



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 883**

51 Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724056 .2**

96 Fecha de presentación : **05.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2004604**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

54

Título: **Derivados de fenilpiperidina sustituida como moduladores del receptor de melanocortina-4.**

30

Prioridad: **07.04.2006 EP 06007416**
07.04.2006 US 790493 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

73

Titular/es:
SANTHERA PHARMACEUTICALS (Schweiz) AG.
Hammerstrasse 49
4410 Liestal, CH

72

Inventor/es: **Soeberdt, Michael;**
Deppe, Holger;
Weyermann, Philipp;
Bulat, Stephan;
Von Sprecher, Andreas;
Feurer, Achim;
Lescop, Cyrille;
Henneböhle, Marco y
Nordhoff, Sonja

74

Agente: **Miltenyi Null, Peter**

ES 2 360 883 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenilpiperidina sustituida como moduladores del receptor de melanocortina-4.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de fenilpiperidina sustituida como moduladores del receptor de melanocortina-4. Dependiendo de la estructura y la estereoquímica, los compuestos de la invención son agonistas selectivos o antagonistas selectivos del receptor de melanocortina-4 humano (MC-4R). Los agonistas se pueden usar para el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como la obesidad, diabetes y disfunción sexual, mientras que los antagonistas son útiles para el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como caquexia por cáncer, desgaste muscular, anorexia, ansiedad y depresión. En general, todas las enfermedades y trastornos en los que está implicada la regulación del MC-4R se pueden tratar con los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

15 Las melanocortinas (MC) provienen de la pro-opiomelanocortina (POMC) por escisión proteolítica. Estos péptidos, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de α -melanocitos (α -MSH), β -MSH y γ -MSH, tienen un tamaño que varía de 12 a 39 aminoácidos. El agonista endógeno más importante para la activación de MC-4R central parece que es el tridecapéptido α -MSH. Entre las MC, se ha publicado que la α -MSH actúa como un neurotransmisor o neuromodulador en el cerebro. Los péptidos MC, en particular α -MSH, tienen una amplia variedad de efectos en las funciones biológicas incluyendo el comportamiento alimentario, pigmentación y función exocrina. Los efectos biológicos de la α -MSH son mediados por una subfamilia de receptores acoplados a proteína G, caracterizados por 7 dominios transmembranales, denominados receptores de melanocortina (MC-R). La activación de cualquiera de estos MC-R da como resultado la estimulación de la formación de cAMP.

20 Hasta la fecha se han identificado 5 tipos distintos de subtipos de receptores para la MC (MC-1R a MC-5R) y estos son expresados en diferentes tejidos.

25 El MC-1R se encontró primero en melanocitos. Se mostró que las variantes inactivas naturales de MC-1R en animales conducían a alteraciones en la pigmentación y un posterior color del pelaje más claro controlando la conversión de feomelanina en eumelanina a través del control de la tirosinasa. A partir de este y otros estudios, es evidente que MC-1R es un regulador importante de la producción de melanina y el color de pelaje en animales y color de la piel en seres humanos.

El MC-2R se expresa en la glándula suprarrenal representando el receptor de ACTH. El MC-2R no es un receptor para la α -MSH pero es el receptor para la hormona adrenocorticotrópica I (ACTH I).

30 La MC-3R se expresa en el cerebro (localizada de forma predominante en el hipotálamo) y tejidos periféricos tales como el intestino y la placenta, y estudios de inactivación génica han puesto de manifiesto que el MC-3R puede ser responsable de las alteraciones en el comportamiento alimentario, peso corporal y termogénesis.

35 El MC-4R se expresa principalmente en el cerebro. Datos abrumadores apoyan la función del MC-4R en la homeostasia energética. La inactivación génica y la manipulación farmacológica de MC-4R en animales han mostrado que la actividad agonista de MC-4R produce pérdida de peso y la actividad antagonista de MC-4R produce ganancia de peso (A. Kask y col., "Selective antagonist for the melanocortin-4 receptor (HS014) increases food intake in free-feeding rats," *Biochem. 20 Biophys. Res. Commun.*, 245: 90-93 (1998)).

40 MC-5R se expresa ubicuamente en muchos tejidos periféricos incluyendo la grasa blanca, placenta y también se observa un nivel bajo de expresión en el cerebro. Sin embargo, su expresión es mayor en glándulas exocrinas. La inactivación génica de este receptor en ratones da como resultado la regulación alterada de la función de la glándula exocrina, conduciendo a cambios en la repulsión del agua y la termorregulación. Los ratones que no expresan MC-5R también muestran menor producción de lípidos de las glándulas sebáceas (Chen y col., *Cell*, 91: 789-798 (1997)).

45 Se ha centrado la atención en el estudio de los moduladores de MC-3R y MC-4R y en su uso en el tratamiento de trastornos del peso corporal, tales como la obesidad y la anorexia. Sin embargo, las pruebas han mostrado que los péptidos MC tienen potentes efectos fisiológicos además de su función en la regulación de la pigmentación, el comportamiento alimentario y función exocrina. En particular, recientemente se ha mostrado que la α -MSH induce un potente efecto antiinflamatorio en modelos de inflamación tanto agudos como crónicos, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, lesión por isquemia/reperfusión renal y hepatitis inducida por endotoxinas. La administración de α -MSH en estos modelos da como resultado la reducción sustancial del daño tisular mediado por la inflamación, una disminución significativa de la infiltración de leucocitos y una reducción notable de los niveles elevados de citoquinas y otros mediadores hasta casi los niveles iniciales. Estudios recientes han demostrado que las acciones antiinflamatorias de la α -MSH son mediados por el MC-1R. El mecanismo por el cual el agonismo del MC-1R da como resultado una respuesta antiinflamatoria probablemente es por inhibición del activador de transcripción proinflamatorio, NF- κ B. NF- κ B es un componente central de la cascada proinflamatoria y su activación

es un suceso central en el inicio de muchas enfermedades inflamatorias. Además, las acciones antiinflamatorias de α -MSH pueden ser mediadas, en parte, por el agonismo de MC-3R y/o MC-5R.

Todavía no se ha identificado un solo MC-R específico que pueda ser objetivo para el control de la obesidad, aunque se han presentado pruebas de que la señalización de MC-4R es importante para mediar el comportamiento alimentario (S.Q. Giraudo y col., "Feeding effects of hypothalamic injection of melanocortin-4 receptor ligands," *Brain Research*, 80: 302-306 (1998)). Otras pruebas de la implicación de los MC-R en la obesidad incluyen: 1) el ratón agutí (A^{vy}) que expresa de forma ectópica un antagonista de MC-1R, MC-3R y MC-4R es obeso, lo que indica que el bloqueo de la acción de estos tres MC-R puede conducir a hiperfagia y trastornos metabólicos; 2) los ratones que no expresan MC-4R (D. Huszar y col., *Cell*, 88: 131-141 (1997)) repiten el fenotipo del ratón agutí y estos ratones son obesos; 3) la melanotanina heptapéptica cíclica II (MT-II) (un agonista de MC-1R, -3R, -4R y -5R no selectivo) inyectada por vía intracerebroventricular (ICV) en roedores, reduce la ingestión de alimento en varios modelos de alimentación de animales (NPY, ob/ob, agutí, ayuno), mientras que SHU-9119 (antagonista de MC-3R y 4R; agonista de MC-1R y -5R) inyectado por vía ICV invierte este efecto y puede inducir hiperfagia; 4) se ha descrito que el tratamiento intraperitoneal crónico de ratas obesas Zucker con un derivado de α -NDP-MSH (HP-228) activa MC-1R, -3R, -4R y -5R y atenúa la ingestión de alimento y la ganancia de peso corporal a lo largo de un periodo de 12 semanas (I. Corcos y col., "HP-228 is a potent agonist of melanocortin receptor-4 and significantly attenuates obesity and diabetes in Zucker fatty rats", *Society for Neuroscience Abstracts*, 23:673 (1997)).

Parece que MC-4R también juega un papel en otras funciones fisiológicas, en particular en el control del comportamiento de acicalamiento, erección y presión sanguínea. La disfunción eréctil significa la afección médica de incapacidad para lograr la erección peniana suficiente para un coito con éxito. El término "impotencia" se usa a menudo para describir esta afección común. Se ha encontrado que los agonistas del receptor de melanocortina sintéticos inician las erecciones en hombres con disfunción eréctil psicógena (H. Wessells y col., "Synthetic Melanotropic Peptide Initiates Erections in Men With Psychogenic Erectile Dysfunction: Double-Blind, Placebo Controlled Crossover Study", *J. Urol.*, 160: 389-393, (1998)). La activación de los receptores de melanocortina del cerebro parece que causa la estimulación normal de la excitación sexual. Las pruebas de la implicación de MC-R en la disfunción sexual masculina y/o femenina se detallan en el documento WO 00/74679.

La diabetes es una enfermedad en la que la capacidad de un mamífero para regular los niveles de glucosa en la sangre está alterada porque el mamífero tiene una menor capacidad de convertir la glucosa en glucógeno para el almacenamiento en células musculares y hepáticas. En la diabetes de tipo I esta menor capacidad para almacenar glucosa se debe a la producción reducida de insulina. La "diabetes de tipo II" o la "Diabetes mellitus no dependiente de insulina" (DMNDI) es la forma de diabetes que se debe a una profunda resistencia al efecto de regulación o estimulación de la insulina en la glucosa y el metabolismo de lípidos en los principales tejidos sensibles a insulina, músculo, hígado y tejido adiposo. Esta resistencia a la sensibilidad a la insulina da como resultado una insuficiente activación por la insulina de la absorción, oxidación y almacenamiento de la glucosa en el músculo, y a la inadecuada represión por la insulina de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción de glucosa y secreción en el hígado. Cuando estas células se vuelven desensibilizadas a la insulina, el cuerpo intenta compensarlo produciendo niveles anormalmente altos de insulina y se produce la hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia está asociada con la hipertensión y peso corporal elevado. Puesto que la insulina está implicada en promover la absorción celular de glucosa, aminoácidos y triglicéridos de la sangre por las células sensibles a la insulina, la insensibilidad a la insulina puede dar como resultado niveles elevados de triglicéridos y LDL que son factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. El conjunto de síntomas que incluyen hiperinsulinemia combinada con hipertensión, peso corporal elevado, triglicéridos elevados y LDL elevados, se conoce como síndrome X. Los agonistas del MC-4R pueden ser útiles en el tratamiento de la DMNDI y el síndrome X.

Entre los subtipos de receptores de MC, el receptor de MC4 también tiene interés en términos de la relación con el estrés y la regulación del comportamiento emocional, basándose en los siguientes descubrimientos. El estrés inicia una cascada compleja de respuestas que incluyen sucesos endocrinos, bioquímicos y de comportamiento. Muchas de estas respuestas son iniciadas por la liberación del factor liberador de corticotropina (CRF) (M.J. Owen y C.B. Nemeroff, "Physiology and pharmacology of corticotropin releasing factor." *Pharmacol. Rev.* 43: 425-473 (1991)). Además de la activación del sistema de CRF del cerebro, hay varias líneas de pruebas de que las melanocortinas (MC), que derivan de la pro-opiomelanocortina por procesamiento enzimático, median respuestas importantes bioquímicas y de comportamiento al estrés, y por consiguiente de los trastornos inducidos por estrés tales como ansiedad y depresión (Shigeyuki Chaki y col., "Anxiolytic-Like and Antidepressant-Like Activities of MCL0129 (1-[(S)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(4-isopropylpiperidin-1-yl)ethyl]-4-[4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)butyl]piperazine), a Novel and Potent Nonpeptide Antagonist of the Melanocortin-4 Receptor", *J. Pharm. Exp. Ther.* 304(2), 818-826 (2003)).

Enfermedades crónicas tales como tumores malignos o infecciones, con frecuencia se asocian con la caquexia que resulta de una combinación de una disminución del apetito y una pérdida de masa corporal magra. La pérdida de masa corporal magra extensa a menudo es desencadenada por un proceso inflamatorio y normalmente está asociada con niveles plasmáticos aumentados de citoquinas (p. ej., TNF- α) que aumenta la producción de α -MSH en el cerebro. La activación de receptores de MC4 en el hipotálamo por la α -MSH reduce el apetito y aumenta el gasto energético. Pruebas experimentales en ratones que llevan tumores sugieren que la caquexia se puede

prevenir o invertir mediante la inactivación génica del receptor de MC4 o bloqueo del receptor de MC4. El mayor peso corporal en ratones tratados se puede atribuir a un mayor aumento de la masa corporal magra, que consiste principalmente en músculo esquelético (D.L. Marks y col. "Role of the central melanocortin system in cachexia." *Cancer Res.* 61:1432-1438 (2001)).

5 Los moduladores del receptor de melanocortina son conocidos de la bibliografía. El documento WO 2004/024720 A1 describe derivados de piperazina-urea que son agonistas selectivos del receptor de melanocortina-4 humano y como tales se reivindica que son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con la obesidad.

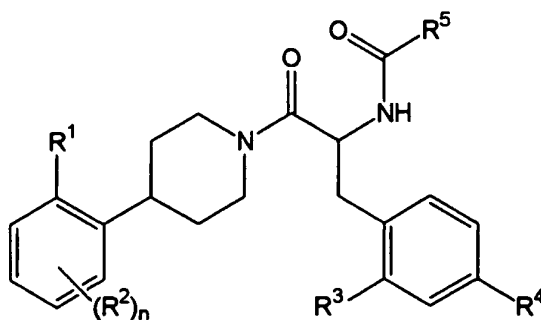
10 El documento WO 2005/047253 A1 describe derivados de piperidina 4,4-disustituida que se postula que funcionan como agonistas del receptor de melanocortina.

15 También se describen derivados de piperidina sustituida en el documento DE 10300973 que se refiere a ácidos carboxílicos y ésteres que tienen un anillo de piperidina o un anillo de piperazina como el núcleo central de la molécula, y en los que el núcleo está además sustituido en la posición para con un heterociclo de 5-7 miembros, un anillo de fenilo, un anillo de piridina o un anillo de tiazol. Dichos anillos están opcionalmente sustituidos con un grupo éster. Los compuestos se usan para preparar un medicamento para el tratamiento de cefaleas, diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI), enfermedades cardiovasculares, tolerancia a la morfina, enfermedades de la piel, inflamaciones, rinitis alérgica, asma, enfermedades con dilatación vascular, y por consiguiente, con circulación sanguínea reducida en tejidos, tratamiento agudo o preventivo de sofocos en la menopausia en mujeres con deficiencia de estrógenos o para el tratamiento del dolor.

20 En vista de las deficiencias sin resolver en el tratamiento de diferentes enfermedades y trastornos como se ha discutido antes, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de fenilpiperidina sustituida con mayor capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, que sean útiles como moduladores del receptor de melanocortina-4 para tratar la caquexia por cáncer, desgaste muscular, anorexia, ansiedad, depresión, obesidad, diabetes, disfunción sexual y otras enfermedades con implicación del MC-4R.

25 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a derivados de fenilpiperidina sustituida de fórmula estructural (I)



(I)

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n se definen como se describe más adelante.

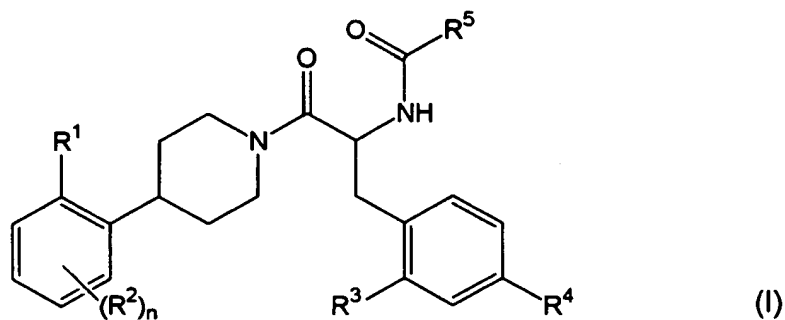
30 Los derivados de fenilpiperidina de fórmula estructural (I) son eficaces como moduladores del receptor de melanocortina y son particularmente eficaces como moduladores selectivos del receptor de melanocortina-4 (MCR-4). Por lo tanto son útiles para el tratamiento de trastornos en los que está implicada la activación o inactivación del MC-4R. Los agonistas se pueden usar para el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como la obesidad, diabetes y disfunción sexual, mientras que los antagonistas son útiles para el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como caquexia por cáncer, desgaste muscular, anorexia, ansiedad y depresión.

35 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a derivados de fenilpiperidina sustituida útiles como moduladores de receptores de melanocortina, en particular, agonistas de MC-4R y antagonistas de MC-4R selectivos.

40 Los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula estructural (I)



y los enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que

R¹ es -(C(R⁶)₂)_n-T, o

5 -O-(C(R⁶)₂)_m-T;

R⁶ se selecciona independientemente de

H,

F,

OH,

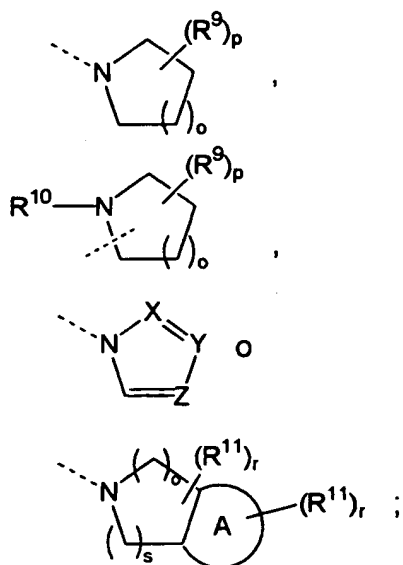
10 OCH₃,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH y OCH₃, y

cicloalquilo C₃₋₆, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH y OCH₃;

T es NR⁷R⁸,

15 morfolina



R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre sí de

H,

alquilo C₁₋₆,

alqueno C_{2-6} ,

alquino C_{2-6} y

alqueno(C_{2-6})-O-alquino(C_{1-6}),

5 en los que cada alquino, alqueno y alquino está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, CN u OH;

R^9 se selecciona independientemente de

halógeno,

CN,

OH,

10 alquino C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH, y

O-alquino C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH,

alqueno(C_{1-6})-O-alquino(C_{1-6}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH;

R^{10} es H o

15 alquino C_{1-6} ;

R^{11} se selecciona independientemente de

halógeno,

CN,

OH,

20 alquino C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH, y

O-alquino C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH,

alqueno(C_{1-6})-O-alquino(C_{1-6}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH;

-NH₂,

25 -NH(alquino C_{1-6}), y

-N(alquino C_{1-6})₂;

X es CH o N;

Y es CH o N;

Z es CH o N;

30 A es un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros, que contiene 0-2 átomos de nitrógeno;

R^2 se selecciona independientemente de

F,

Cl,

CH₃, y

35 CF₃;

R^3 es H,

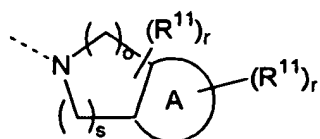
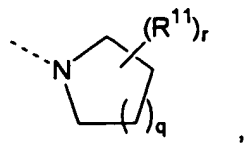
Cl,

F, o

CH₃;

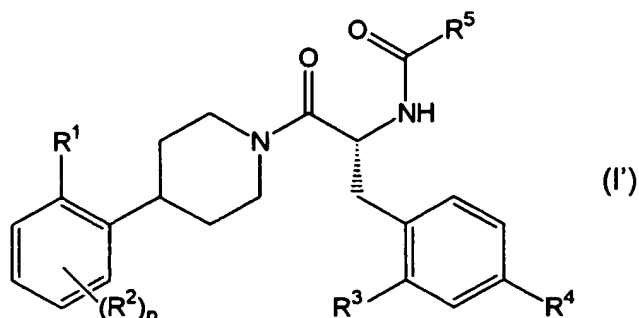
R⁴ es Cl o F;

R⁵ es



- 5 morfolina, opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes R¹⁴ iguales o diferentes, o NR¹²R¹³,
 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre sí de
- alquilo C₁₋₆,
 - alqueno C₂₋₆,
 - alquino C₂₋₆ y
- 10 alquilen(C₂₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆), o
 alquilen(C₂₋₆)-N(alquilo C₁₋₆)₂;
- R¹⁴ es alquilo C₁₋₆,
- alquilen(C₁₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆),
 - alquilen(C₁₋₆)-OH, o
- 15 alquilen(C₁₋₆)-NH₂,
 alquilen(C₁₋₆)-NH(alquilo C₁₋₆)₂, o
 alquilen(C₁₋₆)-N(alquilo C₁₋₆)₂;
- l es 1, 2, 3 ó 4;
- m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 20 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- o es 0, 1 ó 2;
- p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- q es 0, 1, 2 ó 3;
- r es 0, 1, 2, 3 ó 4 y
- 25 s es 1 ó 2.

Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) adoptan la conformación estructural de los siguientes estereoisómeros de fórmula (I'):



En una realización preferida, R^2 representa Cl o F. Preferiblemente, el anillo de fenilo directamente conectado al anillo de piperidina está monosustituido con un átomo de cloro o flúor en la posición meta o para.

5 Se prefiere además que R^3 represente H, Cl o CH_3 , más preferiblemente Cl. En una realización alternativa, R^3 preferiblemente representa F.

Preferiblemente, R^4 representa Cl.

En una realización preferida, la variante R^1 representa $-(\text{CH}_2)_l\text{-T}$ o $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-T}$.

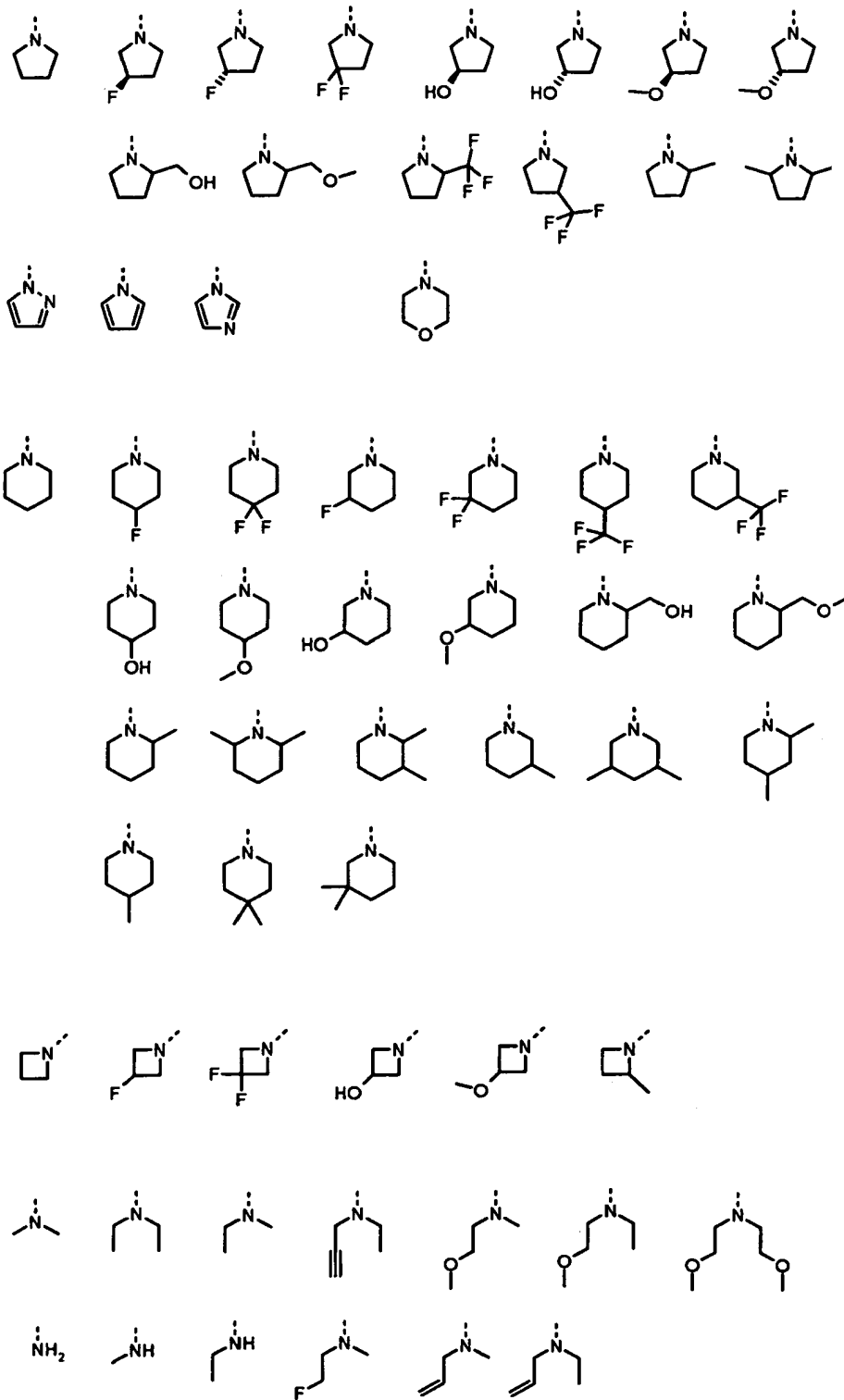
10 En otra realización preferida al menos uno de R^7 y R^8 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y alquilen(C_{2-6})-O-alquilo(C_{1-6}), más preferiblemente de alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y alquilen(C_{2-6})-O-alquilo(C_{1-6}).

Se prefiere que R^9 se seleccione independientemente de halógeno, CN, OH, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH, y O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH.

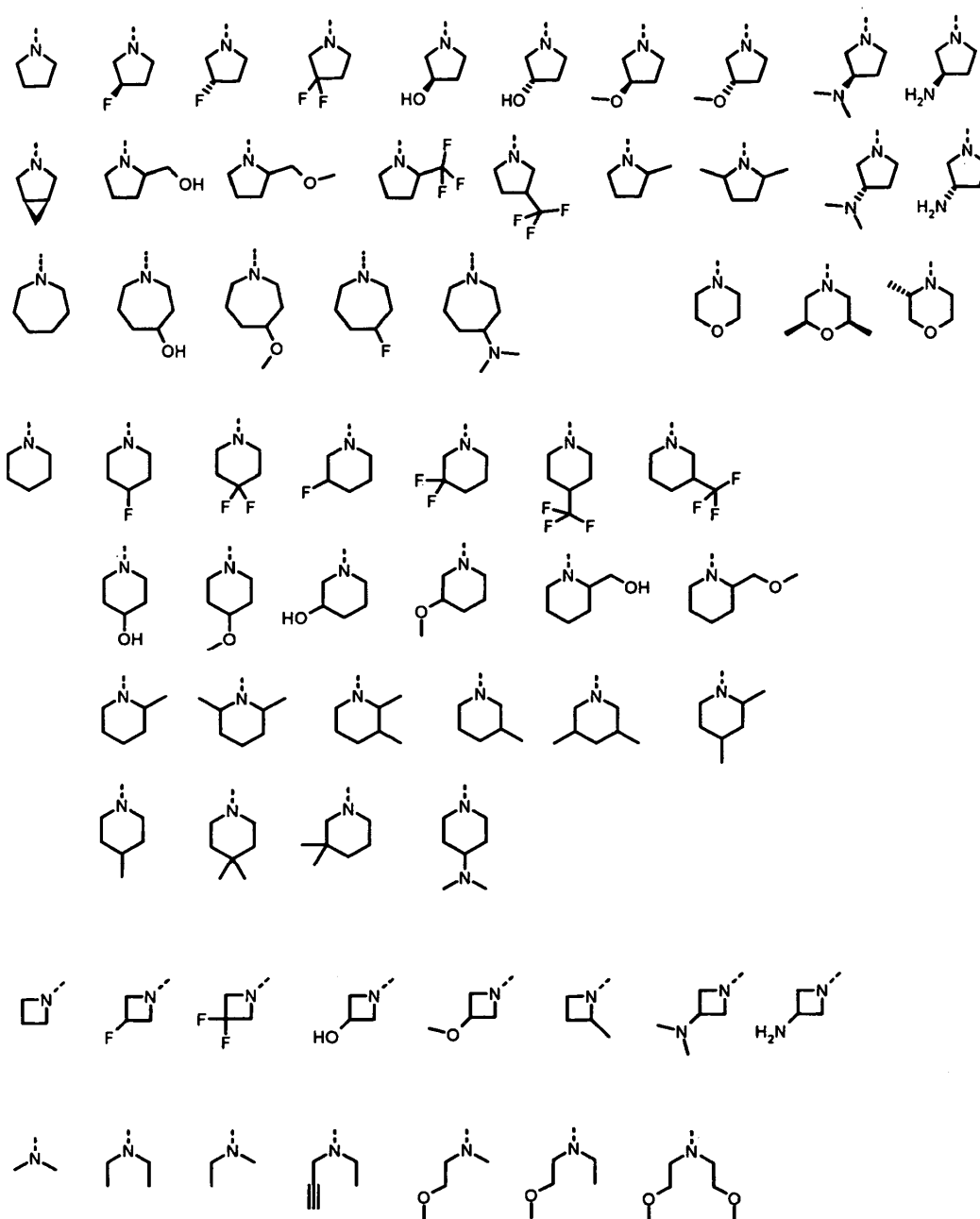
La variante l preferiblemente se selecciona de 2 ó 3.

15 La variante m preferiblemente se selecciona de 2, 3 ó 4, más preferiblemente de 2 ó 3.

En relación con los compuestos de fórmula (I), T se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en los siguientes radicales:



En una realización adicional preferida, R⁵ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en



Los compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos los grupos mencionados antes tienen el significado preferido o más preferido, también son un objeto de la presente invención.

En lo anterior y a continuación, los términos usados tienen los significados descritos a continuación:

5 Alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo.

Alqueno es un alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, isopropenilo, pentenilo o hexenilo.

10 Alquinilo es un alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, pentinilo o hexinilo.

Un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, abarca un carbociclo saturado de 3-7 miembros tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho

término además abarca carbociclos insaturados de 3-7 miembros tales como ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclohexa-1,4-dieno o cicloheptadienos, o anillos aromáticos tales como benceno. Además están incluidos en el término anterior los heterociclos saturados, insaturados o aromáticos de 3-7 miembros que contienen nitrógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, azepán, piperazina, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, imidazol y pirazol.

Los compuestos de fórmula estructural (I) son eficaces como moduladores del receptor de melanocortina y son particularmente eficaces como moduladores selectivos del MC-4R. Por lo tanto, son útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos sensibles a la activación e inactivación del MC-4R, tales como caquexia por cáncer, desgaste muscular, anorexia, ansiedad, depresión, obesidad, diabetes, disfunción sexual y otras enfermedades con implicación del MC-4R.

Los compuestos de fórmula estructural (I) son particularmente útiles como antagonistas del MC-4R. Por lo tanto, se usan preferiblemente para preparar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la caquexia por cáncer, desgaste muscular, anorexia, ansiedad y depresión.

Isómeros ópticos - Diastereoisómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros

Los compuestos de fórmula estructural (I) contienen uno o más centros asimétricos y se pueden encontrar como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas de diastereoisómeros y diastereoisómeros individuales. Se entiende que la presente invención comprende todas dichas formas isómeras de los compuestos de fórmula estructural (I).

Los compuestos de fórmula estructural (I) se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales, por ejemplo, por cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o por cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta se puede determinar por cristalografía de rayos X de productos cristalinos o productos intermedios cristalinos que, si es necesario, se derivatizan con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto de fórmula general (I) se puede obtener por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración absoluta conocida.

Sales

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, litio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibencietilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, malónico, mónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, trifluoroacético y similares. Son particularmente preferidos los ácidos cítrico, fumárico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Debe entenderse que, tal como se usa en el presente documento, se entiende que las referencias a los compuestos de fórmula (I) también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidad

Los compuestos de fórmula (I) son moduladores del receptor de melanocortina y como tales son útiles en el tratamiento, control o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones sensibles a la inactivación de uno o más de los receptores de melanocortina incluyendo, pero sin limitar, MC-1R, MC-2R, MC-3R, MC-4R o MC-5R. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen, pero sin limitar, caquexia por cáncer, desgaste muscular, anorexia, ansiedad, depresión, obesidad (por reducción del apetito, aumento de la tasa metabólica, reducción de la ingestión de grasa o reducción del deseo de hidratos de carbono), diabetes mellitus (por potenciación de la tolerancia a la glucosa, disminución de la resistencia a la insulina) y disfunción sexual masculina y femenina (incluyendo impotencia,

pérdida de libido y disfunción eréctil).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar además en el tratamiento, control o prevención de la hipertensión, hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, enfermedad de la vesícula biliar, apnea del sueño, compulsión, neurosis, insomnio/trastorno del sueño, abuso de sustancias, dolor, fiebre, inflamación, inmunomodulación, artritis reumatoide, bronceado de la piel, acné y otros trastornos de la piel, potenciación neuroprotectora y cognitiva y de la memoria, incluyendo el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Administración e intervalos de dosis

Se puede usar cualquier vía de administración para proporcionar a un mamífero, en especial a un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede usar la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral o tópica.

La dosificación eficaz del principio activo usado puede variar dependiendo del compuesto particular usado, el modo de administración, la afección que se va a tratar y la gravedad de la afección que se va a tratar. Dicha dosificación la puede evaluar fácilmente el experto en la materia.

Cuando se trata la caquexia por cáncer, desgaste muscular o anorexia, en general se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran con una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, preferiblemente dados en una sola dosis o en dosis divididas de dos o seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total en general será de aproximadamente 0,07 miligramos a aproximadamente 3500 miligramos. El régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Cuando se trata la obesidad, junto con la diabetes y/o hiperglucemia, o sola, en general se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran con una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, preferiblemente dados en una sola dosis o en dosis divididas de 2 a 6 veces al día, o en forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total en general será de aproximadamente 0,07 miligramos a aproximadamente 3500 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Cuando se trata la diabetes mellitus y/o la hiperglucemia, así como otras enfermedades o trastornos para los que son útiles los compuestos de fórmula (I), en general se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran con una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del animal, preferiblemente dados en una sola dosis o en dosis divididas de 2 a 6 veces al día, o en forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total en general será de aproximadamente 0,07 miligramos a aproximadamente 3500 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Para el tratamiento de la disfunción sexual, los compuestos de la presente invención se dan en un intervalo de dosis de 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, preferiblemente como una sola dosis por vía oral o como un pulverizador nasal.

Formulación

Los compuestos de fórmula (I) se formulan preferiblemente en una forma de dosificación antes de la administración. Por consiguiente, la presente invención también incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

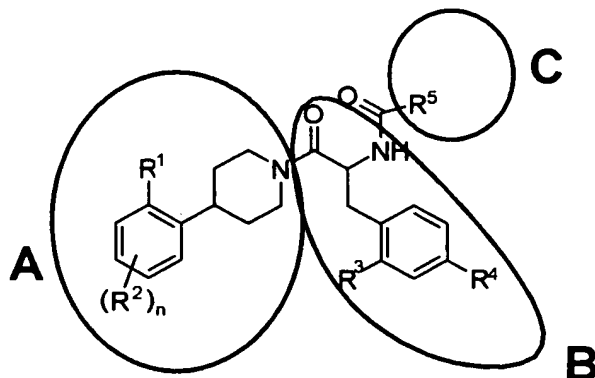
Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes conocidos y fácilmente disponibles. Para hacer las formulaciones de la presente invención, el principio activo (un compuesto de fórmula (I)) normalmente se mezcla con un vehículo o se diluye en un vehículo o se encierra en un vehículo, que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones estériles inyectables y polvos envasados estériles.

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, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato magnésico y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, agentes

humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes de sabor. Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de administrar al paciente.

Preparación de los compuestos de la invención

- 5 Cuando se describe la preparación de los presentes compuestos de fórmula (I), se usan las expresiones "resto A", "resto B" y "resto C" en lo sucesivo. Este concepto de restos se ilustra a continuación:



- 10 La preparación de los compuestos de la presente invención se puede llevar a cabo por rutas sintéticas secuenciales o convergentes. El experto en la técnica reconocerá que, en general, los restos A y B de un compuesto de fórmula (I) están conectados por enlaces amida. Por lo tanto, el experto en la materia puede contemplar fácilmente numerosas rutas y procedimientos para conectar los dos restos en condiciones de reacción estándar de acoplamiento peptídico.

- 15 La frase "condiciones de reacción estándar de acoplamiento peptídico" significa el acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina usando un agente activante de ácido tal como EDCI, dicitohexilcarbodiimida y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio, en un disolvente inerte tal como DCM, en presencia de un catalizador tal como HOBt. El uso de grupos protectores para aminas y ácidos carboxílicos para facilitar la reacción deseada y minimizar las reacciones no deseadas, está bien documentado. Las condiciones necesarias para eliminar grupos protectores que puedan estar presentes, se puede encontrar en Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991.

- 20 Los grupos protectores como Z, Boc y Fmoc se usan ampliamente en la síntesis, y sus condiciones de eliminación son bien conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, la eliminación de los grupos Z se puede lograr por hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un metal noble o su óxido, tal como paladio sobre carbón activado en un disolvente prótico, tal como etanol. En los casos en los que la hidrogenación catalítica está contraindicada por la presencia de otros grupos funcionales potencialmente reactivos, la eliminación de Z también se puede lograr por tratamiento con una disolución de bromuro de hidrógeno en ácido acético, o por tratamiento con una mezcla de TFA y sulfuro de dimetilo. La eliminación de los grupos protectores Boc se lleva a cabo en un disolvente tal como cloruro de metileno, metanol o acetato de etilo con un ácido fuerte, tal como TFA o HCl o cloruro de hidrógeno gaseoso.

- 30 Los restos B y C de un compuesto de fórmula (I) están unidos entre sí por una función urea. Por lo tanto, el experto en la materia puede prever fácilmente numerosas rutas y procedimiento para conectar los dos restos usando diferentes procedimientos conocidos.

- 35 Los compuestos de fórmula (I), cuando existen como una mezcla de diastereoisómeros, se pueden separar en parejas de enantiómeros diastereoisoméricos por cristalización fraccionada en un disolvente adecuado tal como metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. La pareja de enantiómeros así obtenida se puede separar en estereoisómeros individuales por medios convencionales, usando un ácido ópticamente activo como agente de resolución. Alternativamente, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula (I) por síntesis estereoespecífica, usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales adecuados y se ilustran además con los siguientes ejemplos específicos. Además, usando los procedimientos descritos en el presente documento, junto con la experiencia habitual en la técnica, se pueden preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos, no debe considerarse que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además detalles para preparar los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que se

- 5 pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y los procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos, para preparar estos compuestos. En general, los presentes compuestos se aíslan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas previamente. Las bases aminas libres correspondientes a las sales aisladas se pueden generar por neutralización con una base adecuada, tal como hidrógenocarbonato sódico acuoso, carbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico, y extracción de la base libre amina liberada en un disolvente orgánico, seguido de evaporación. La base libre amina aislada de esta forma se puede después convertir en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico seguido de adición del ácido adecuado y posterior evaporación, precipitación o cristalización. Todas las temperaturas están en grados Celsius.
- 10 En los siguientes esquemas, preparaciones y ejemplos, los diferentes símbolos de reactivos y las abreviaturas tienen los siguientes significados:
- | | | |
|----|--------------------------------|---|
| | AcOH | ácido acético |
| | Boc | terc-butoxicarbonilo |
| | Boc ₂ O | dicarbonato de di-terc-butilo |
| 15 | Bz ₂ O ₂ | peróxido de dibenzoilo |
| | DAST | trifluoruro de (dietilamino)azufre |
| | DCM | diclorometano |
| | DEAD | azodicarboxilato de dietilo |
| | DIBAL-H | hidruro de diisobutilaluminio |
| 20 | DIAD | azodicarboxilato de diisopropilo |
| | DIEA | etil-diisopropilamina |
| | DMA | N,N-dimetilacetamida |
| | DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| | DMF | N,N-dimetilformamida |
| 25 | DMS | sulfuro de dimetilo |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | dppf | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno |
| | EDCI | hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida |
| | Et ₂ O | éter dietílico |
| 30 | EtOAc | acetato de etilo |
| | EtOH | etanol |
| | Fmoc | 9-fluorenilmetiloxicarbonilo |
| | Fmoc-OSu | 9-fluorenilmetiloxicarbonil-N-hidroxisuccinimida |
| | HOAt | 1-hidoxi-7-azabenzotriazol |
| 35 | HOBt | hidrato de 1-hidroxibenzotriazol |
| | h | hora(s) |
| | MeCN | acetonitrilo |
| | MeOH | metanol |
| | NBS | N-bromosuccinimida |
| 40 | NMM | N-metilmorfolina |
| | GP | grupo protector |

PPh₃ trifenilfosfina
 TEBAC cloruro de benciltriethylamonio
 TFA ácido trifluoroacético
 THF tetrahidrofurano

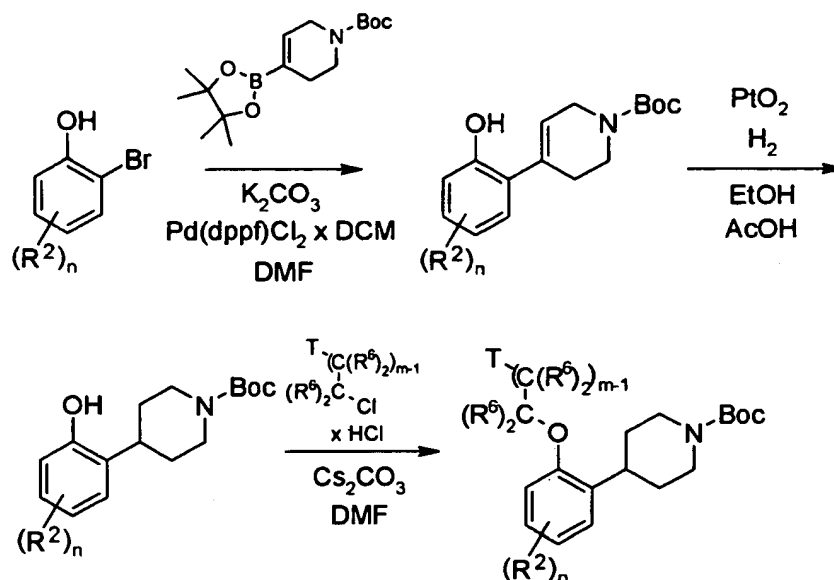
5 TMSCl cloruro de trimetilsililo

Los siguientes derivados de aminoácidos fueron sintetizados habitualmente por PepTech Corporation, 20 Mall Road, Suite 460, Burlington, MA 01803 USA: hidrocioruro del éster de metilo de la D-2-cloro-4-fluorofenilalanina, hidrocioruro del éster de metilo de la D-4-cloro-2-fluorofenilalanina e hidrocioruro del éster de metilo de la D-2,4-difluorofenilalanina.

