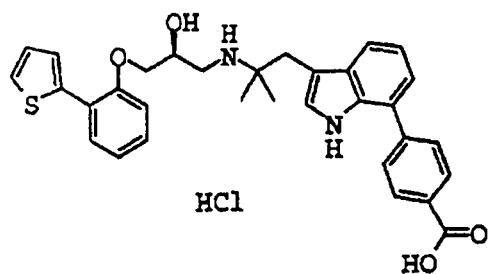


35

El compuesto en bruto del título se prepara a partir del compuesto del ejemplo 116 (97 mg) a través del procedimiento descrito en el ejemplo 219. El producto en bruto se purifica usando HPLC (5-95% de disolvente B en 3,8 minutos en una columna (0,46 x 50 mm), disolvente A = 0,1% de ácido clorhídrico/agua, disolvente B = 0,1% de ácido clorhídrico/acetonitrilo) para proporcionar 60,8 mg del compuesto del título. FD EM m/e = 542 (M^++1 de la base libre).

Ejemplo 246

50



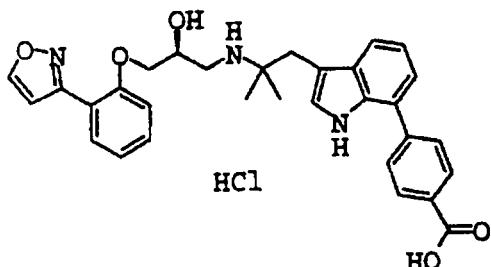
55

A una disolución del compuesto del ejemplo 178 (103 mg, 0,186 mmol) en metanol (5 ml), se añade hidróxido de sodio (0,93 ml, 2 M, 1,86 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, a continuación se diluye con HCl y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/0,01% de HCl en agua) para proporcionar el compuesto del título (41%). FD EM m/e = 541 (M^++1 de la base libre).

65

Ejemplo 247

5

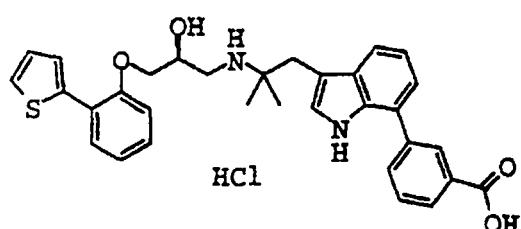


10

El compuesto del ejemplo 182 se convierte en el compuesto del título a través del procedimiento descrito para la preparación del compuesto del ejemplo 246 (57%). FD EM m/e = 526 (M^++1 de la base libre).

Ejemplo 248

20

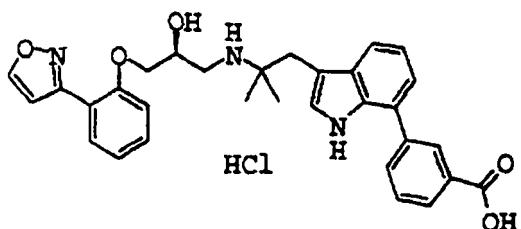


25

El compuesto del ejemplo 180 se convierte en el compuesto del título a través del procedimiento descrito para la preparación del compuesto del ejemplo 246 (88%). FD EM m/e = 541 (M^++1 de la base libre).

Ejemplo 249

35

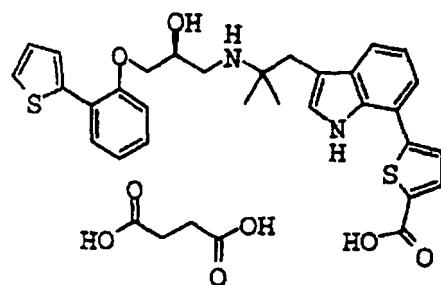


40

El compuesto del ejemplo 184 se convierte en el compuesto del título a través del procedimiento descrito para la preparación del compuesto del ejemplo 246 (32%). FD EM m/e = 526 (M^++1 de la base libre).