10 El hidrocioruro de cis-3-azabicyclo[3.1.0]hexano se preparó como se describe en el documento US4,183,857

Esquema de reacción 1:

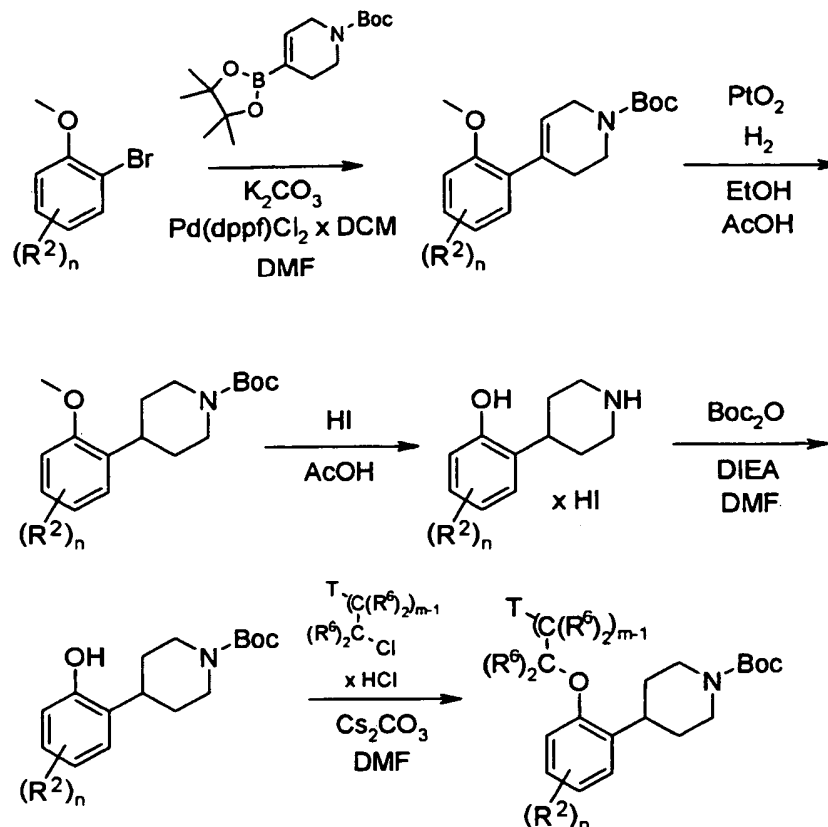
Síntesis de restos A con espaciador éter alquílico ($R^1 = -O(C(R^6)_2)_m-T$)



15 Como se muestra en el esquema de reacción 1, se hacen reaccionar 2-bromofenol opcionalmente sustituido y éster de terc-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (*Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705-3708) en un acoplamiento de Suzuki en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un catalizador tal como aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM, en un disolvente orgánico tal como DMF o tolueno, a una temperatura adecuada. La tetrahidropiridina resultante se puede hidrogenar en presencia de un catalizador, tal como PtO_2 o Pd/C , para dar la piperidina protegida. La piperidina después se hace reaccionar con un cloruro de alquilo o bromuro de alquilo que llevan el grupo terminal T en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 o NaH en un disolvente adecuado tal como DMF para dar el resto A protegido con Boc.

20

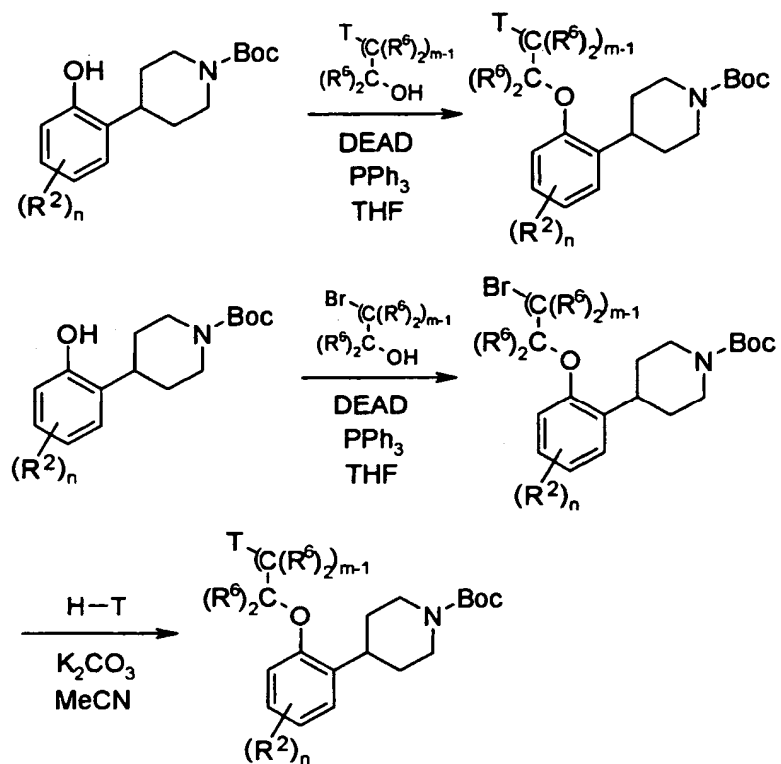
Esquema de reacción 2:

Síntesis alternativa de restos A con espaciador éter alquílico ($R^1 = -O(C(R^6)_2)_m-T$)

La síntesis de los restos A que llevan un espaciador éter alquílico ($R^1 = -O(C(R^6)_2)_m-T$) se puede llevar a cabo alternativamente, partiendo de 2-bromoanisol opcionalmente sustituido (véase el esquema de reacción 2). Un acoplamiento de Suzuki con el éster de terc-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un catalizador tal como aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM, en un disolvente orgánico tal como DMF o tolueno, a una temperatura adecuada, conduce a la correspondiente tetrahidropiridina. La tetrahidropiridina resultante se puede hidrogenar en presencia de un catalizador, tal como PtO_2 o Pd/C , para dar la piperidina protegida. El éter metílico se puede escindir con un reactivo tal como ácido yodhídrico acuoso en ácido acético o yoduro de trimetilsililo en cloroformo, a una temperatura adecuada para conseguir acceder al correspondiente fenol como hidroyoduro. El grupo protector Boc, que se pierde durante este procedimiento, se puede volver a introducir posteriormente usando un reactivo tal como Boc_2O en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF. La piperidina protegida con Boc después se hace reaccionar con un cloruro de alquilo o bromuro de alquilo que llevan el grupo terminal T, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 o NaH en un disolvente adecuado tal como DMF para dar el resto A protegido con Boc.

Esquema de reacción 3:

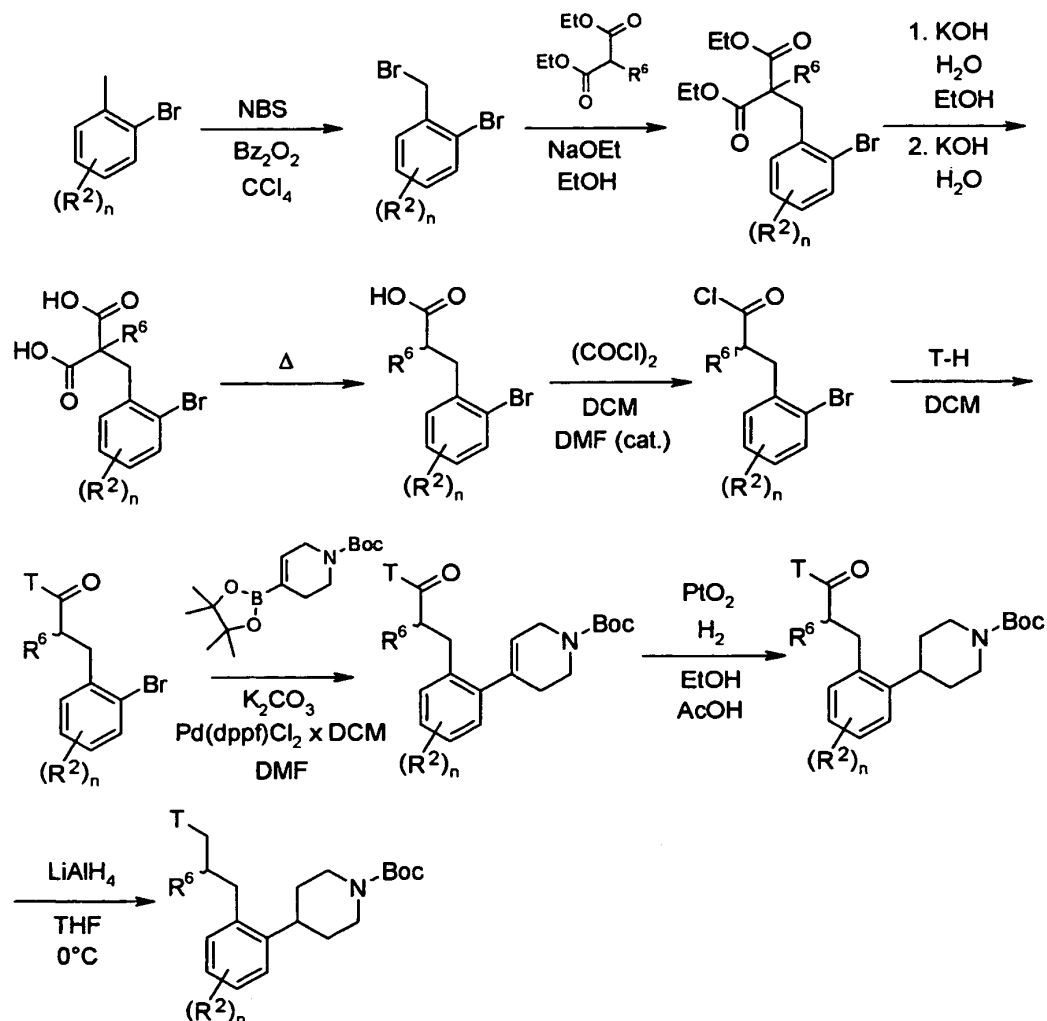
Síntesis de restos A con espaciador éter alquílico ($R^1 = -O(C(R^6)_2)_{m-1}T$) usando condiciones de Mitsunobu



5 Como se muestra en el esquema de reacción 3, el producto intermedio de los esquemas de reacción 1 y 2, la 1-Boc-4-(2-hidroxi-fenil)-piperidina opcionalmente sustituida, también se puede alquilar con un alcohol alquílico con ω -T terminal, en presencia de un reactivo tal como DEAD o DIAD y una fosfina tal como PPh_3 en un disolvente adecuado tal como THF para dar los restos A protegidos con Boc.

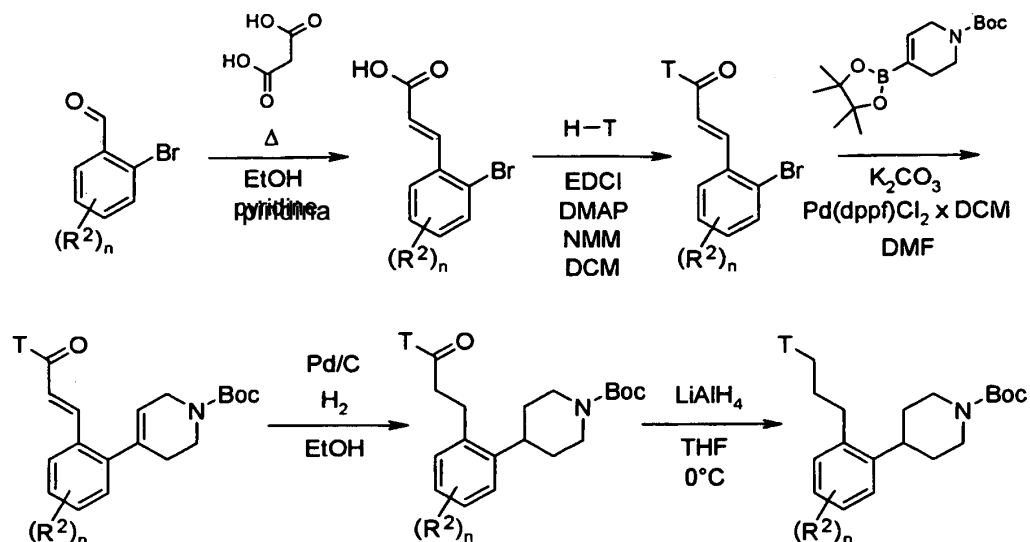
10 Igualmente, se puede hacer reaccionar el mismo producto intermedio con un alcohol ω -bromoalquílico, usando las condiciones de reacción descritas antes, para acceder al correspondiente éter fenólico que posteriormente se puede usar para alquilar el grupo T terminal en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 o NaH, en un disolvente adecuado tal como MeCN, THF o DMF, a una temperatura adecuada, para dar los restos A protegidos con Boc.

Esquema de reacción 4:

Síntesis de restos A con espaciador alquileo ($R^1 = -(C(R^6)_2)_l-T$, $l = 3$)

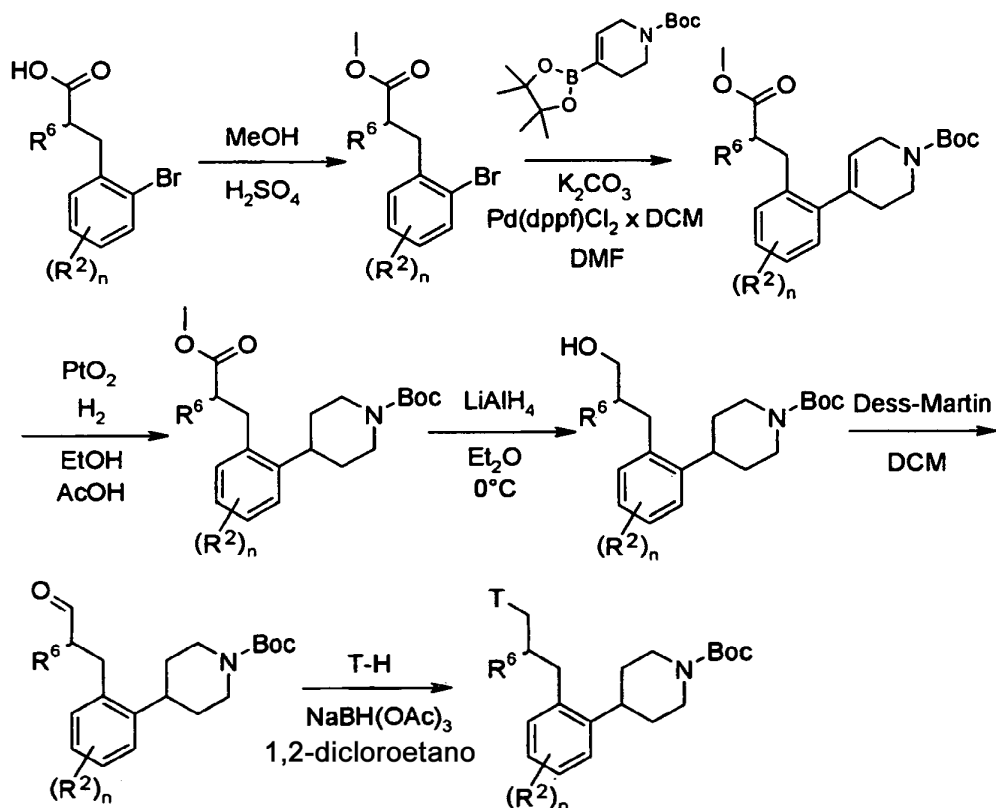
La primera ruta para la síntesis de los restos A que llevan un espaciador alquileo ($R^1 = -(C(R^6)_2)_l-T$) se representa en el esquema de reacción 4. El 2-bromotolueno opcionalmente sustituido se bromo con NBS en presencia de un iniciador de radicales tal como Bz_2O_2 en un disolvente adecuado tal como CCl_4 a una temperatura adecuada para dar el correspondiente bromuro de bencilo. El bromuro de bencilo se hace reaccionar con malonato de dietilo opcionalmente sustituido en presencia de una base tal como etóxido sódico, en un disolvente adecuado tal como etanol. La posterior saponificación con una base tal como KOH en un disolvente adecuado tal como mezcla de agua-etanol, seguida de una segunda etapa de saponificación con una base adecuada tal como KOH en un disolvente tal como agua, conduce al ácido malónico alquilado que se descarboxila a una temperatura adecuada. El producto de esta reacción, el ácido 3-(2-bromofenil)propiónico opcionalmente sustituido, se convierte en el cloruro de ácido, usando un reactivo tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en un disolvente inerte tal como DCM con una cantidad catalítica de DMF, y se hace reaccionar con el grupo terminal T para formar la correspondiente amida. La amida del ácido 3-(2-bromofenil)propiónico opcionalmente sustituido se puede hacer reaccionar con éster de *tert*-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un catalizador tal como aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM, en un disolvente orgánico tal como DMF o tolueno, a una temperatura adecuada para conducir a la correspondiente tetrahidropiridina. La tetrahidropiridina resultante se puede hidrogenar en presencia de un catalizador, tal como PtO_2 o Pd/C, para dar la piperidina protegida. La función amida de la cadena lateral se puede reducir usando un reactivo tal como $LiAlH_4$ o complejo de borano-THF en un disolvente inerte adecuado tal como éter dietílico o THF a una temperatura adecuada para dar el resto A protegido con Boc.

Esquema de reacción 5:

Ruta alternativa para la síntesis de restos A con espaciador alquileo ($R^1 = -(CH_2)_l-T$, $l = 3$)

- 5 Un procedimiento alternativo para la síntesis de los restos A que llevan un espaciador alquileo ($R^1 = -(CH_2)_l-T$) empieza con 2-bromobenzaldehído opcionalmente sustituido (véase el esquema de reacción 5). La reacción con ácido malónico en un disolvente adecuado tal como etanol, en presencia de una base tal como piridina, a una temperatura adecuada, conduce al correspondiente ácido 2'-bromocinámico. Dicho ácido se activa con un reactivo tal como EDCI en presencia de un catalizador tal como DMAP y una base tal como NMM en DCM, y se hace reaccionar con el grupo terminal T para formar la correspondiente amida. La amida del ácido 2'-bromocinámico
- 10 opcionalmente sustituida se puede hacer reaccionar con éster de terc-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un catalizador tal como aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM, en un disolvente orgánico tal como DMF o tolueno, a una temperatura adecuada para conducir a la correspondiente tetrahidropiridina. La tetrahidropiridina resultante y el doble enlace de la amida del ácido cinámico se pueden hidrogenar en presencia de un catalizador, tal como PtO_2 o Pd/C, para dar la piperidina protegida. La función amida de la cadena lateral se puede reducir usando un reactivo tal como $LiAlH_4$ o complejo de borano-THF en un disolvente inerte adecuado tal como éter dietílico o THF a una temperatura adecuada para dar el resto A protegido con Boc.
- 15

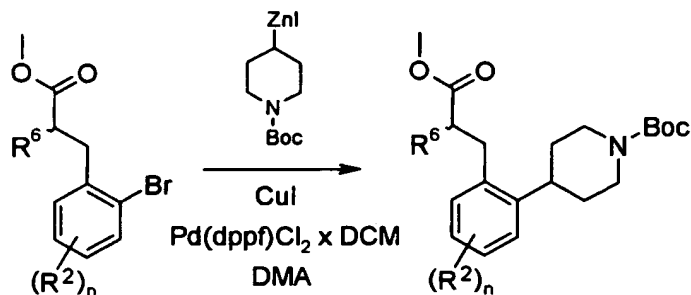
Esquema de reacción 6:

Ruta alternativa para la síntesis de restos A con espaciador alquileno ($R^1 = -(C(R^6)_2)_l-T$, $l = 3$)

- 5 Como se muestra en el esquema 6, el ácido 3-(2-bromofenil)propiónico opcionalmente sustituido, se hace reaccionar con metanol en presencia de un catalizador tal como ácido sulfúrico para formar el correspondiente éster de metilo. El éster del ácido 3-(2-bromofenil)propiónico opcionalmente sustituido se puede hacer reaccionar con éster de terc-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un catalizador tal como aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM, en un disolvente orgánico tal como DMF o tolueno, a una temperatura adecuada para conducir a la correspondiente tetrahidropiridina. La tetrahidropiridina resultante se puede hidrogenar en presencia de un catalizador, tal como PtO_2 o Pd/C , para dar la piperidina protegida. La función éster de la cadena lateral se puede reducir usando un reactivo tal como $LiAlH_4$ o complejo de borano-THF en un disolvente inerte adecuado tal como éter dietílico o THF a una temperatura adecuada para dar el alcohol correspondiente que posteriormente se puede oxidar usando un reactivo tal como periodinano de Dess-Martin en un disolvente adecuado tal como DCM, o usando complejo de trióxido de azufre-piridina con una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como DCM. El 3-(2-bromofenil)propionil-aldehído opcionalmente sustituido se hace reaccionar con el grupo terminal T en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano, para formar el correspondiente resto A protegido con Boc.
- 10
- 15

Esquema de reacción 7:

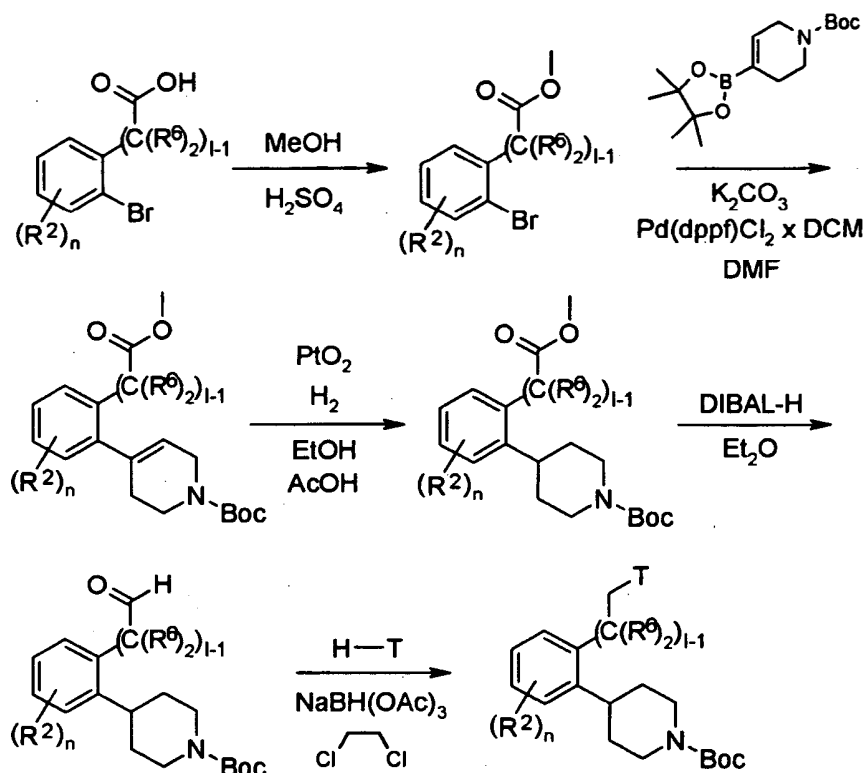
Síntesis de restos A con espaciador alquileo ($R^1 = -(C(R^6)_2)_l-T$, $l = 3$) usando una reacción de acoplamiento de Negishi



5 Como se muestra en el esquema de reacción 7, el producto intermedio del esquema de reacción 6, el éster del ácido 3-(2-bromofenil)propiónico opcionalmente sustituido también se puede someter a un acoplamiento de Negishi con (1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (*J. Org. Chem.* 2004, 69, 5120-5123) en presencia de yoduro de cobre (I) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio(II) y DCM en un disolvente inerte tal como DMA para dar la fenilpiperidina resultante que se puede procesar más como se muestra en el esquema de reacción 6.

10 Esquema de reacción 8:

Ruta alternativa para la síntesis de restos A con espaciador alquileo ($R^1 = -(C(R^6)_2)_l-T$, $l = 3$)

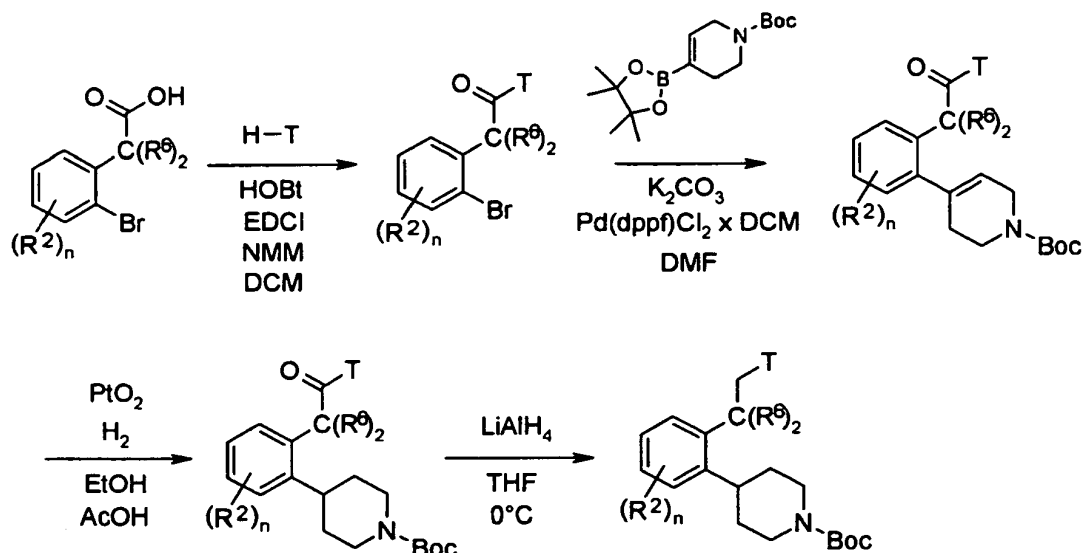


15 Como se muestra en el esquema de reacción 8, el ácido 3-(2-bromofenil)propiónico o ácido 2-(2-bromofenil)acético opcionalmente sustituido se transforma en el correspondiente éster de metilo usando un catalizador tal como ácido sulfúrico. El éster se puede hacer reaccionar con éster de terc-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un catalizador tal como aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM, en un disolvente orgánico tal como DMF o tolueno, a una temperatura adecuada para conducir a la correspondiente tetrahidropiridina.

5 La tetrahidropiridina resultante se puede hidrogenar en presencia de un catalizador, tal como PtO_2 o Pd/C , para dar la piperidina protegida. La función éster después se puede reducir al correspondiente aldehído con DIBAL-H en un disolvente adecuado tal como Et_2O o THF a una temperatura adecuada. La aminación reductora del aldehído con una amina T-H en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano conduce al resto A protegido con Boc.

Esquema de reacción 9:

Síntesis de restos A con espaciador alquilenos ($\text{R}^1 = -(\text{C}(\text{R}^6)_2)_n\text{-T}$, $n = 2$)

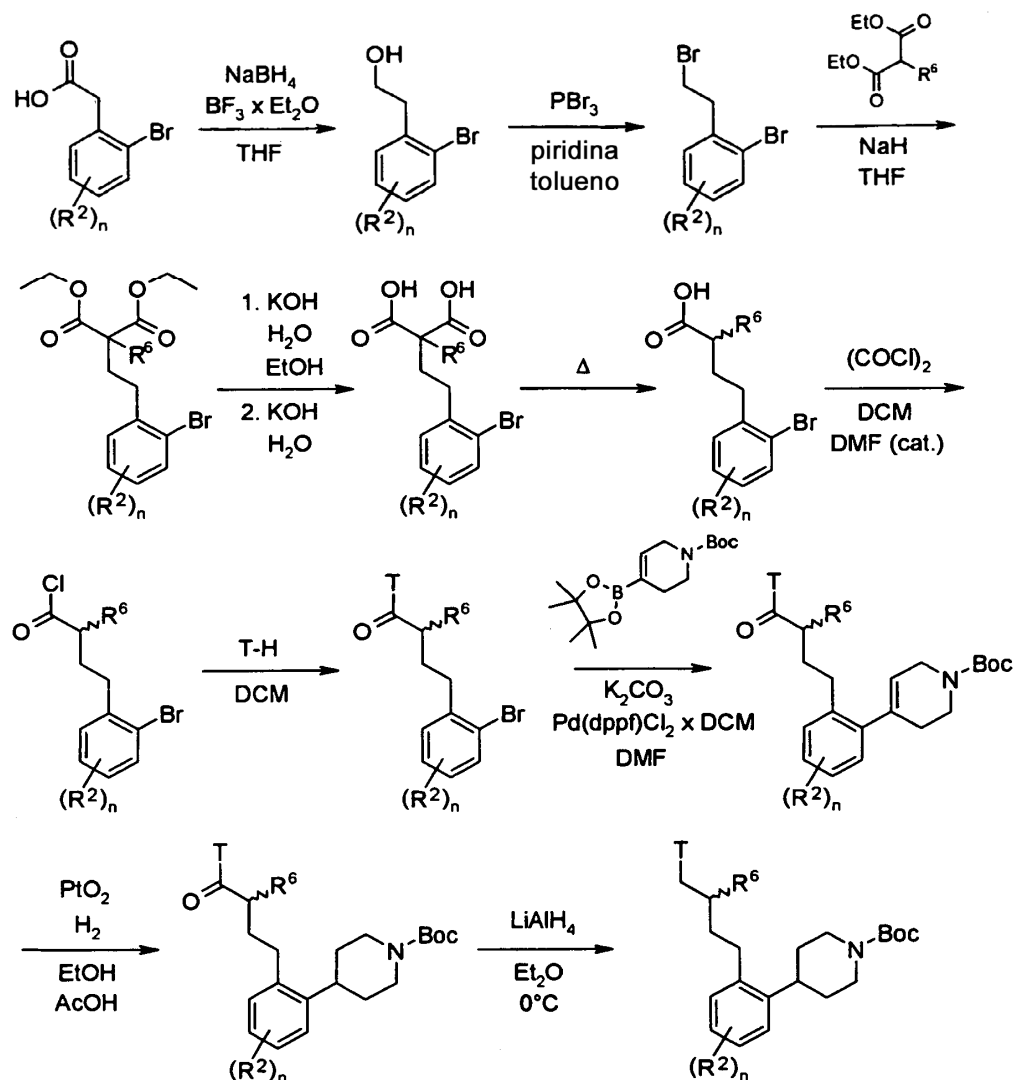


10 La síntesis de los restos A con espaciador alquilenos ($\text{R}^1 = -(\text{C}(\text{R}^6)_2)_n\text{-T}$) también se puede llevar a cabo como se describe en el esquema de reacción 9. El ácido 2'-bromofenilacético opcionalmente sustituido se activa con un reactivo tal como EDCI en presencia de un catalizador tal como DMAP y una base tal como NMM en DCM, y se hace reaccionar con el grupo terminal T para formar la correspondiente amida. La amida del ácido 2'-bromofenilacético

15 opcionalmente sustituida se puede hacer reaccionar con el éster de terc-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un catalizador tal como aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM, en un disolvente orgánico tal como DMF o tolueno, a una temperatura adecuada para conducir a la correspondiente tetrahidropiridina. La tetrahidropiridina resultante se puede hidrogenar en presencia de un catalizador, tal como PtO_2 o Pd/C , para dar la piperidina protegida. La función amida de la cadena lateral se puede reducir usando un reactivo tal como LiAlH_4 o complejo de borano-THF en un disolvente inerte adecuado tal como éter dietílico o THF a una temperatura adecuada

20 para dar el resto A protegido con Boc.

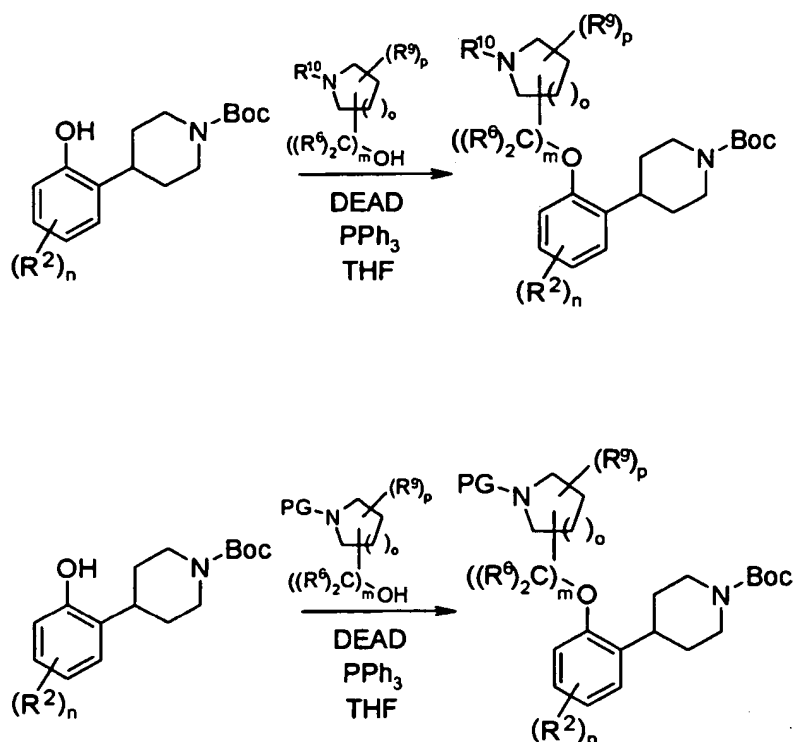
Esquema de reacción 10:

Síntesis de restos A con espaciador alquileo ($R^1 = -(C(R^6)_2)_l-T$, $l = 4$)

Una ruta para la síntesis de los restos A que llevan espaciador alquileo C_4 ($R^1 = -(C(R^6)_2)_l-T$, $l = 4$) se representa en el esquema de reacción 10. El ácido 2'-bromofenilacético opcionalmente sustituido se reduce con borohidruro sódico en presencia de un reactivo tal como dietileterato de trifluoruro de boro en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada para dar el correspondiente alcohol feniletílico. La reacción del alcohol con un reactivo de bromación tal como tribromuro de fósforo en presencia de una base tal como piridina en un disolvente adecuado como tolueno, a una temperatura adecuada, conduce al bromuro de feniletilo. El bromuro de feniletilo se hace reaccionar con malonato de dietilo opcionalmente sustituido en presencia de una base tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como THF. La posterior saponificación con una base tal como KOH en un disolvente adecuado tal como mezcla de agua-etanol, seguida de una segunda etapa de saponificación con una base adecuada tal como KOH en un disolvente tal como agua, conduce al ácido malónico alquilado que se descarboxila a una temperatura adecuada. El producto de esta reacción, el ácido 3-(2-bromofenil)butanoico opcionalmente sustituido, se convierte en el cloruro de ácido, usando un reactivo tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en un disolvente inerte tal como DCM con una cantidad catalítica de DMF, y se hace reaccionar con el grupo terminal T para formar la correspondiente amida. La amida del ácido 3-(2-bromofenil)butanoico opcionalmente sustituida se puede hacer reaccionar con el éster de terc-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un catalizador tal como aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM, en un disolvente orgánico tal como DMF o tolueno, a una temperatura adecuada para conducir a la correspondiente tetrahidropiridina. La tetrahidropiridina resultante se puede hidrogenar en presencia de un catalizador, tal como PtO_2 o Pd/C, para dar la piperidina protegida. La función amida de la cadena lateral se puede reducir usando un reactivo tal como $LiAlH_4$ o complejo de borano-THF en un disolvente inerte adecuado tal como éter dietílico o THF a una temperatura adecuada para dar el resto A protegido con Boc.

Esquema de reacción 11

Síntesis de un resto A que contiene aminas cíclicas

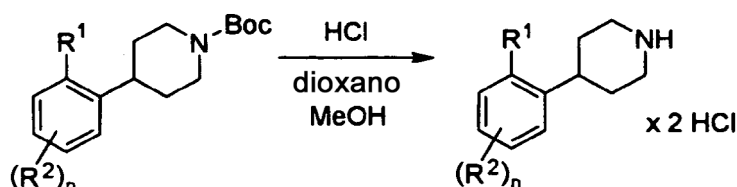


5 Como se muestra en el esquema de reacción 11, el producto intermedio de los esquemas de reacción 1 y 2, la 1-Boc-4-(2-hidroxifenil)piperidina opcionalmente sustituida, también se puede alquilar con un alcohol que contiene un resto de amina terciaria cíclica, en presencia de un reactivo tal como DEAD o DIAD y una fosfina tal como PPh₃ en un disolvente adecuado tal como THF, para dar los restos A protegidos con Boc.

10 Igualmente se puede introducir un alcohol que contiene un resto de amina secundaria cíclica protegida como unidad estructural usando las condiciones descritas antes. El grupo protector debe ser ortogonal al grupo protector Boc usado para la protección de la piperidina. Después del acoplamiento del resto A con el resto B-C, este grupo protector se puede eliminar usando procedimientos estándar.