Ejemplo 250

50

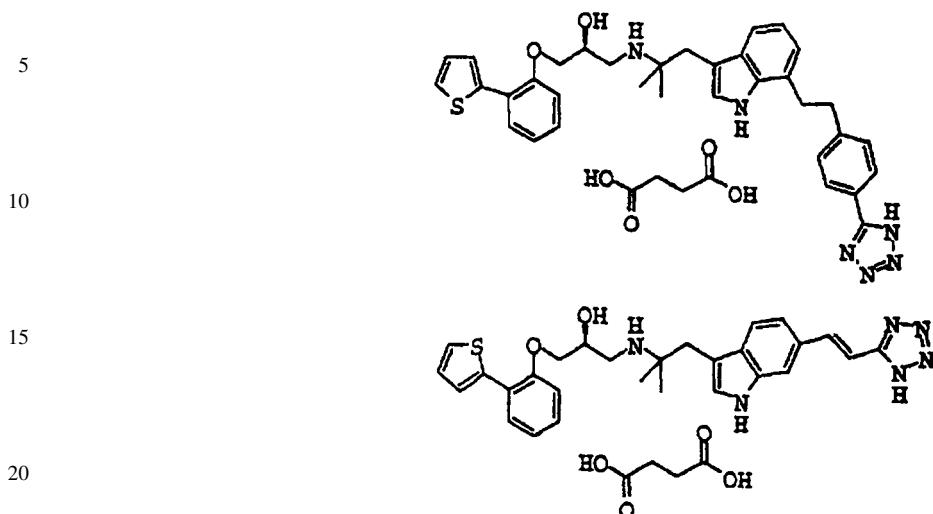


55

60

El compuesto del ejemplo 181 se convierte en el compuesto del título a través del procedimiento descrito para la preparación del compuesto del ejemplo 246, excepto que no se llevó a cabo la purificación por cromatografía sobre la base libre en bruto. En lugar de eso, la base libre en bruto se disuelve en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se trata con 1 equivalente de ácido succínico en metanol. El lodo resultante se disuelve en la cantidad mínima de metanol y a continuación se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título (78%). FD EM m/e = 547 (M^++1 de la base libre).

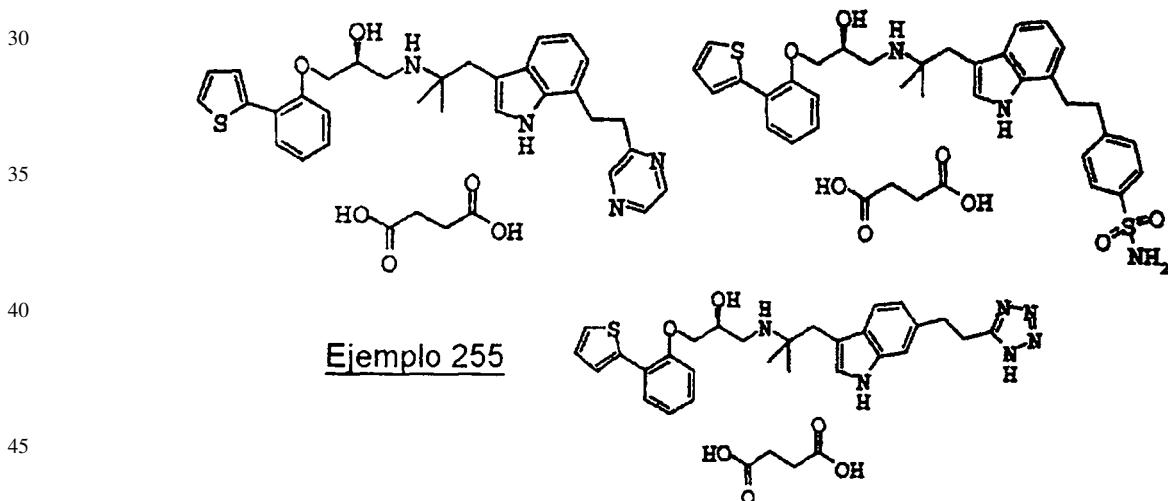
Ejemplos 251 y 252



Los compuestos del título se preparan por separado a partir del compuesto de los ejemplos 187 y 190, respectivamente, tal como se describió en el ejemplo 229. FD EM m/e = 593,1 ($M^+ + 1$) y FD EM m/e = 515,2 ($M^+ + 1$).
25

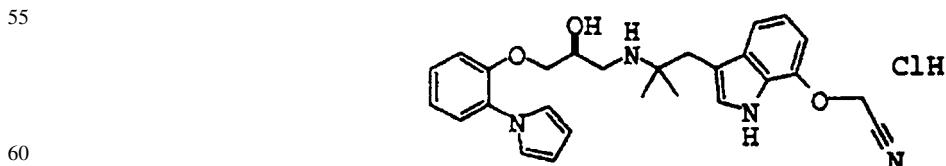
Ejemplo 253

Ejemplo 254



Los compuestos del título se preparan por separado a partir del compuesto del ejemplo 188, a partir del compuesto
50 del ejemplo 189 y a partir del compuesto del ejemplo 252, respectivamente, tal como se describió para la preparación
del ejemplo 222. FD EM m/e = 527,2 ($M^+ + 1$), 604,2 ($M^+ + 1$) y FD EM m/e = 517,24 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 256

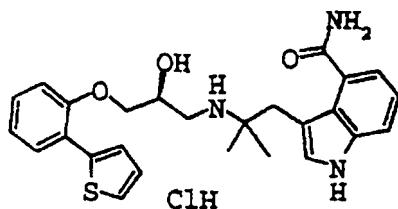


El compuesto del ejemplo 1 (8,87 g, 18,8 g, 1,00 equivalentes) se trata todo a la vez con HCl concentrado (1,57
65 ml, 0,95 equivalentes) en acetato de etilo (221 ml, 25°C). El acetato de etilo se evapora a vacío y el sólido se agita con 250 ml de éter dietílico (3 horas) después de lo cual se filtra la mezcla y el sólido resultante se seca bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar 8,98 g del compuesto del título (93%). EM: 459,2.