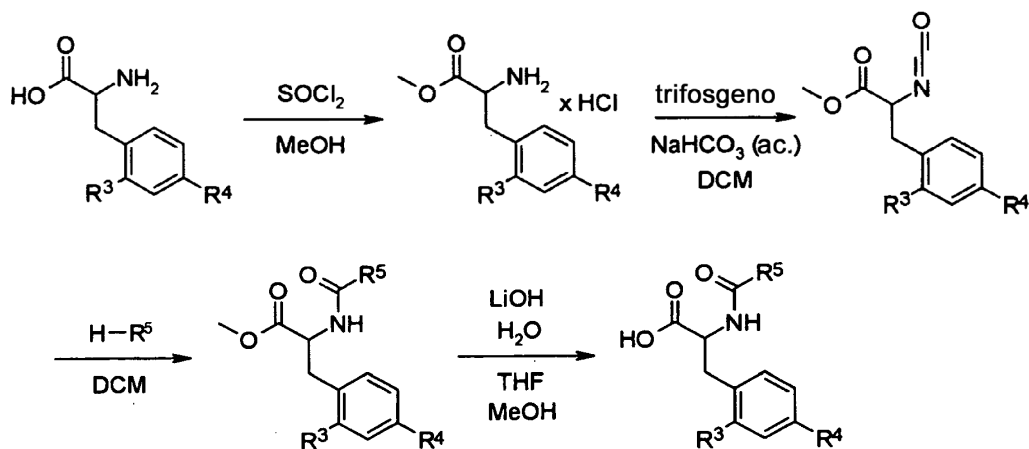
Esquema de reacción 12

Desprotección del resto A

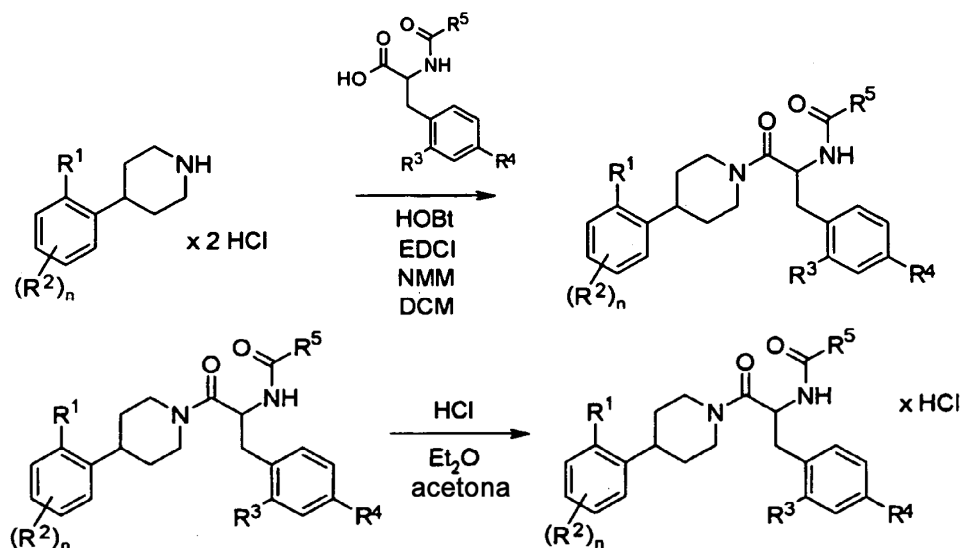


15

En general, el material de partida de la fenilpiperidina protegida con Boc (resto A) se puede desproteger en presencia de TFA/CH₂Cl₂, HCl/EtOAc, HCl/dioxano o HCl en MeOH/dioxano con o sin un depurador de cationes, tal como sulfuro de dimetilo (DMS) antes de someterlo al procedimiento de acoplamiento. Se puede convertir en la base libre antes de someterla al procedimiento de acoplamiento o en algunos casos se puede usar como sal.

Esquema de reacción 13:**Formación del resto B-C**

5 Los restos B-C se pueden sintetizar como se muestra en el esquema de reacción 13. La fenilalanina
 opcionalmente sustituida se puede convertir en el correspondiente hidrocloreto del éster de metilo usando un
 reactivo activante tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en metanol. El hidrocloreto del éster de metilo del
 aminoácido se puede hacer reaccionar con un reactivo tal como trifosgeno en presencia de una base tal como
 NaHCO₃ (ac.) en un disolvente adecuado tal como DCM para dar el isocianato que posteriormente se puede hacer
 reaccionar con una amina R⁵-H en un disolvente tal como DCM. La función éster se puede hidrolizar con una base
 tal como LiOH en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes tal como agua/THF/metanol, para acceder al
 resto B-C.

Esquema de reacción 14:**Acoplamiento del resto A con el resto B-C y formación de sal**

15 Como se muestra en el esquema de reacción 14, los restos A se pueden acoplar con los restos B-C en
 presencia de EDCI/HOBt, una base tal como N-metilmorfolina (NMM) y un disolvente tal como diclorometano (DCM).
 Se puede usar un disolvente adecuado, tal como DCM, DMF, THF o una mezcla de los disolventes anteriores,
 para el procedimiento de acoplamiento. La base adecuada incluye trietilamina (TEA), diisopropilamina (DIEA),
 N-metilmorfolina (NMM), colidina o 2,6-lutidina. Puede no ser necesaria una base cuando se usa EDCI/HOBt.

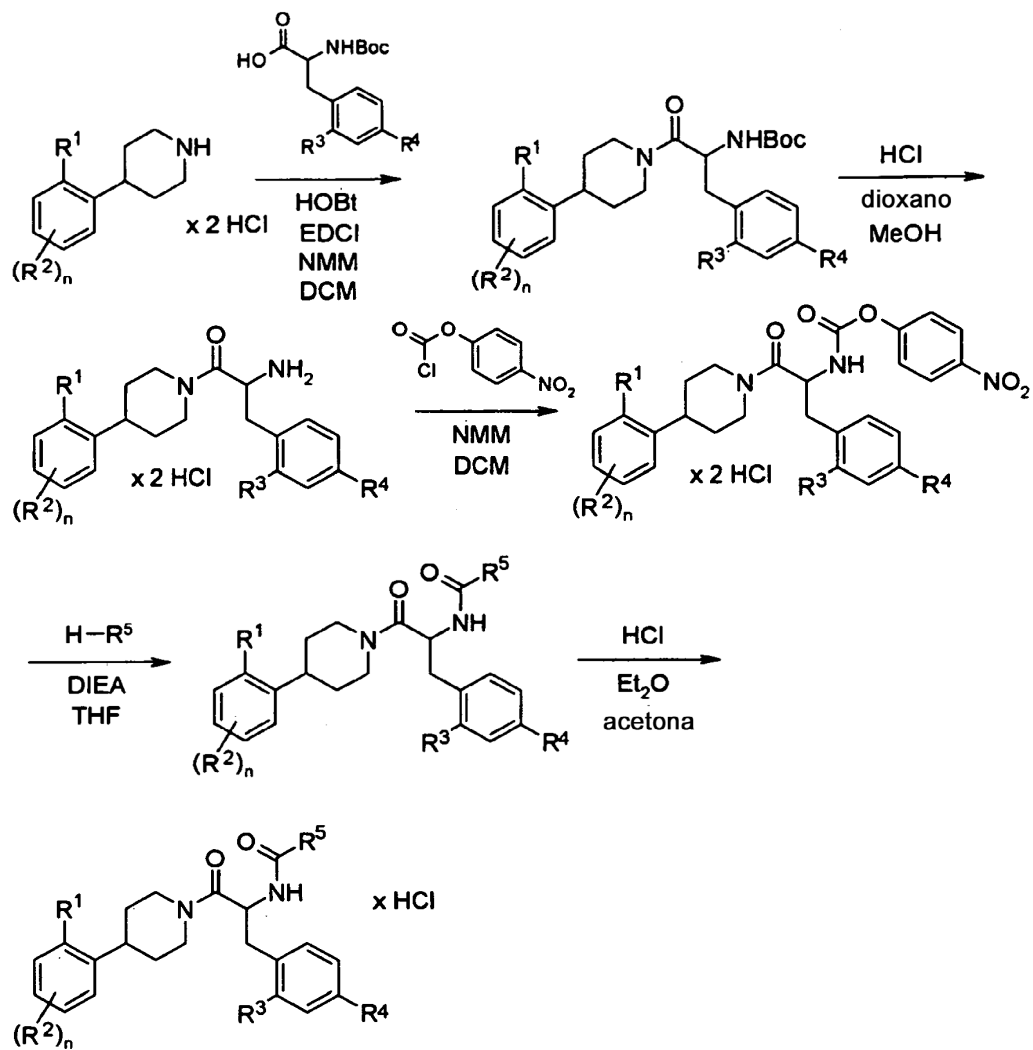
20 En general, tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se puede diluir con un disolvente orgánico
 adecuado, tal como EtOAc, DCM o Et₂O, el cual después se lava con disoluciones acuosas, tales como agua,
 HCl, NaHSO₄, bicarbonato, NaH₂PO₄, tampón fosfato (pH 7), salmuera o cualquier combinación de los mismos.
 La mezcla de reacción se puede concentrar y después repartir entre un disolvente orgánico adecuado y una disolución

acuosa. La mezcla de reacción se puede concentrar y someter a cromatografía sin tratamiento acuoso.

El producto se puede transferir a una sal farmacéuticamente aceptable tal como un hidrocloruro, usando HCl en un disolvente o mezcla de disolventes tales como éter dietílico/acetona.

Esquema de reacción 15:

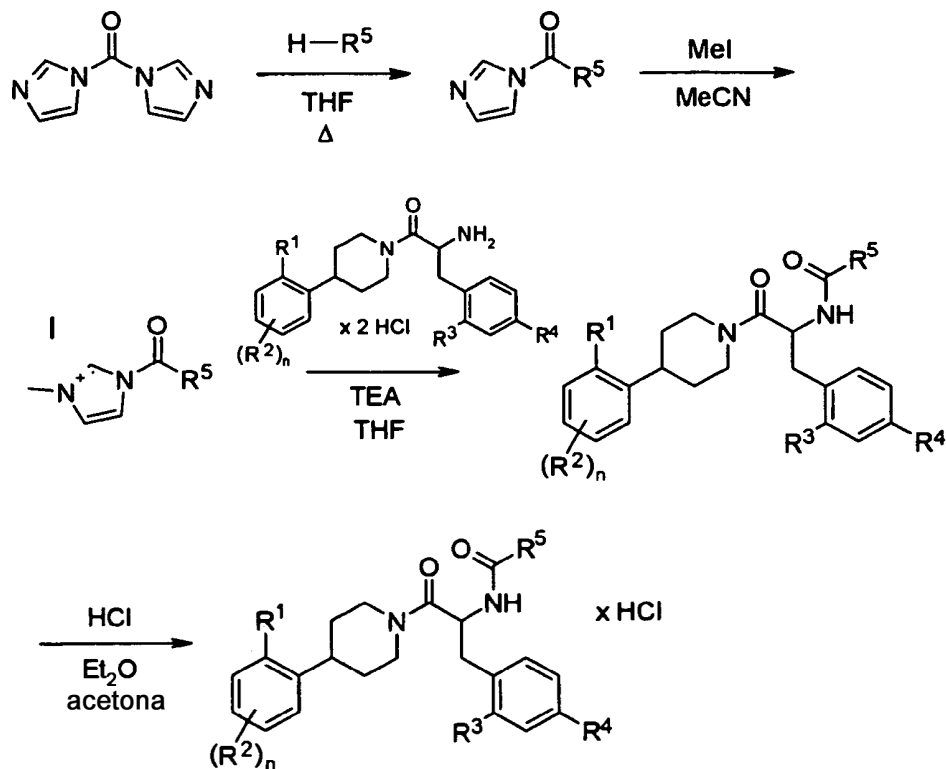
5 Formación de urea vía el formiato de nitrofenilo intermedio



Los 3 restos también se pueden combinar por etapas, como se muestra en el esquema de reacción 15. Un resto A adecuado se acopla con un resto B protegido con Boc, en presencia de EDCI/HOBt, una base tal como N-metilmorfolina (NMM) y un disolvente tal como diclorometano (DCM) seguido de desprotección de Boc con ayuda de cloruro de hidrógeno en una mezcla de dioxano y metanol. El producto se puede hacer reaccionar con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base tal como NMM en un disolvente adecuado tal como DCM, para dar el carbamato de 4-nitrofenilo que posteriormente se puede tratar con una amina $H-R^5$ en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente adecuado tal como THF para acceder al compuesto objetivo. El producto final se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito antes.

Esquema de reacción 16

Formación de urea usando yoduro de 1-metil-3-(amino-1-carbonil)-3H-imidazol-1-io como reactivo



5 Como se muestra en el esquema de reacción 16, se puede hacer reaccionar 1,1'-carbonildiimidazol con una amina en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura adecuada. El producto de esta reacción después se hace reaccionar con yoduro de metilo en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, para dar el yoduro de 1-metil-3-(amino-1-carbonil)-3H-1-imidazolio. Esta especie activada se hace reaccionar con un resto A-B desprotegido en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como THF, para dar el producto final. El producto final se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito antes.

CL-EM analítico

10 Los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) se analizaron por CL-EM. Las condiciones usadas en el análisis se resumen a continuación.

Resumen de las condiciones analíticas

Bomba LC10Advp (Shimadzu) con detector de matriz de diodos UV/Vis SPD-M10Avp y detector de EM QP2010 en modo ESI+ con detección UV a 214, 254 y 275 nm,

15 Columna: Waters XTerra MS C18, 3,5 μ m, 2,1*100 mm,

Gradiente lineal con acetonitrilo en agua (HCOOH al 0,1%) Caudal de 0,4 ml/min;

Fase móvil A: agua (HCOOH al 0,1%)

Fase móvil B: acetonitrilo (HCOOH al 0,1%)

Gradiente A:

20 Gradiente lineal de acetonitrilo en agua de 1% a 95% (HCOOH al 0,1%)

0,00 min 1% de B

10,00 min 95% de B

10,10 min 99% de B

11,40 min 99% de B

11,50 min 1% de B

13,00 min parada de la bomba

Gradiente B:

5 Gradiente lineal de acetonitrilo en agua de 1% a 95% (HCOOH al 0,1%)

0,00 min 1% de B

5,00 min 95% de B

5,10 min 99% de B

6,40 min 99% de B

10 6,50 min 1% de B

8,00 min parada de la bomba

Gradiente C:

Gradiente lineal de acetonitrilo en agua de 5% a 95% (HCOOH al 0,1%)

0,00 min 5% de B

15 10,00 min 95% de B

10,10 min 99% de B

11,40 min 99% de B

11,50 min 1% de B

13,00 min parada de la bomba

20 **Gradiente D:**

Gradiente lineal de acetonitrilo en agua de 5% a 95% (HCOOH al 0,1%)

0,00 min 5% de B

5,00 min 95% de B

5,10 min 99% de B

25 6,40 min 99% de B

6,50 min 1% de B

8,00 min parada de la bomba

Gradiente E:

Gradiente lineal de acetonitrilo en agua de 10% a 60% (HCOOH al 0,1%)

30 0,00 min 10% de B

10,00 min 60% de B

10,10 min 99% de B

11,40 min 99% de B

11,50 min 1% de B

35 13,00 min parada de la bomba

Gradiente F:

Gradiente lineal de acetonitrilo en agua de 1% a 30% (HCOOH al 0,1%)

- 0,00 min 1% de B
- 10,00 min 30% de B
- 10,10 min 99% de B
- 5 11,40 min 99% de B
- 11,50 min 1% de B
- 13,00 min parada de la bomba

Gradiente G:

Gradiente lineal de acetonitrilo en agua de 1% a 70% (HCOOH al 0,1%)

- 10 0,00 min 1% de B
- 10,00 min 70% de B
- 10,10 min 99% de B
- 11,40 min 99% de B
- 11,50 min 1% de B
- 15 13,00 min parada de la bomba

Gradiente H:

Gradiente lineal de acetonitrilo en agua de 1% a 60% (HCOOH al 0,1%)

- 0,00 min 1% de B
- 10,00 min 60% de B
- 20 10,10 min 99% de B
- 11,40 min 99% de B
- 11,50 min 1% de B
- 13,00 min parada de la bomba

- 25 Las siguientes tablas describen ejemplos detallados de la invención que se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción 1 a 16. Sin embargo, no debe considerarse que estos ejemplos limiten el alcance de la invención de ninguna forma.

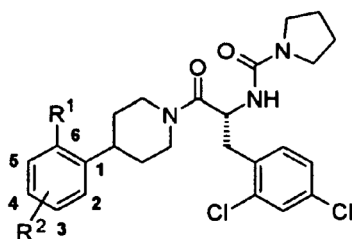
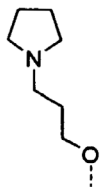
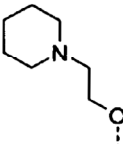
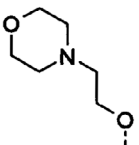
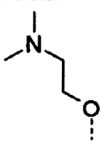
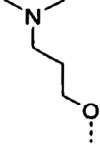
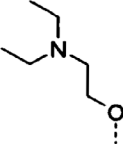
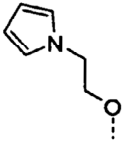
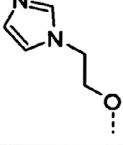
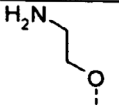
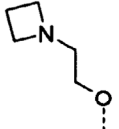
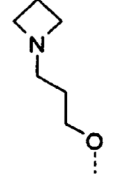
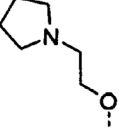
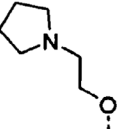
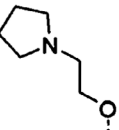
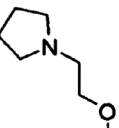
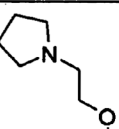
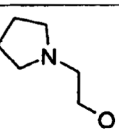
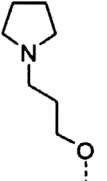
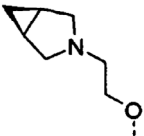
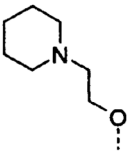
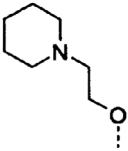
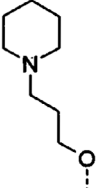
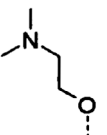
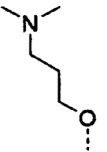
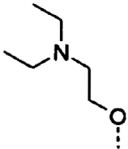


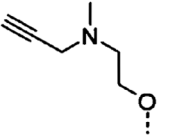
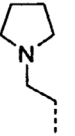
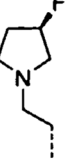
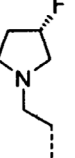
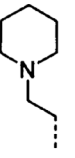
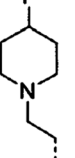
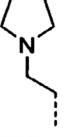
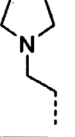
Tabla 1:

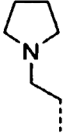
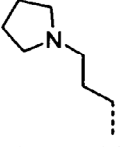
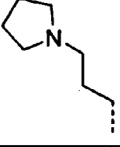
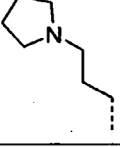
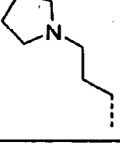
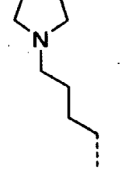
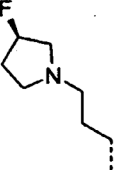
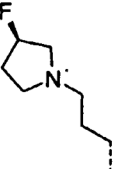
Nº.	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
1	HCl		H	4,92	A	573,57	575
2	HCl		H	4,91	A	587,60	587
3	HCl		H	4,94	A	605,59	605
4	HCl		H	4,94	A	605,59	605
5	HCl		H	5,55	A	623,58	624

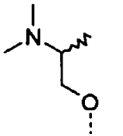
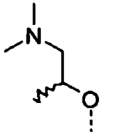
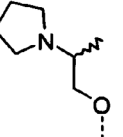
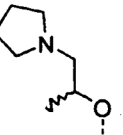
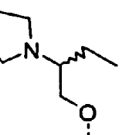
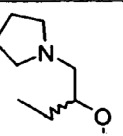
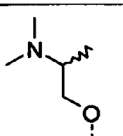
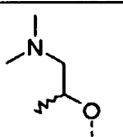
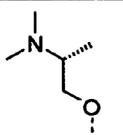
6	HCl		H	5,15	A	601,63	601
7	HCl		H	4,77	C	601,63	601
8	HCl		H	4,69	C	603,60	603
9	HCl		H	4,55	C	561,56	561
10	HCl		H	4,71	C	575,59	575
11	HCl		H	4,81	C	589,61	591
12	-		H	8,32	A	583,57	583
13	HCl		H	4,74	C	584,55	584

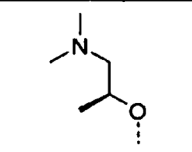
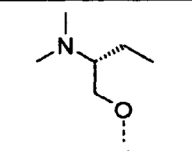
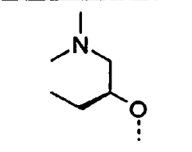
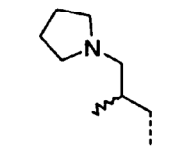
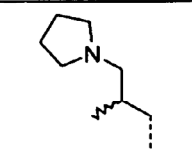
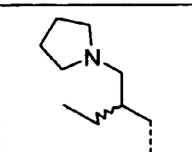
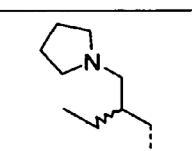
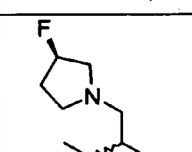
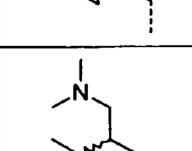
14	HCl		4-Cl	4,73	C	567,94	567
15	ácido cítrico		4-Cl	5,04	C	608,02	609
16	ácido cítrico		4-Cl	5,21	C	622,03	621
17	HCl		3-F	4,76	C	605,59	605
18	HCl		3-Cl	5,18	C	622,04	621
19	HCl		4-F	4,94	C	605,59	605
20	HCl		4-Cl	5,23	C	622,04	621
21	HCl		4-Me	5,56	C	601,62	601
22	HCl		3-F 4-F	5,27	A	623,58	622