Ejemplo 257

5

10



20

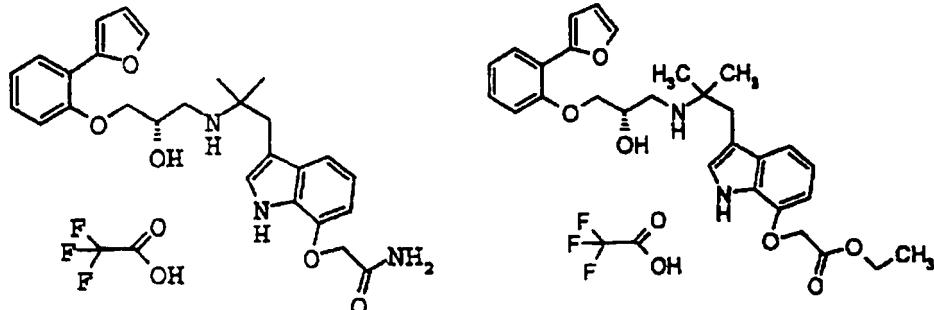
Una disolución de la base libre en bruto del ejemplo 99 (285 mg, 0,64 mmol) en 7,5 ml de dimetilsulfóxido se trata con K_2CO_3 en polvo (177 mg, 1,28 mmol). La mezcla resultante se enfriá a 0°C y se añaden gota a gota 73 μ l del H_2O_2 al 30%. Después de agitar durante toda la noche, se añade a la mezcla de reacción 1 ml de KOH al 20% y 200 μ l adicionales de H_2O_2 al 30%. Después de agitar durante toda la noche, se añaden 20 ml de H_2O , la mezcla resultante se enfriá en un baño de hielo- H_2O durante 1 hora y a continuación se extrae con $CHCl_3$. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa (columna YMC ODSA C18 de 5 μ m, gradiente de 5-95% de CH_3CN en H_2O con el 0,01% de HCl, 20 ml/minuto, durante 12 minutos) para proporcionar 25 mg del compuesto del título (8%). EM 464,2.

Ejemplos 258 y 259

25

30

35



40

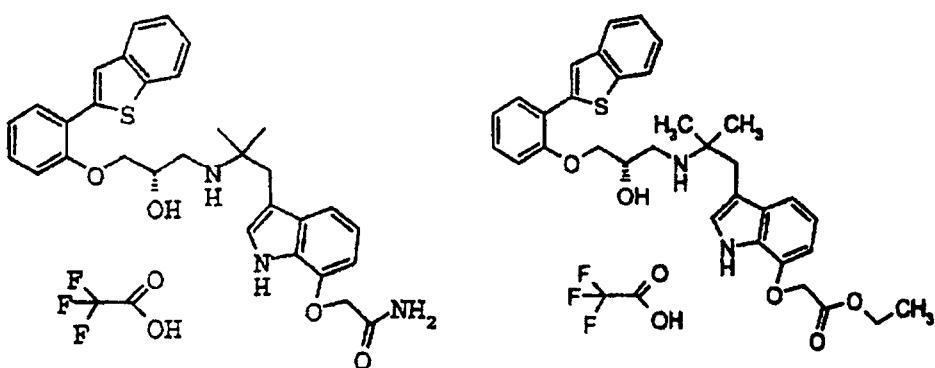
A una disolución del compuesto del ejemplo 216 en etanol seco se añade 10% de HCl en etanol y la mezcla se agita a temperatura ambiente. El disolvente se evapora, el residuo se disuelve de nuevo en etanol y se carga en una columna SCX. Después de lavar con etanol, los productos se eluyen con 10% de NH_3 en etanol, se evaporan, se separan y se purifican a través de HPLC preparativa (cromatografía líquida en fase inversa sobre gel de sílice C18 (acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido trifluoroacético)), para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplos 260 y 261

45

50

55



60

Los compuestos del título se preparan tal como se describió para los ejemplos 258 y 259 a partir del compuesto del ejemplo 218.

La tabla mostrada a continuación expone los datos de Emax recogidos para los compuestos de los ejemplos 219-261.

65

TABLA 8

Ej.	Emax (%) ± EEM	Ej.	Emax (%) ± EEM	Ej.	Emax (%) ± EEM
219	85,9 ± 9,4	234	66,4 ± 6,4	249	68,8 ± 7,8
220	81,2 ± 0,6	235	76,7 ± 4,4	250	92,5 ± 5,1
221	74,6 ± 3,6	236	88,4 ± 3,9	251	86,3 ± 3,4
222	81,2 ± 0,9	237	73,9 ± 2,9	252	82,3 ± 4,0
223	56,1 ± 2,8	238	<10	253	81,6 ± 4,0
224	94,3 ± 4,6	239	69,6 ± 3,5	254	80,9 ± 4,9
225	78,1 ± 4,6	240	78,7 ± 2,4	255	83,9 ± 3,2
226	70,3 ± 5,7	241	70,1 ± 0,6	256	71,4 ± 2,7
227	87,5 ± 7,5	242	59,6 ± 2,8	257	81,8 ± 8,5
228	79,5 ± 0,6	243	48,4 ± 2,5	258	76,8 ± 2,1
229	83,0 ± 2,5	244	77,0 ± 2,1	259	84,2 ± 2,9
230	81,3 ± 2,4	245	63,3 ± 3,0	260	77,0 ± 3,4
231	85,0 ± 4,9	246	79,2 ± 3,4	261	75,8 ± 3,8
232	79,5 ± 1,7	247	54,6 ± 2,4		
233	52,4 ± 6,0	248	84,1 ± 1,8		

Demostración de la función

Los genes que codifican el receptor β_1 -adrenérgico humano (Frielle y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84: 7920-7924, 1987), el receptor β_2 -adrenérgico humano (Kobika y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84: 46-50, 1987, Emorine y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84: 6995-6999, 1987) y el receptor β_3 -adrenérgico humano (Granneman y col., *Molecular Pharmacology*, 44 (2): 264-70, 1993) se subclonan de forma individual en un vector de expresión phd (Grinnell y col., *Bio/Technology*, 5: 1189-1192, 1987) y se transfecstan en la línea celular de ovario de hámster chino (CHO) DXB-11 mediante la metodología de precipitación con fosfato de calcio. Las células transfectadas de forma estable se cultivan hasta el 95% de confluencia en 95% de medio Eagles modificado de Dulbecco (DMEM), 5% de suero fetal bovino y 0,01% de prolina. Se elimina el medio y las células se lavan con solución salina (sin magnesio ni calcio) tamponada con fosfato (pH 7,4). A continuación las células se separan elevándolas usando una disolución de dissociación celular libre de enzimas (Specialty Media, Lavallette, Nueva Jersey) y se sedimentan mediante centrifugación.

Las células de cada una de las líneas celulares anteriores se ponen de nuevo en suspensión y se añaden (20.000/pocillo) a una placa de 96 pocillos. Las células se incuban a 37°C con los compuestos representativos de la presente invención durante 20 minutos en tampón (solución salina equilibrada de Hank, HEPES 10 mM, 0,1% de BSA, ácido L-ascórbico 1 mM, 0,2% de dimetilsulfóxido, 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM, pH 7,4). Después de detener la incubación con tampón de inactivación (Acetato de Na 50 mM, 0,25% de Triton X-100, pH 5,8), el nivel de c-AMP se cuantifica mediante un ensayo de proximidad por centelleo (SPA) que usa una modificación del kit c-AMP disponible comercialmente (Amersham, Arlington Heights, IL), con anticuerpos anti-cAMP de conejo (ICN Biomedicals, Aurora, Ohio) para el kit.

Las curvas de dosis respuesta sigmoidales, procedentes del ensayo de todo el receptor celular asociado al c-AMP se ajustan a una ecuación logística de cuatro parámetros que no usa regresión lineal: $y = (a-d)/(1+(Dosis/c)^b)+d$, en la que a y d son las respuestas a dosis cero y a dosis máxima, b es el factor de la pendiente y c es la CE₅₀ tal como se describió anteriormente (DeLean y col., *Am. J. Physiol.*, 235, E97-E102, 1978). La CE₅₀ se calcula como la concentración que produce el 50% de la respuesta máxima a cada agonista.

El isoproterenol se acepta en la técnica como un agonista no selectivo y se usa ampliamente como comparador en la evaluación de la actividad de los compuestos. Véase *Trends in Pharm. Sci.*, 15: 3, 1994. El % de actividad intrínseca (Emax) de los compuestos representativos de la presente invención se calcula en relación con el isoproterenol mediante la respuesta máxima de los compuestos dividida entre la respuesta máxima del isoproterenol multiplicado por 100.

*Taquicardia auricular en ratas *in vitro**

Se matan ratas macho (250-350 g) (Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, Indiana, EE.UU.) mediante dislocación cervical. Se retiran los corazones y se diseccionan la aurícula izquierda y la derecha y se montan con hilo en baños de tejidos que contienen 10 ml de disolución de Krebs modificada. La tensión de reposo inicial es de 1,5-2,0 g al comienzo del experimento (*Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.*, 320: 145, 1982). Se permite que los tejidos se equilibren durante aproximadamente 30 minutos con oxigenación vigorosa antes de la exposición a un compuesto de la presente invención. Para evaluar la capacidad de los compuestos de ensayo para aumentar la frecuencia cardiaca, los compuestos representativos de la presente invención se añaden de forma acumulativa una vez que la frecuencia auricular alcanza un estado estacionario desde la adición anterior. La adición de compuesto se mantiene hasta que no tiene lugar un aumento adicional en la frecuencia aurícula o hasta que se alcanza una concentración de 10^{-4} M. El aumento de los latidos por minuto (lpm) se mide para cada concentración de compuesto de ensayo por medio de un BioPac System (*Br. J. of Pharmacol.*, 126: 1018-1024, 1999).