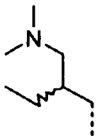
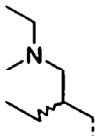
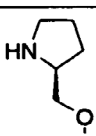
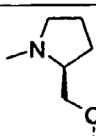
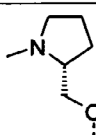
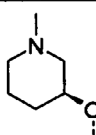
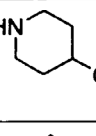
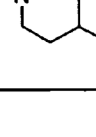
23	HCl		4-Cl	5,31	C	636,07	635
24	ácido cítrico		4-Cl	5,41	A	634,04	633
25	HCl		4-Cl	5,40	A	636,07	635
26	HCl		3-F 4-F	5,36	A	637,61	637
27	HCl		4-Cl	5,49	C	650,10	649
28	HCl		4-Cl	5,23	A	596,00	595
29	HCl		4-Cl	5,24	C	610,03	609
30	HCl		4-Cl	5,33	A	624,05	623

31	HCl		4-Cl	5,19	C	620,02	619
32	HCl		H	4,99	A	571,60	571
33	HCl		H	4,98	A	589,59	589
34	HCl		H	4,95	A	589,59	589
35	HCl		H	5,06	A	585,63	585
36	HCl		H	5,06	A	603,62	603
37	HCl		3-F	5,04	A	589,59	589
38	HCl		4-F	5,00	A	589,59	589

39	HCl		4-Cl	5,26	A	606,04	605
40	HCl		H	5,17	A	585,63	585
41	HCl		4-F	5,29	A	603,62	603
42	HCl		4-Cl	5,39	A	620,07	619
43	HCl		3-F 4-F	3,12	D	621,60	621
44	HCl		4-Cl	5,58	A	634,10	633
45	HCOOH		4-Cl	3,28	D	638,06	637
46	HCOOH		4-F	3,10	D	621,60	621

47	HCl		H	5,05	A	575,58	575
48	-		H	5,11	A	575,58	575
49	HCl		4-Cl	5,34	C	636,06	635
50	HCl		4-Cl	5,35	C	636,06	635
51	HCl		4-Cl	5,33	C	650,09	649
52	HCl		4-Cl	5,34	C	650,09	649
53	HCl		4-Cl	5,02	C	610,02	609
54	HCl		4-Cl	4,99	C	610,02	609
55	HCOOH		4-Cl	3,26	D	610,02	609

56	HCOOH		4-Cl	3,07	D	610,02	609
57	HCl		4-Cl	5,30	C	624,05	623
58	HCl		4-Cl	5,36	C	624,05	623
59	HCl		4-Cl	5,53	A	634,10	633
60	HCl		4-F	5,47	A	617,64	617
61	HCl		4-Cl	5,63	A	648,12	647
62	HCOOH		4-F	3,26	D	631,67	631
63	HCl		4-Cl	5,69	D	666,11	666
64	HCOOH		4-Cl	5,50	D	622,08	621

65	HCOOH		4-F	3,21	D	605,63	605
66	HCOOH		4-F	3,25	D	619,66	619
67	HCl		4-Cl	4,99	C	608,01	607
68	HCl		4-Cl	5,01	C	622,03	621
69	HCl		4-Cl	5,24	C	622,03	621
70	HCl		4-Cl	5,27	C	622,03	621
71	HCl		4-Cl	5,01	C	608,01	607
72	HCl		4-Cl	5,01	C	622,03	621

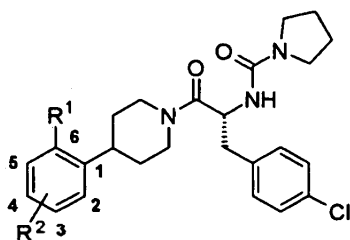


Tabla 2:

Nº.	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
73	HCl		H	4,50	C	553,15	553
74	HCl		4-Cl	5,07	A	587,59	587
75	HCOOH		4-Cl	4,51	A	585,62	585
76	HCl		4-Cl	5,04	C	589,60	589
77	HCl		4-Cl	5,40	A	613,68	613
78	HCl		4-Cl	5,20	D	587,64	587

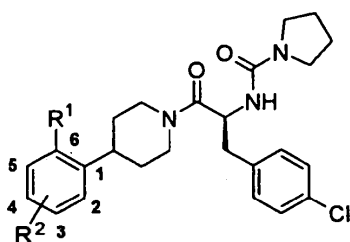


Tabla 3:

Nº.	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
79	HCl		4-Cl	5,00	C	589,60	589

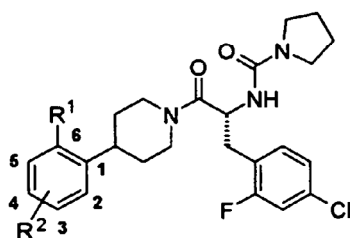
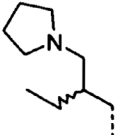


Tabla 4:

Nº.	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
80	HCl		4-Cl	4,93	C	605,59	605
81	HCOOH		H	5,10	D	597,22	597

82	HCl		4-Cl	5,36	D	631,67	631
----	-----	---	------	------	---	--------	-----

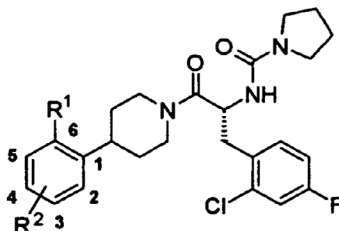
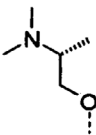
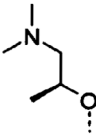


Tabla 5:

Nº.	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
83	HCOOH		4-Cl	3,07	D	593,57	593
84	HCOOH		4-Cl	3,08	D	593,57	593

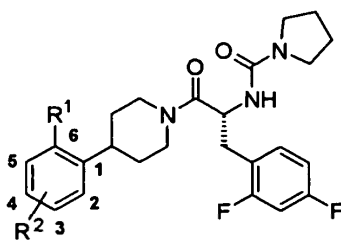


Tabla 6:

Nº.	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
85	HCl		4-Cl	5,46	C	589,13	589
86	ácido cítrico		4-Cl	5,15	C	617,18	617
87	ácido cítrico		4-Cl	4,96	C	617,18	617
88	HCl		4-Cl	4,70	C	591,14	591

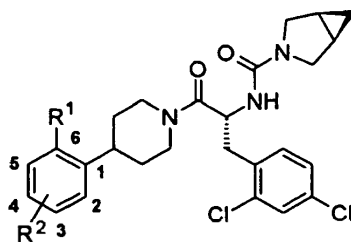


Tabla 7:

Nº.	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
89	ácido cítrico		4-Cl	5,99	C	634,04	633
90	HCl		4-Cl	6,29	A	632,08	631
91	HCl		4-F	6,10	A	615,62	615
92	HCl		4-F	6,19	A	629,65	629

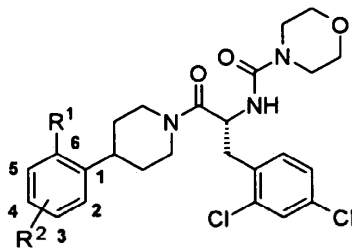


Tabla 8:

Nº.	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
93	HCl		H	4,42	C	603,60	603
94	HCl		4-Cl	5,84	A	638,03	637
95	-		H	4,84	A	601,63	601
96	HCl		4-F	5,04	A	619,61	619
97	HCOOH		4-Cl	4,68	A	636,07	635
98	HCOOH		4-F	5,55	A	637,60	637

99	HCOOH		4-F	5,65	A	633,64	633
100	HCOOH		4-F	5,64	A	651,63	651
101	HCOOH		4-F	5,45	A	635,61	635
102	HCl		4-Cl	5,42	A	664,12	663

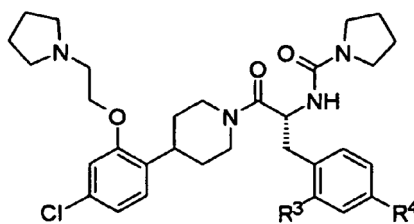


Tabla 9:

N°.	sal	R ³	R ⁴	HPLC		EM	
				t _r (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
103	HCl	H	F	4,90	A	571,13	571
104	HCl	Me	Cl	3,12	D	601,62	601

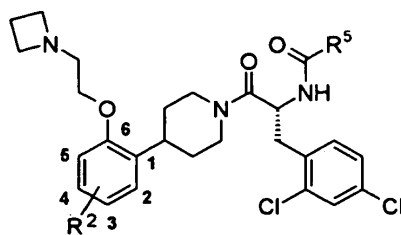


Tabla 10:

Nº.	sal	R ²	R ⁵	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
105	HCl	H		4,82	A	559,54	560
106	HCl	H		5,18	A	587,60	588

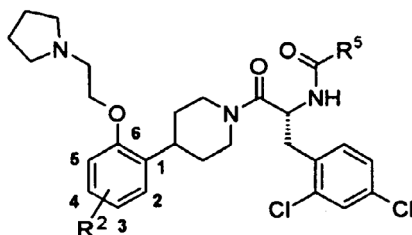
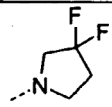
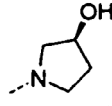
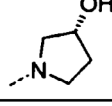
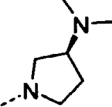
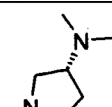
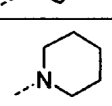
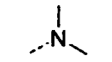
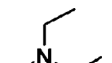
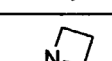
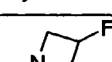
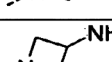
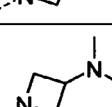
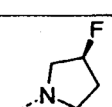
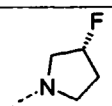












Tabla 11:

Nº.	sal	R ²	R ⁵	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
107	HCl	H		4,52	C	573,57	573
108	HCl	H		4,64	C	605,59	605
109	HCl	H		4,63	C	605,59	605

110	HCl	H		4,88	C	623,58	623
111	HCl	H		4,22	C	603,60	603
112	HCl	H		4,22	C	603,60	603
113	2 x HCl	H		3,55	C	630,67	630
114	2 x HCl	H		3,54	C	630,67	630
115	HCl	H		4,98	C	601,63	601
116	HCl	H		4,48	C	561,56	561
117	HCl	H		4,91	C	589,61	589
118	-	4-Cl		5,15	A	608,02	608
119	ácido cítrico	4-Cl		5,14	A	626,00	625
120		4-Cl		3,56	C	623,02	622
121	2 x HCOOH	4-Cl		4,25	C	651,08	650
122	ácido cítrico	4-Cl		5,28	A	640,02	639
123	ácido cítrico	4-Cl		6,06	A	640,02	639

124	HCl	4-Cl		5,67	C	636,06	635
125	HCl	4-Cl		5,84	C	650,09	649
126	ácido cítrico	4-Cl		4,69	C	637,05	636
127	ácido cítrico	4-Cl		4,72	C	637,05	636
128	2 x HCOOH	4-Cl		4,25	A	665,10	664
129	2 x HCOOH	4-Cl		4,23	A	665,10	664
130	HCl	4-Cl		5,52	A	636,07	635
131	HCl	4-Cl		5,01	C	652,06	651
132	ácido cítrico	4-Cl		6,04	A	620,02	619
133	2 x HCl	4-Cl		4,40	A	653,09	652

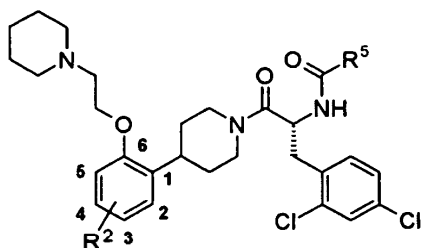


Tabla 12:

Nº.	sal	R ²	R ⁵	HPLC		EM	
				t _r (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
134	HCl	H		4,62	C	587,60	587
135	HCl	H		5,08	C	615,65	615

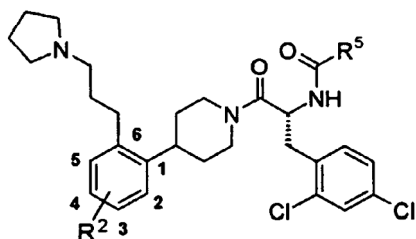
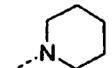
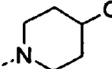
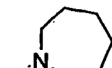
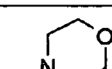
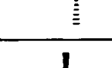
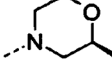
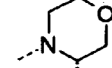


Tabla 13:

Nº.	sal	R ²	R ⁵	HPLC		EM	
				t _r (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
136	-	H		4,89	A	571,60	571
137	HCl	H		4,63	A	601,63	601
138	HCl	H		4,64	A	601,63	601

139	HCl	H		5,31	A	599,65	599
140	HCl	H		4,63	A	615,65	615
141	HCl	H		5,57	A	613,68	613
142	HCOOH	4-F		4,66	A	633,64	633
143	HCOOH	4-F		4,79	A	647,67	647
144	HCOOH	4-Cl		4,65	A	650,09	649
145	HCOOH	4-Cl		4,70	A	664,12	663

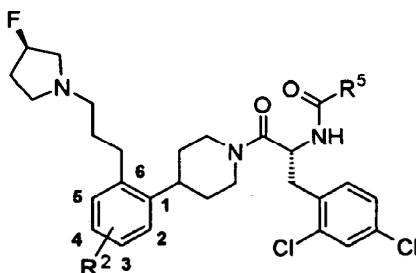
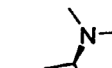
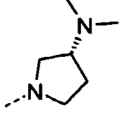
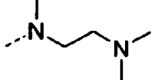


Tabla 14

Nº.	sal	R ²	R ⁵	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
146	2 x HCOOH	4-F		4,13	A	664,67	333*

147	2 x HCOOH	4-F		4,13	A	664,67	333*
148	2 x HCOOH	4-F		4,16	A	652,66	652

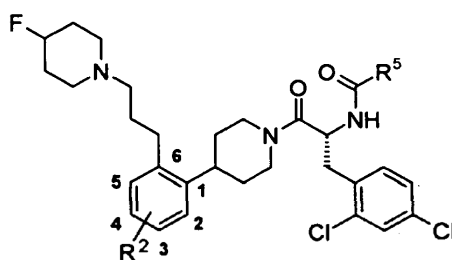
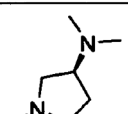
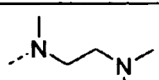
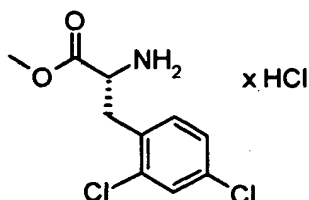
* [M+2H]²⁺

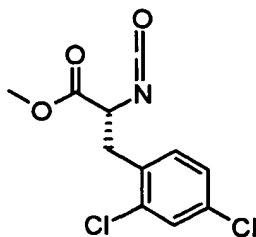
Tabla 15:

Nº.	sal	R ²	R ⁵	HPLC		EM	
				t _R (min)	Procedimiento	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (encontrado)
149	2 x HCOOH	4-F		4,19	A	678,70	678
150	2 x HCOOH	4-F		4,26	A	666,69	666

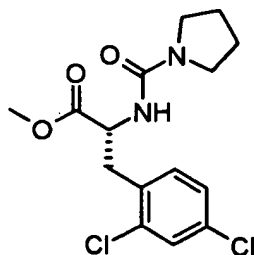
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no limitan el alcance de la invención de ninguna forma.

Síntesis de restos B-C:5 **Resto B-C 1:****Producto intermedio A1):**

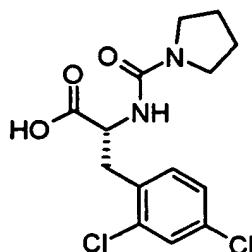
10 A una suspensión de D-2,4-diclorofenilalanina (10,00 g) en metanol (100 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (9,39 ml). Durante el curso de la adición se formó una disolución transparente y la reacción empezó a refluir. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad a 40°C. El producto bruto se trituró en éter dietílico y el compuesto insoluble se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y finalmente se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche. El producto se obtuvo en forma de agujas incoloras.

Producto intermedio B1):

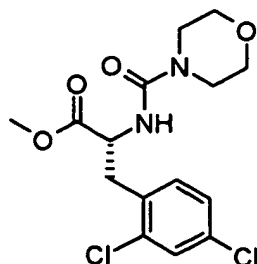
5 Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas, de 350 ml, se equipó con un agitador mecánico y se cargó con DCM (80 ml), disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (80 ml) y el producto intermedio A1) (5,69 g). La mezcla bifásica se enfrió en un baño de hielo y se agitó mecánicamente mientras se añadía trifosgeno (1,96 g) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo durante 45 min y después se vertió en un embudo de separación de 250 ml. Se recogió la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de 20 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta sequedad para dar el producto bruto en forma de un semisólido. El residuo se purificó por destilación en un destilador Kugelrohr (200-240°C, 0,04-0,08 mbar). El producto se obtuvo en forma de aceite incoloro transparente.

Producto intermedio C1):

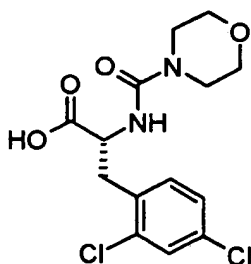
15 A una disolución enfriada con hielo del producto intermedio B1) (4,99 g) en DCM (50 ml) se añadió pirrolidina (4,56 ml). Después de 10 minutos se quitó el baño de hielo y se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. Todas las fases acuosas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío hasta sequedad.

Resto B-C 1:

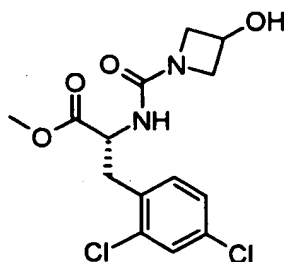
20 El producto intermedio C1) (6,28 g) se disolvió en MeOH (100 ml) y THF (30 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de litio monohidrato (1,53 g) en agua (30 ml) a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 60 min y después se acidificó por adición de HCl 0,5 M. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo sólido se trituró en Et₂O, después se filtró y se lavó con Et₂O. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

Resto B-C 2:**Producto intermedio A2):**

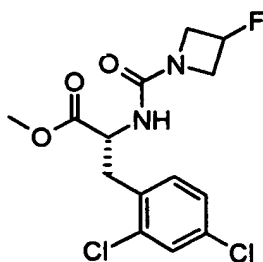
5 A una disolución enfriada con hielo del producto intermedio B1) (1,00 g) en DCM (10 ml) se añadió morfolina (954 μ l). Después de 10 minutos se quitó el baño de hielo y se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, disolución saturada de Na_2CO_3 , agua y salmuera. Todas las fases acuosas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío hasta sequedad.

Resto B-C 2:

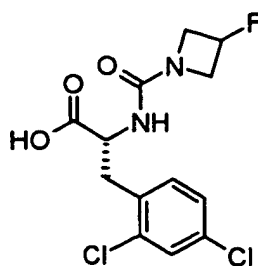
10 El producto intermedio A2) (1,26 g) se disolvió en MeOH (20 ml) y THF (6 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de litio monohidrato (293 mg) en agua (6 ml) a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 60 min y después se acidificó por adición de HCl 0,5 M. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío. El residuo sólido se trituroó en Et_2O , después se separó por filtración y se lavó con Et_2O . El
15 producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

Resto B-C 3:**Producto intermedio A3):**

20 A una disolución enfriada con hielo del producto intermedio B1) (1,37 g) en DCM (15 ml) se añadió DIEA (2,61 ml) seguido de hidrocloreuro de 3-hidroxiacetidina (1,64 g). Después de 30 minutos se quitó el baño de hielo y se continuó agitando durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (3x40 ml), disolución saturada de Na_2CO_3 (3x25 ml), agua (2x25 ml) y salmuera (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El producto se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio B3):

5 A una disolución enfriada con hielo/NaCl de DAST (390 μ l) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se añadió gota a gota una disolución del producto intermedio A3 en CH_2Cl_2 (6,0 ml). Después de 60 minutos se quitó el baño de hielo/NaCl y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con MeOH (5 ml) y se evaporó a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (3x20 ml), disolución saturada de Na_2CO_3 (3x15 ml), agua (2x15 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida.