15 *Utilidades*

Como agonistas del receptor β_3 , las sales de la presente invención son útiles en el tratamiento de dolencias en animales humanos y no humanos en los que se ha demostrado que el receptor β_3 desempeña un papel.

20 Las enfermedades, trastornos o dolencias para las que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento incluyen, pero no se limitan a ellos, (1) diabetes mellitus, (2) hiperglucemia, (3) obesidad, (4) hiperlipidemia, (5) hipertrigliceridemia, (6) hipercolesterolemia, (7) arteriosclerosis de arterias coronarias, cerebrovasculares y periféricas, (8) hipertensión, (9) trastornos de la vesícula biliar, incluyendo colecistitis aguda y crónica, (10) depresión, (11) presión intraocular elevada y glaucoma, (12) síndrome de vaciamiento rápido de diarrea no específica, (13) esteatosis hepática [degeneración grasa del hígado] y enfermedades/trastornos dependientes de la obesidad tales como: (14) trastornos gastrointestinales, incluyendo úlcera péptica, esofagitis, gastritis y duodenitis (incluyendo la inducida por *H. pylori*), ulceraciones intestinales (incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y proctitis) y ulceraciones gastrointestinales, (15) síndrome del intestino irritable y otros trastornos que necesitan una movilidad reducida del intestino, (16) retinopatía diabética, (17) disfunción de vejiga neuropática, (18) osteoartritis, (19) enfermedad pulmonar restrictiva, (20) apnea del sueño obstructiva, (21) insuficiencia cardíaca congestiva, (22) estasis venosa y trastornos de la piel relacionados con la estasis venosa (23) disminución de la libido (tanto en hombres como en mujeres) y (24) cistitis aguda y crónica. La expresión "dependiente de la obesidad" significa que los síntomas de dichas enfermedades se mejorarán a través del efecto de las presentes sales sobre el peso del paciente.

35 Los pacientes humanos necesitados de tratamiento para la obesidad son típicamente aquellos con un índice de masa corporal (IMC) > 27 o aquellos con un IMC ≥ 25 cuando se presentan enfermedades concomitantes, por ejemplo, hipertensión, apnea del sueño y/u osteoartritis. Una población de pacientes con una necesidad especial de tratamiento son aquellos con un IMC > 30 o > 27 con enfermedades concomitantes.

40 Los pacientes humanos necesitados de tratamiento para la hipertensión son frecuentemente individuos con sobrepeso, es decir, son aquellos con un IMC ≥ 25 , aunque también pueden ser pacientes con un peso corporal normal (es decir, IMC < 25).

45 Los pacientes humanos necesitados de tratamiento para la diabetes de tipo 2 son típicamente individuos con un IMC < 25 , es decir, son individuos que no tienen sobrepeso.

Formulación

50 El compuesto de fórmula I se formula preferentemente en una forma farmacéutica unitaria antes de su administración. Por lo tanto, otra forma de realización más de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéutico.

55 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación de las formulaciones de la presente invención, el ingrediente activo (compuesto de fórmula I) normalmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá con un vehículo, o estará contenido dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el vehículo actúa como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúe como vehículo, como excipiente o como medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobres, sellos para medicamentos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina blanda y de gelatina dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

60 Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, sirope, metil celulosa, hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir de forma adicional agentes lubricantes, humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, conservantes, edulcorantes o saborizantes. Las compo-

ES 2 272 749 T3

siciones de la presente invención se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente.

Formulación 1

5

Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	5 - 500
Celulosa, microcristalina	200 - 650
Dióxido de silicio, ahumado	10 - 650
Ácido de estearato	5 - 15

15

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos.

Formulación 2

20

Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente activo	5-500 mg
Carboximetil celulosa de sodio	50 mg
Jarabe	1,25 mg
Disolución de ácido benzoico	0,10 ml
Aroma	q.v.
Color	q.v.
Agua purificada hasta	5 ml

35

El medicamento se pasa a través de un tamiz de malla U.S. Nº 45 y se mezcla con la carboximetil celulosa de sodio y con el jarabe para formar una pasta fina. La disolución de ácido benzoico, el agente de sabor y el colorante se diluyen con algo de agua y se añaden con agitación. A continuación se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

40

Formulación 3

45

Disolución intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	25 mg
Solución salina isotónica	1.000 ml

50

La disolución con los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de 1 ml por minuto.

55

Dosis

60

La dosis específica administrada se determina mediante las circunstancias particulares que afectan a cada situación. Estas circunstancias incluyen, la vía de administración, la historia clínica anterior del receptor, la dolencia o el síntoma patológico a tratar, la gravedad de la dolencia/síntoma a tratar y la edad y sexo del receptor. Sin embargo, se ha de entender que la dosis terapéutica a administrar se determinará por parte de un médico a la luz de las circunstancias relevantes. En general, una dosis diaria mínima eficaz de un compuesto de fórmula I es de aproximadamente 5, 10, 15, o 20 mg. Típicamente, una dosis máxima eficaz es de aproximadamente 500, 100, 60, 50, o 40 mg. De la forma más típica la dosis varía entre 15 mg y 60 mg. La dosis exacta se puede determinar, de acuerdo con la práctica habitual en la técnica médica de "ajuste de la dosis" para el receptor, es decir, mediante la administración inicialmente de una dosis baja del compuesto y mediante el aumento gradual de la dosis hasta que se observa el efecto terapéutico deseado.