Resto B-C 3:

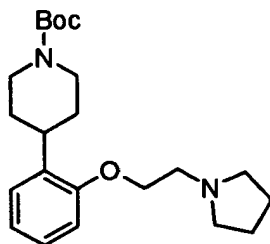
10 El producto intermedio B3) (150 mg) se disolvió en MeOH (3,00 ml) y THF (1,00 ml) a 0°C . Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de litio monohidrato (35 mg) en agua (1,25 ml) a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y después se acidificó por adición de HCl 0,5 M. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron a vacío.

15 Todos los restos B-C usados en esta solicitud de patente se pueden preparar usando este procedimiento, partiendo de un aminoácido protegido con Boc adecuado y una amina adecuada.

La introducción de los restos C básicos se logró normalmente usando la ruta del carbamato de 4-nitrofenilo (esquema de reacción 15).

Síntesis del ejemplo 2:

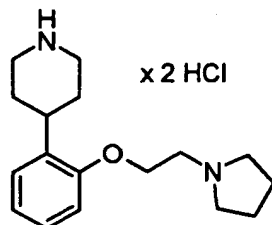
20 **Producto intermedio 2a):**



25 A una disolución de 1-Boc-4-(2-hidroxifenil)-piperidina (789 mg) en DMF (15 ml) se añadió hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (605 mg) y Cs_2CO_3 (3243 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (483 mg) y Cs_2CO_3 (926 mg) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante otras 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a 50°C a vacío hasta sequedad y el residuo se repartió entre Et_2O (75 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se extrajo con Et_2O (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre

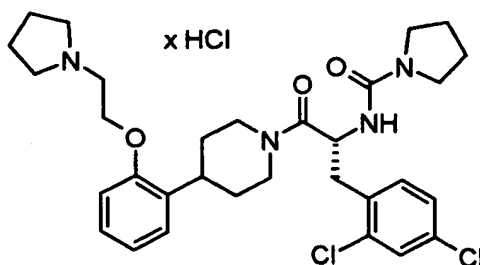
Na₂SO₄ y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo finalmente se secó con alto vacío a temperatura ambiente durante la noche.

Producto intermedio 2b):



5 Al producto intermedio protegido con Boc 2a) (1002 mg) en metanol (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (25 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se trituró en acetona (30 ml), se separó por filtración y se lavó con acetona (2 x 5 ml). Finalmente se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche para dar un sólido blanco.

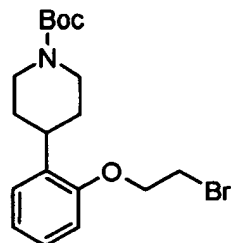
Ejemplo 2:



10 Se disolvieron el producto intermedio 2b) (260 mg), el resto B-C 1 (310 mg) y HOBt (172 mg) en DCM (10 ml). Se añadió NMM (227 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (252 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (62 μl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃ (3 x 30 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en EtOAc (3,00 ml), se trató con HCl 1 M en Et₂O (633 μl) y la suspensión resultante se diluyó con hexano (20 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano (5 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

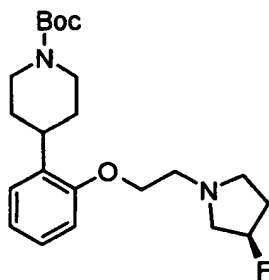
20 **Síntesis del ejemplo 3:**

Producto intermedio 3a):



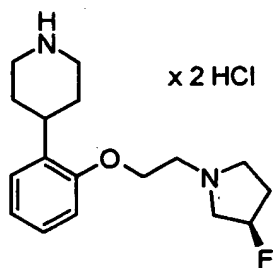
25 Una disolución de 1-Boc-4-(2-hidroxifenil)-piperidina (1110 mg), 2-bromoetanol (565 μl) y trifetilfosfina (2100 mg) en THF (40 ml) en atmósfera de argón, se enfrió en hielo/H₂O. Se añadió gota a gota DEAD (aproximadamente 40% en tolueno, 3666 μl) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 5°C (aproximadamente 25 min). Después de agitar durante otros 15 min en hielo/H₂O, se quitó el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Finalmente, la mezcla se calentó en un baño de aceite (45°C) durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad a vacío a 40°C. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un aceite transparente ligeramente amarillento.

30 **Producto intermedio 3b):**



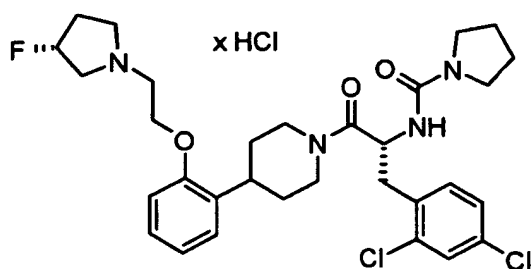
5 Una suspensión del producto intermedio 3a) (130 mg), hidrocloreto de (R)-2-fluoropirrolidina (90 mg) y carbonato potásico (234 mg) en MeCN (5 ml) en un matraz tapado herméticamente, se calentó a 45°C en un baño de aceite durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 3c):

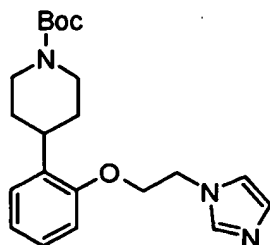


10 Al producto intermedio protegido con Boc 3b) (105 mg) en metanol (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (5 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se trituró en acetona (6 ml), se separó por filtración y se lavó 2 veces con acetona. Finalmente se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche para dar un sólido blanco.

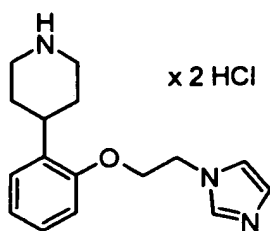
Ejemplo 3:



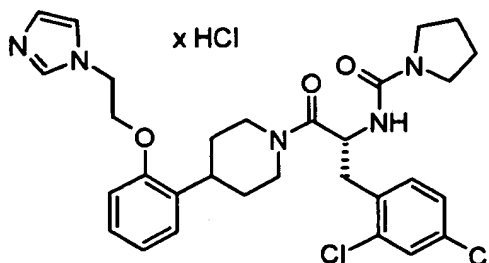
15 Se disolvieron el producto intermedio 3c) (30 mg), el resto B-C 1 (36 mg) y HOBt (19 mg) en DCM (2,5 ml). Se añadió NMM (26 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (29 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (7 µl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en acetato de etilo (300 µl) y se trató con HCl 1 M en Et₂O (26 µl) seguido de hexano (3 ml). La sal precipitada se separó por filtración, se lavó con hexano (1 ml) y finalmente se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche.

Síntesis del ejemplo 13:**Producto intermedio 13a):**

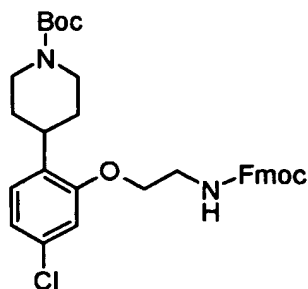
5 A una disolución de 1-Boc-4-(2-hidroxifenil)-piperidina (500 mg) en DMF (7,5 ml) se añadió hidroclicloruro de 1-(2-cloroetil)imidazol (680 mg) y Cs₂CO₃ (2060 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de hidroclicloruro de 1-(2-cloroetil)imidazol (300 mg) y Cs₂CO₃ (590 mg) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante otras 74 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad y el residuo se repartió entre Et₂O (75 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se extrajo con Et₂O (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo finalmente se secó con alto vacío a temperatura ambiente durante la noche y se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 13b):

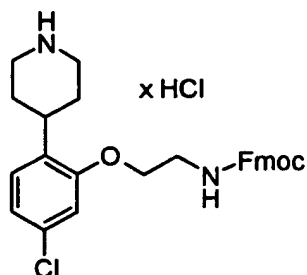
15 Al producto intermedio protegido con Boc 13a) (680 mg) en metanol (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (10 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en acetona (30 ml), se separó por filtración y se lavó con acetona y éter dietílico. Finalmente se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche para dar un sólido blanco.

Ejemplo 13:

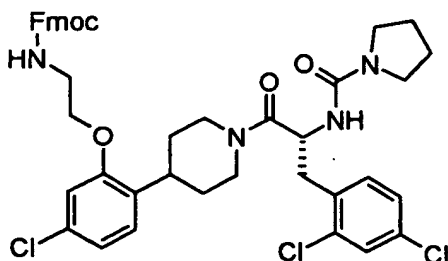
20 Se disolvieron el producto intermedio 13b) (30 mg), el resto B-C 1 (26 mg) y HOBT (14 mg) en DCM (2 ml). Se añadió NMM (19 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (21 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (5 µl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en DCM y se trató con HCl 1 M en Et₂O (27 µl) y se evaporó a vacío para dar el hidroclicloruro en forma de un aceite incoloro transparente.

Síntesis del ejemplo 14:**Producto intermedio 14a):**

5 Una disolución del producto intermedio 27d) (100 mg) y N-(Fmoc)-etanolamina (182 mg) y trifetilfosfina (168 mg) en THF anhidro (4 ml) en atmósfera de argón, se enfrió en hielo/H₂O. Después se añadió gota a gota DEAD (aproximadamente 40% en tolueno, 294 μ l) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 5°C (aproximadamente 15 min). Después de agitar durante otros 10 min en hielo/H₂O, se quitó el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a vacío a 40°C. El producto se purificó por cromatografía en columna.

10 **Producto intermedio 14b):**

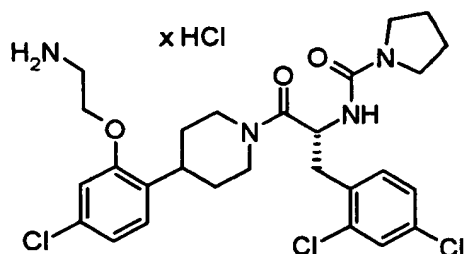
15 Al producto intermedio protegido con Boc 14a) (156 mg) en dioxano (0,5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (3,0 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en acetona y Et₂O, se separó por filtración y se lavó con acetona/Et₂O. Finalmente se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche para dar un sólido blanco.

Producto intermedio 14c):

20 Se disolvieron el producto intermedio 14b) (50 mg), el resto B-C 1 (40 mg) y HOBT (22 mg) en DCM (2 ml). Se añadió NMM (19 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCl (33 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (8 μ l) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El

residuo se purificó por cromatografía rápida.

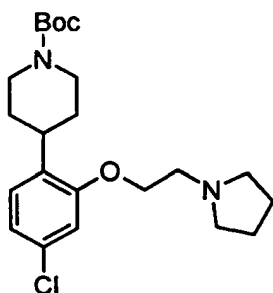
Ejemplo 14:



5 A una disolución del producto intermedio 14c) (86 mg) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió dietilamina (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en DCM y se trató con HCl 1 M en Et_2O (97 μl) y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM y se trató con éter dietílico. La sal precipitada se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y finalmente se secó a vacío a 40°C durante 2 h.

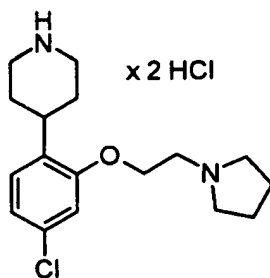
Síntesis del ejemplo 20:

10 **Producto intermedio 20a):**

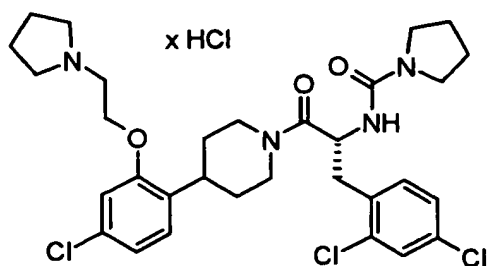


15 A una disolución del producto intermedio 27d) (887 mg) en DMF (15 ml) se añadió hidrocloreto de 1-(3-cloroetil)pirrolidina (605 mg) y Cs_2CO_3 (3243 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de hidrocloreto de 1-(3-cloroetil)pirrolidina (483 mg) y Cs_2CO_3 (926 mg) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a 40°C a vacío hasta sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida.

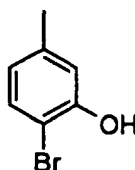
Producto intermedio 20b):



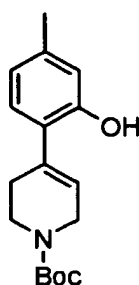
20 Al producto intermedio protegido con Boc 20a) (1170 mg) en dioxano (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (20 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en acetona y Et_2O , se separó por filtración y se lavó con Et_2O . Finalmente se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P_2O_5 durante la noche para dar un sólido blanco.

Ejemplo 20:

Se disolvieron el producto intermedio 20b) (510 mg), el resto B-C 1 (590 mg) y HOBt (308 mg) en DCM (30 ml). Se añadió NMM (417 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (470 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (122 μ l) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na_2CO_3 , agua y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en DCM y se trató con HCl 1 M en Et_2O (1,27 ml) y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM y se trató con éter dietílico y hexano. La sal precipitada se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico y finalmente se secó a vacío a 40°C durante 2 h.

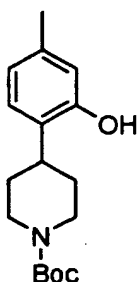
Síntesis del ejemplo 21:**Producto intermedio 21a):**

A una mezcla de HBr acuoso al 48% (89,5 ml) y agua (90 ml) se añadió 6-amino-m-cresol (10,0 g). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se enfrió a -15°C (hielo/ NaCl) y se añadió gota a gota NaNO_2 (5,49 g) disuelto en agua (90 ml) de modo que se mantuviera la temperatura por debajo de -5°C. La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió gota a gota a una mezcla enfriada con hielo de HBr acuoso al 48% HBr (53,7 ml), EtOAc (300 ml) y CuBr (22,8 g) durante un periodo de 15 min. La suspensión marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 40°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml), se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HBr acuoso al 48% (2 x 50 ml) seguido de agua (5 x 100 ml) y salmuera (70 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar un aceite marrón. El producto bruto se purificó por destilación. Se descartaron todas las fracciones que destilaban hasta 60°C a presión normal. Se aplicó vacío y se recogió la fracción que destilaba a 45°C. Esta fracción se purificó adicionalmente por cromatografía en columna.

Producto intermedio 21b):

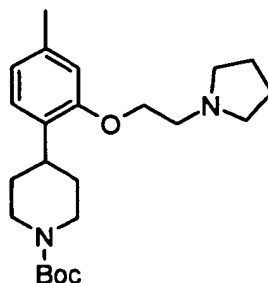
Se disolvieron el producto intermedio 21a) (2,07 g), el éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (3,42 g) y carbonato potásico (4,59 g) en DMF (58 ml). La disolución se desgasificó por burbujeo de argón durante 1 h. Después se añadió [Pd(dppf)Cl₂] (542 mg). La suspensión marrón después se calentó en atmósfera de argón en un baño de aceite a 85°C durante 3 días. Se añadió otra carga de catalizador (220 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se aclaró con acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La mezcla se filtró otra vez a través de Celita y se aclaró con acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 21c):



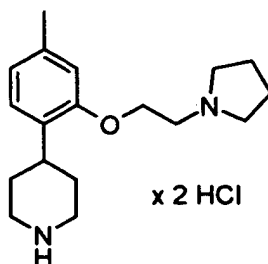
El producto intermedio 21b) (438 mg) se disolvió en etanol seco (18 ml) y ácido acético (18 ml) y la disolución se desgasificó por burbujeo con argón. Se añadió óxido de platino(IV) (120 mg) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de H₂ usando un globo. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, se aclaró con EtOAc y se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x 40 ml) y finalmente se secó con alto vacío durante la noche para dar un aceite amarillo que empezó a cristalizar al reposar.

Producto intermedio 21d):



A una disolución del producto intermedio 21c) (256 mg) en DMF (5,0 ml) se añadió hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (179 mg) y carbonato de cesio (958 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida.

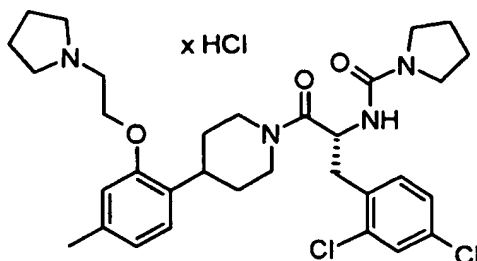
Producto intermedio 21e):



El producto intermedio 21 d) (408 mg) se disolvió en dioxano (2,0 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (20

ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad y el residuo se trituró en acetona (1 ml), acetato de etilo (1 ml) y Et₂O (1 ml). Se obtuvo un compuesto pegajoso de color beige. Se añadieron unas gotas de MeOH para dar un polvo beige que se separó por filtración, se aclaró con Et₂O y se secó.

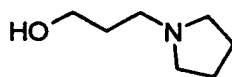
5 **Ejemplo 21:**



10 Se disolvieron el producto intermedio 21e) (30 mg), el resto B-C 1 (35 mg) y HOBt (19 mg) en DCM (2,5 ml). Se añadió NMM (27 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (24 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (9 µl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, disolución saturada de Na₂CO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en acetato de etilo (200 µl), se enfrió a 0°C y se trató con HCl 1 M en Et₂O (70 µl) y se trató con éter dietílico (1 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío sobre Sicapent. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanquecino

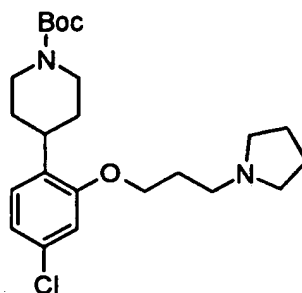
Síntesis del ejemplo 23:

Producto intermedio 23a):



20 Una suspensión de pirrolidina (8,35 ml), 3-bromo-1-propanol (8,67 ml) y carbonato potásico (17,28 g) en MeCN (100 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 1 M (50 ml). La fase orgánica se separó y se extrajo con HCl 1 M (2 x 25 ml). Los extractos ácidos combinados se ajustaron a pH 13 con KOH sólido, mientras se enfriaba en hielo/H₂O. La disolución transparente ligeramente amarillenta se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por destilación a vacío usando una columna Vigreux de 5 cm a una presión de aproximadamente 15 mbar (con una temperatura del baño de aceite de aproximadamente 120°C). Se recogió la fracción que destilaba a 89-90°C. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

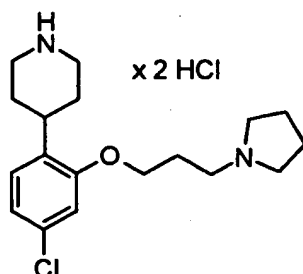
Producto intermedio 23b):



30 Una disolución del producto intermedio 27d) (468 mg), el producto intermedio 23a) (388 mg) y trifetilfosfina (787 mg) en THF (15 ml) en atmósfera de argón, se enfrió en hielo/H₂O. Se añadió gota a gota DEAD (aproximadamente al 40% en tolueno, 1375 µl) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 5°C

(aproximadamente 15 min). Después de agitar otros 10 min en hielo/H₂O, se quitó el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad a 40°C. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un aceite transparente amarillento.

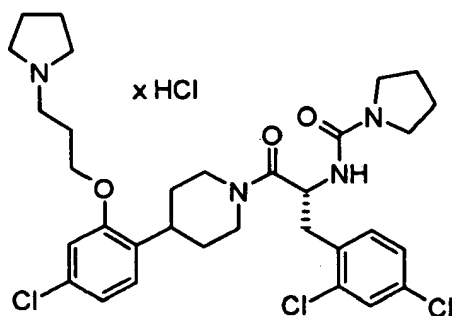
Producto intermedio 23c):



5

Al producto intermedio 23b) protegido con Boc (635 mg) en metanol (3 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4 M en 1,4-dioxano (11 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en acetona y éter dietílico, se separó por filtración y se lavó con éter dietílico. Finalmente, se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche para dar un sólido beige.