Vía de administración

Los compuestos se pueden administrar mediante una diversidad de vías que incluyen las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, tópica, intravenosa, intramuscular o intranasal.

5

Terapia combinada

El compuesto de fórmula I se puede usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento de enfermedades o de dolencias para las que son útiles las sales de la presente invención, por ejemplo, en el tratamiento 10 de la obesidad y/o de la diabetes de tipo 2. Por lo tanto, este otro fármaco(s) se puede administrar mediante una vía y en una cantidad usadas de forma común, al mismo tiempo o de forma secuencial, con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa al mismo tiempo que con uno o más fármacos 15 distintos, se prefiere una forma farmacéutica unitaria que contenga dichos fármacos distintos además de a la sal de la presente invención. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen a aquellas composiciones que también contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de la presente invención.

20

25

30

35

40

45

50

55

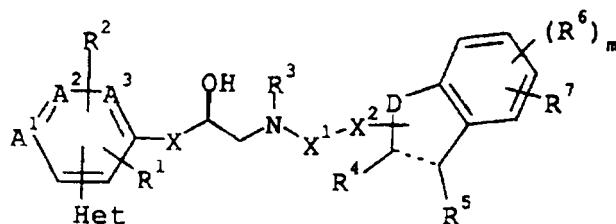
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

5



10

15

en la que:

20 la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble;

m es 0, 1 ó 2;

A¹, A² y A³ son carbono o nitrógeno a condición de que sólo uno de A¹, A² y A³ puede ser nitrógeno;

25

D es NR⁸, O o S;

Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, opcionalmente benzocondensado que está no sustituido o sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de forma independiente entre halo, hidroxi, oxo, ciano, nitro, fenilo, bencilo, triazol, tetrazol, 4,5-dihidrotiazol, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, COR²², CONR²²R²², CO₂R²², NR²²R²², NR²²COR²³, NR²²SO₂R²³, OCOR²³, OCO₂R²², OCONR²²R²², SR²², SOR²³, SO₂R²³ y SO₂(NR²²R²²);

30 R¹ y R² son de forma independiente H, halo, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o SO₂(alquilo C₁-C₆);

35 R³ es H o alquilo C₁-C₆;40 R⁴ forma un enlace con X² o es H, ciano, alquilo C₁-C₆, CONR⁹R⁹ o CO₂R⁹;45 R⁵ forma un enlace con X² o es H o alquilo C₁-C₆;

R⁶ es de forma independiente en cada aparición halo, hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₆;

50

R⁷ es H, CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R¹⁰, CH=CHR¹¹, CH₂CH₂R¹¹, NR¹⁰R¹⁰, NR¹⁰SO₂R¹⁰, O(CR¹²R¹³)_nR¹⁴, O(CR¹²R¹³)_pR¹⁵, SO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹⁰, fenilo que está no sustituido o sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de forma independiente entre halo, hidroxi, oxo, ciano, nitro, fenilo, bencilo, triazol, tetrazol, 4,5-dihidrotiazol, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, COR²², CONR²²R²², CO₂R²², NR²²R²², NR²²COR²³, NR²²SO₂R²³, OCOR²³, OCO₂R²², OCONR²²R²², SR²², SOR²³, SO₂R²³ y SO₂(NR²²R²²) o heterociclo que está no sustituido o sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de forma independiente entre halo, hidroxi, oxo, ciano, nitro, fenilo, bencilo, triazol, tetrazol, 4,5-dihidrotiazol, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, COR²², CONR²²R²², CO₂R²², NR²²R²², NR²²COR²³, NR²²SO₂R²³, OCOR²³, OCO₂R²², OCONR²²R²², SR²², SOR²³, SO₂R²³ y SO₂(NR²²R²²);

55

R⁸ forma un enlace con X² o es H o alquilo C₁-C₆;

R⁹ y R¹⁰ son de forma independiente en cada aparición H, alquilo C₁-C₆ o fenilo; o cuando dos radicales R⁹ o dos radicales R¹⁰ están conectados al mismo átomo de nitrógeno, entonces dichos radicales R⁹ o R¹⁰ se pueden combinar con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo pirrolidinilo, piperidinilo o hexametilenimino;

60

R¹¹ es ciano, CO₂R¹⁶, CONR¹⁶R¹⁶, CONR¹⁶SO₂R¹⁶, SO₂R¹⁶ heterociclo o fenilo que está no sustituido o sustituido con entre uno y tres grupos seleccionados de forma independiente entre halo, hidroxi, oxo, ciano, nitro, fenilo, bencilo, triazol, tetrazol, 4,5-dihidrotiazol, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, COR²², CONR²²R²², CO₂R²², NR²²R²², NR²²COR²³, NR²²SO₂R²³, OCOR²³, OCO₂R²², OCONR²²R²², SR²², SOR²³, SO₂R²³ y SO₂(NR²²R²²);

65

R¹² y R¹³ son de forma independiente en cada aparición H o alquilo C₁-C₆;

R^{14} es hidrógeno, CO_2R^{17} , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$, SO_2R^{17} , $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$, fenilo que está no sustituido o sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de forma independiente entre halo, hidroxi, oxo, ciano, nitro, fenilo, bencilo, triazol, tetrazol, 4,5-dihidrotiazol, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_6 , COR^{22} , $\text{CONR}^{22}\text{R}^{22}$, CO_2R^{22} , $\text{NR}^{22}\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{22}\text{COR}^{23}$, $\text{NR}^{22}\text{SO}_2\text{R}^{23}$, OCOR^{23} , $\text{OCO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OCONR}^{22}\text{R}^{22}$, SR^{22} , SOR^{23} , SO_2R^{23} y $\text{SO}_2(\text{NR}^{22}\text{R}^{22})$ o heterociclo que

5 está no sustituido o sustituido por entre uno y tres grupos seleccionados de forma independiente entre halo, hidroxi, oxo, ciano, nitro, fenilo, bencilo, triazol, tetrazol, 4,5-dihidrotiazol, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, COR²², CONR²²R²², CO₂R²², NR²²R²², NR²²COR²³, NR²²SO₂R²³, OCOR²³, OCO₂R²², OCONR²²R²², SR²², SOR²³, SO₂R²³ y SO₂(NR²²R²²);

10 R¹⁵ es ciano, NR¹⁸R¹⁸, NR¹⁸SO₂R¹⁸ u OR¹⁸;

¹⁵ R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son de forma independiente en cada aparición H, alquilo C₁-C₆ o fenilo; o cuando dos radicales R¹⁶ o dos radicales R¹⁷ o dos radicales R¹⁸ están conectados al mismo átomo de nitrógeno, entonces dichos radicales R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ se pueden combinar con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo pirrolidinilo, piperidinilo o hexametilenimino;

n es 0, 1, 2 ó 3;

p es 1, 2 ó 3;

20 X está ausente o es OCH₂ o SCH₂;

X¹ está ausente o es (CR¹⁹R²⁰)_q;

25 X² está ausente o es CO, CONR²¹ o NR²¹CO;

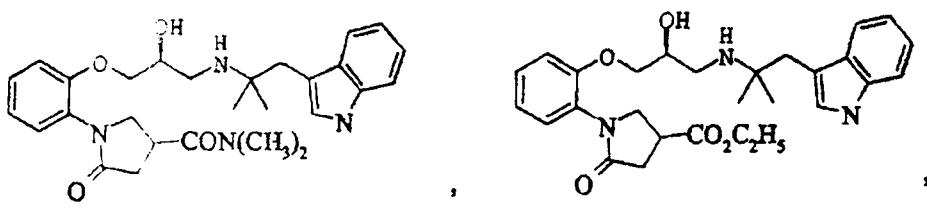
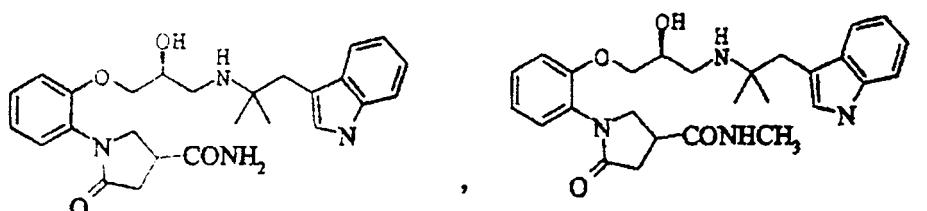
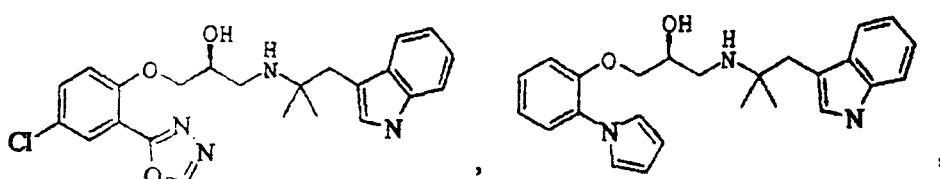
q es 1, 2, 3, 4 ó 5;

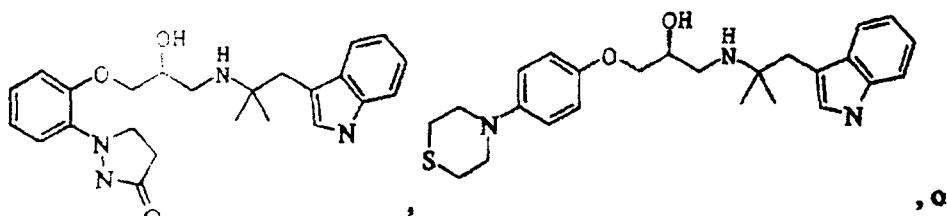
R¹⁹ y R²⁰ son de forma independiente en cada aparición H o alquilo C₁-C₆; o R¹⁹ y R²⁰ se combinan con el carbono al que ambos están unidos para formar un anillo carbocíclico C₃-C₇;

R^{21} es H o alquilo C₁-C₆;

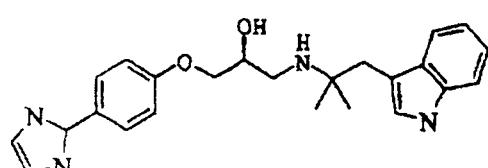
R^{22} es de forma independiente en cada aparición H, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo y

35 R²³ es de forma independiente en cada aparición alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo; o una sal farmacéutica del mismo; a condición de que dicho compuesto de fórmula I no sea:

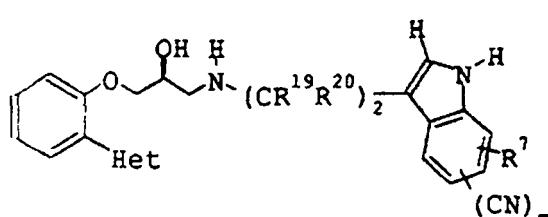




10



20 2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:



30

en la que:

m es 0 ó 1;

35 Het se selecciona entre benzotifeno; furano; isoxazol; oxazol; pirrol; tetrazol y tiofeno; en el que dichos radicales Het están opcionalmente sustituidos una vez con metilo, ciano, SO2NH2 o COCH3;

40 R7 es H, CO2H; CH2CH2R11; tienilo sustituido una vez con CO2H; fenilo sustituido una vez con CO2H; OCH2CONHSO2(alquilo C1-C4); OCH2CH2NHSO2(alquilo C1-C4); OCH2CN; OCH2CO2R17; OCH2CONR18R18; O(piridina) en el que dicho radical piridina está sustituido una vez con ciano o con CO2H; OCH2(tetrazol); OCH2(4,5-dihidrotiazol) o NHSO2R10;

R10 es alquilo C1-C4 o fenilo;

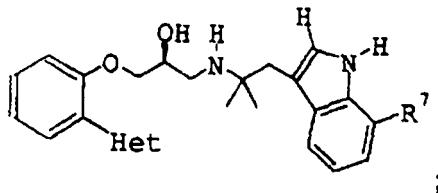
45 R11 es CO2R16; CONR16R16; 1,2,3,4-tetrazol o fenilo sustituido una vez con SO2NR22R22;

R16, R17, R18 y R22 son de forma independiente H o alquilo C1-C4 en cada aparición;

y R19 y R20 son de forma independiente H o metilo en cada aparición; o una sal farmacéutica del mismo.

50

3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2 de fórmula:



en la que:

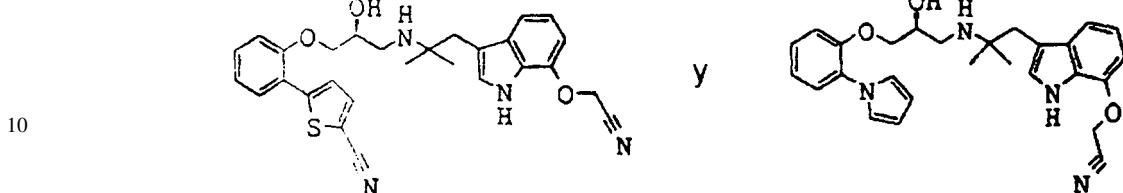
Het es tien-2-ilo opcionalmente sustituido una vez con ciano, SO2NH2 o COCH3;

65 R7 es H; CO2H; CH2CH2R11; OCH2CN; OCH2CO2H; OCH2(tetrazol); tienilo sustituido una vez con CO2H o fenilo sustituido una vez con CO2H o NHSO2R10 y

R¹¹ es 1,2,3,4-tetrazol; o una sal farmacéutica del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2 que se selecciona entre:

5



10

15 o una sal farmacéutica del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que es la sal clorhidrato.

6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un
20 vehículo farmacéutico.

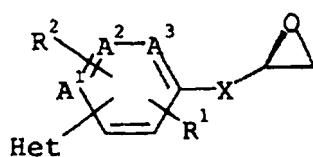
7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo
2 o de la obesidad.

25 8. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la fabricación de un medicamento para el
tratamiento de la diabetes de tipo 2.

9. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la fabricación de un medicamento para el
tratamiento de la obesidad.

30 10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que
comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

35

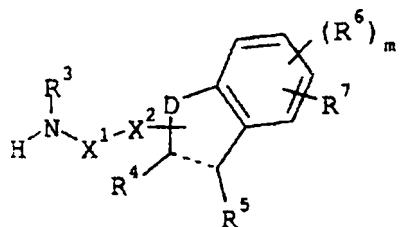


40

II;

con un compuesto de fórmula III:

45



55

III;

en presencia de un disolvente adecuado.

60

65