10 **Ejemplo 23:**



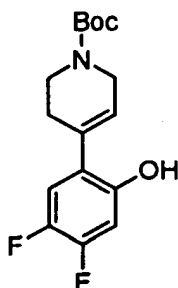
15

20

Se disolvieron el producto intermedio 23c) (30 mg), el resto B-C 1 (31 mg) y HOBt (17 mg) en DCM (2,5 ml). Se añadió NMM (23 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (25 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (6 μl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en DCM y se trató con HCl 1 M en Et₂O (73 μl) y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM y la sal se precipitó por adición de Et₂O y hexano. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y Et₂O y se secó a vacío a 40°C durante 2 horas. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

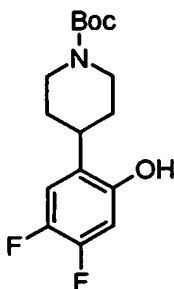
Síntesis del ejemplo 26:

Producto intermedio 26a):



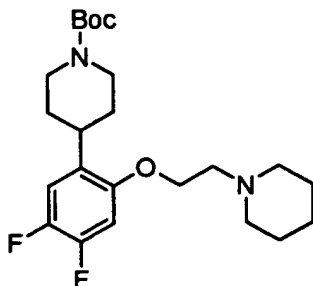
- 5 Se disolvieron 2-bromo-4,5-difluorofenol (2857 μ l), éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (7,73 g), carbonato potásico (10,36 g) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM (1,22 g) en DMF (150 ml) en un aparato seco en atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó por burbujeo con argón durante 30 min. Después, la suspensión naranja se calentó en argón en un baño de aceite a 85°C durante 1 día para dar una suspensión púrpura oscura. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar cristales verde pálido.

Producto intermedio 26b):



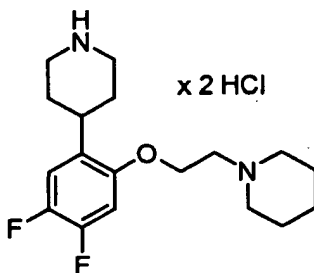
- 10 El producto intermedio 26a) (1404 mg) se disolvió en EtOH (50 ml) y se añadieron AcOH (50 ml) y óxido de platino(IV) (102 mg). La mezcla de reacción se evacuó 3 veces y se purgó con hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x 75 ml) y finalmente se secó con alto vacío a temperatura ambiente durante la noche para dar un sólido beige.

15 **Producto intermedio 26c):**



- 20 A una disolución del producto intermedio 26b) (674 mg) en DMF (15 ml) se añadió hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)piperidina (605 mg) y Cs_2CO_3 (2453 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió una cantidad adicional de hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)piperidina (199 mg) y Cs_2CO_3 (352 mg) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante otros 3 días. La mezcla de reacción se evaporó a 50°C a vacío hasta sequedad y el residuo se repartió entre Et_2O (75 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se extrajo con Et_2O (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo finalmente se secó con alto vacío a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida.

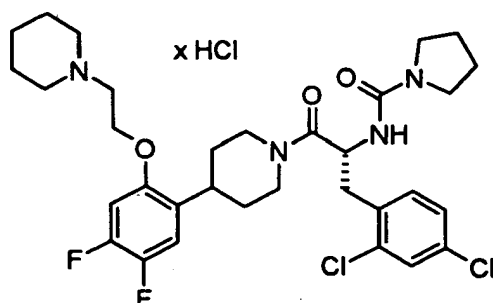
25 **Producto intermedio 26d):**



Al producto intermedio protegido con Boc 26c) (490 mg) en metanol (2 ml) y dioxano (10 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (10 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente

durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en acetona y Et₂O, se separó por filtración y se lavó con Et₂O. Finalmente se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche para dar un sólido blanquecino.

Ejemplo 26:



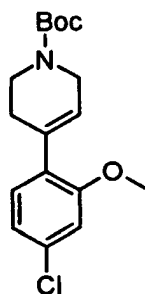
5

Se disolvieron el producto intermedio 26d) (64 mg), el resto B-C 1 (58 mg) y HOBT (27 mg) en DCM (2 ml). Se añadió NMM (26 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCI (46 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (20 μ l) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃ (3 x 20 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se trató con HCl 1 M en Et₂O (200 μ l) y la suspensión resultante se diluyó con hexano (20 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico y se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

10

15 **Síntesis del ejemplo 27:**

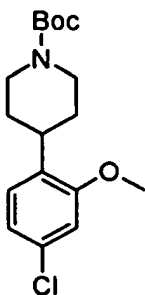
Producto intermedio 27a):



Se disolvieron 2-bromo-5-cloroanisol (5,54 g), éster de terc-butilo de 1-(2(H)-piridina-(ácido carboxílico)-3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) (7,73 g), aducto de dicloro(1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno)paladio(II) y DCM (1,22 g) y K₂CO₃ (10,36 g) en DMF desgasificada en un aparato seco en atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó otra vez por evacuación seguido de rellenado con argón. La suspensión resultante se calentó en un baño de aceite a 85°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celita y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un aceite amarillento transparente.

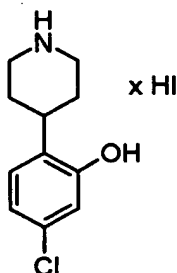
20

25 **Producto intermedio 27b):**



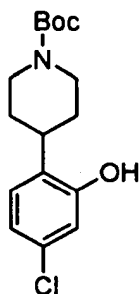
El producto intermedio 27a) (2,18 g) se disolvió en EtOH (80 ml) y AcOH (80 ml) en atmósfera de argón. Se añadió óxido de platino(IV) (0,23 g) y la mezcla de reacción se puso en atmósfera de H₂ usando un globo. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 120 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x 40 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un aceite incoloro transparente.

Producto intermedio 27c):



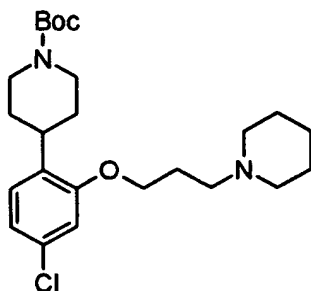
A una disolución del producto intermedio 27b) (1,56 g) en AcOH (6,5 ml) se añadió ácido yodhídrico (5,2 ml de una disolución acuosa al 57% en peso) y la mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite a 140°C) en una atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x 30 ml). El producto bruto se trituroó en Et₂O (40 ml), el compuesto insoluble se separó por filtración y se lavó con Et₂O (10 ml). Finalmente, el producto se secó a vacío sobre P₂O₅ a temperatura ambiente durante la noche para dar un sólido blanco.

Producto intermedio 27d):



A una disolución del producto intermedio 27c) (1,55 g) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (0,88 ml) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (1,01 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó a vacío hasta sequedad y se repartió entre HCl 0,5 M (50 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó a vacío hasta sequedad para dar un sólido amarillento. El residuo sólido se trituroó en EtOAc (1 ml) y Et₂O (10 ml), y se dejó en el refrigerador durante la noche para completar la cristalización del producto. Después, el precipitado se separó por filtración, se lavó con Et₂O frío (1 ml) y finalmente se separó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

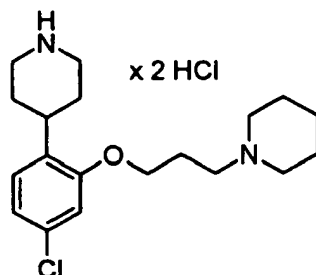
Producto intermedio 27e):



A una disolución del producto intermedio 27d) (468 mg) en DMF (8 ml) se añadió hidrocloreuro de 1-(3-cloropropil)piperidina (373 mg) y Cs₂CO₃ (1710 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se

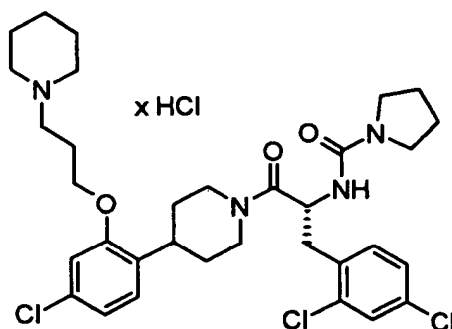
añadió una cantidad adicional de hidrocloreto de 1-(3-cloropropil)piperidina (297 mg) y Cs_2CO_3 (489 mg) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó a 40°C a vacío hasta sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó usando cromatografía rápida.

Producto intermedio 27f):



Al producto intermedio protegido con Boc 27e) (651 mg) en metanol (3 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (11 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en acetona y Et_2O , se separó por filtración y se lavó con Et_2O . Finalmente se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P_2O_5 durante la noche para dar un sólido blanco.

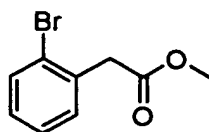
Ejemplo 27:



Se disolvieron el producto intermedio 27f) (30 mg), el resto B-C 1 (30 mg) y HOBt (17 mg) en DCM (2 ml). Se añadió NMM (22 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (25 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (6 μl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con disolución saturada de Na_2CO_3 (3 x 20 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en DCM, se trató con HCl 1 M en Et_2O (66 μl) y la suspensión resultante se diluyó con éter dietílico y hexano. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico y se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P_2O_5 durante la noche. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

Síntesis del ejemplo 36:

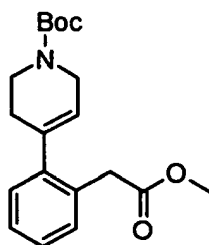
Producto intermedio 36a):



Se disolvió ácido (2-bromofenil)acético (5,38 g) en metanol (20,26 ml). Después se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,27 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche (temperatura del baño de aceite 85°C) excluyendo la humedad mediante un tubo de secado (gel de sílice azul). La mezcla de reacción se evaporó a

vacío a 40°C y el residuo aceitoso incoloro se vertió en hielo-agua (50 ml). La emulsión blanca resultante se extrajo con Et₂O (75 ml), y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃ (3 x 20 ml), H₂O (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó a vacío para dar un aceite transparente incoloro.

Producto intermedio 36b):

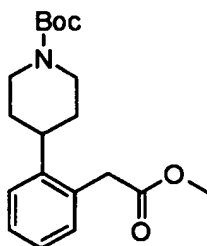


5

Se disolvieron el producto intermedio 36a) (4,00 g), éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (5,40 g), carbonato de potasio (7,24 g) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno)paladio(II) y DCM (860 mg) en DMF (150 ml) en un aparato seco en atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó por burbujeo con argón durante 30 min. Después, la suspensión naranja se calentó en argón en un baño de aceite a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se trituró en DCM (50 ml) y las partes insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida. El producto se obtuvo en forma de un aceite amarillo transparente.

10

Producto intermedio 36c):

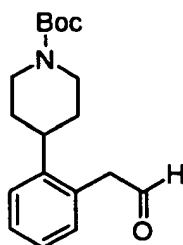


15

El producto intermedio 36b) (1,99 g) se disolvió en EtOH (30 ml) y se añadieron AcOH (30 ml) y óxido de platino(IV) (400 mg). La mezcla de reacción se evacuó 3 veces y se purgó con hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x 75 ml) y finalmente se secó con alto vacío a temperatura ambiente durante la noche.

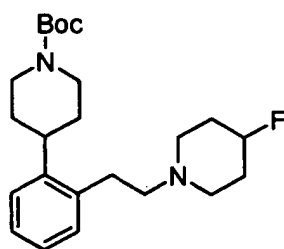
20

Producto intermedio 36d):

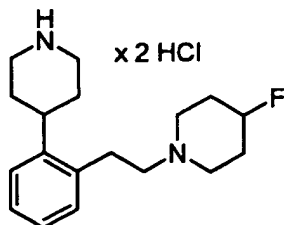


25

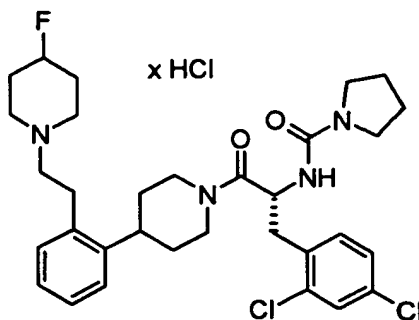
El producto intermedio 36c) (2,85 g) se disolvió en éter dietílico seco (30 ml) en atmósfera inerte y se enfrió a -72°C. A esta temperatura se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en hexano (12,8 ml) en el transcurso de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -72°C durante 2 h. Se añadió metanol (173 µl) y la mezcla se calentó a 0°C. Se añadió agua (1,5 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de sulfato de sodio. Después de lavar dos veces con éter dietílico (30 ml cada vez), los filtrados orgánicos combinados se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un aceite incoloro.

Producto intermedio 36e):

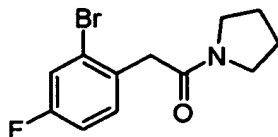
5 A una disolución del producto intermedio 36d) (121 mg) e hidrocloreto de 4-fluoropiperidina (56 mg) en dicloroetano (5 ml), se añadió DIEA (139 μ l) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (119 mg). La mezcla de reacción después se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (70 ml) y se lavó 2 veces con disolución saturada de NaHCO_3 (25 ml cada vez), agua y salmuera (25 ml cada vez). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía rápida.

Producto intermedio 36f):

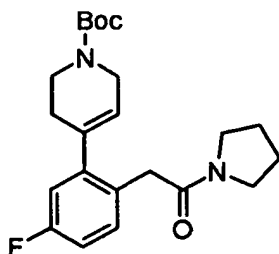
10 Al producto intermedio 36e) (102 mg) en dioxano (5 ml) y metanol (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (5 ml), y la disolución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se trituró con acetona (5 ml) y éter dietílico (25 ml) y el producto se separó por filtración.

Ejemplo 36:

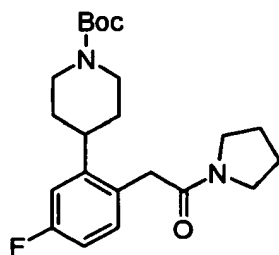
15 Se disolvieron el producto intermedio 36f) (30 mg), el resto B-C 1 (28 mg) y HOBt (14 mg) en DCM (1 ml). Se añadió NMM (13 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCI (23 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (10 μ l) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), se diluyó con acetato de etilo y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo.
20 Las fases orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en acetato de etilo y se trató con HCl 1 M en Et_2O (100 μ l). El producto se precipitó por adición de hexano (20 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío sobre P_2O_5 . El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

Síntesis del ejemplo 37:**Producto intermedio 37a):**

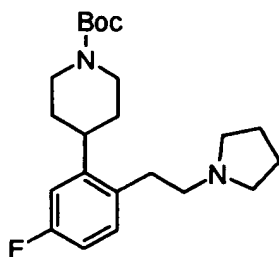
5 Se disolvieron ácido 2-bromo-4-fluorofenilacético (2330 mg), EDCI (2109 mg) y DMAP (100 mg) en DCM (100 ml). Se añadió pirrolidina (918 μ l) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con HCl 0,5 N (30 ml cada vez), 3 veces con disolución de hidróxido sódico 1 M y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 37b):

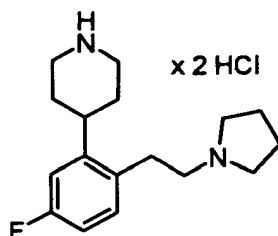
10 Se disolvieron el producto intermedio 37a) (1692 mg), éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (1920 mg), carbonato de potasio (2450 mg), aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM (286 mg) en DMF (70 ml) en un aparato seco en atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó por burbujeo con argón durante 30 min. Después, la suspensión naranja se calentó en argón en un baño de aceite a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se trituró en DCM (50 ml) y las partes insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía rápida.

Producto intermedio 37c):

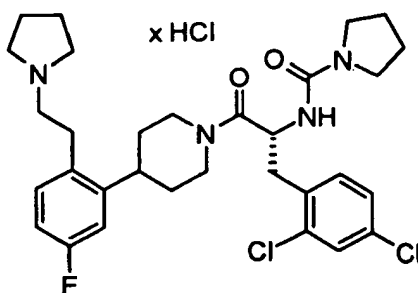
20 El producto intermedio 37b) (2266 mg) se disolvió en EtOH (50 ml) y se añadieron AcOH (50 ml) y óxido de platino(IV) (132 mg). La mezcla de reacción se evacuó 3 veces y se purgó con hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x 75 ml) y finalmente se secó con alto vacío a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un sólido blanco.

Producto intermedio 37d):

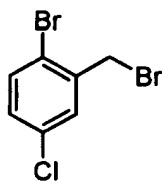
5 El producto intermedio 37c) (1392 mg) en éter dietílico (20 ml) se añadió lentamente a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (203 mg) y éter dietílico (30 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con una cantidad mínima de agua. El precipitado inorgánico se separó por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 37e):

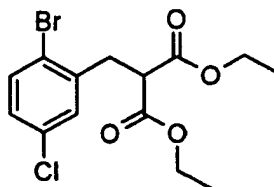
10 Al producto intermedio 37d) (373 mg) en dioxano (10 ml) y metanol (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (10 ml) y la disolución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se trituró con acetona (10 ml) y éter dietílico (50 ml) y el producto se separó por filtración.

Ejemplo 37:

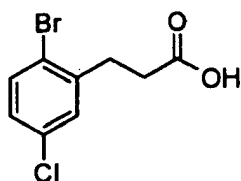
15 Se disolvieron el producto intermedio 37e) (28 mg), el resto B-C 1 (28 mg) y HOBt (14 mg) en DCM (1 ml). Se añadió NMM (13 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCI (23 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (10 µl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), se diluyó con acetato de etilo y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. 20 Las fases orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en acetato de etilo y se trató con HCl 1 M en Et₂O (100 µl). El producto se precipitó por adición de hexano (20 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío sobre P₂O₅. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco. 25

Síntesis del ejemplo 42:**Producto intermedio 42a):**

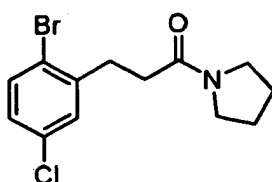
5 Se trataron 2-bromo-5-clorotolueno (8,26 ml) y N-bromosuccinimida (11,03 g) en tetracloruro de carbono (50 ml) con una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo (100 mg) y se calentaron a reflujo hasta que la reacción se había completado, de acuerdo con el seguimiento por TLC. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró. El filtrado se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío.

Producto intermedio 42b):

10 A una disolución de etóxido sódico (2,79 g) en etanol (30 ml) se añadió malonato de dietilo (6,54 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente el producto intermedio 42a) (11,67 g) y la mezcla de reacción se mantuvo calentando a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El producto se purificó por destilación en un destilador Kugelrohr. Se recogieron las fracciones que destilaron entre 160 y 230°C a 0,2-0,3 mbar.

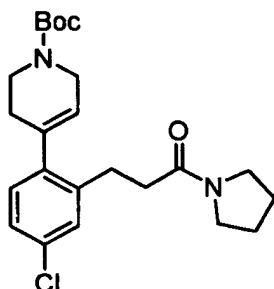
Producto intermedio 42c):

20 El producto intermedio 42b) (8,98 g) se calentó a reflujo en KOH 1,8 M en H₂O/EtOH (60 ml) durante 5 h. Después de evaporar el etanol se añadió una cantidad adicional de KOH (18 g) al residuo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de H₂O, se extrajo con Et₂O y la fase orgánica se lavó con H₂O. Las fases acuosas combinadas se enfriaron con hielo/H₂O y se acidificaron con H₂SO₄ al 50% a pH 1. El precipitado se extrajo dos veces con Et₂O (100 ml cada vez) y las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se trituroó en hexano y menos Et₂O, después se filtró y se lavó con hexano y menos Et₂O. El residuo sólido se descarboxiló calentando a 200°C. El desarrollo de CO₂ cesó después de 20 min y el fundido se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se trituroó con una varilla de vidrio para dar un sólido beige homogéneo.

Producto intermedio 42d):

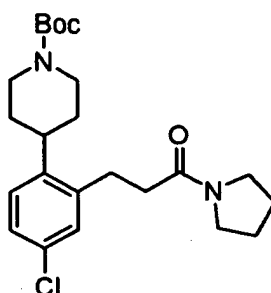
Se disolvieron el producto intermedio 42c) (2320 mg), pirrolidina (808 μ l), EDCI (1856 mg) y DMAP (100 mg) en DCM (100 ml) y se agitaron durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con HCl 0,5 N (30 ml cada vez), 3 veces con disolución de hidróxido sódico 1 M y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanquecido después de purificación por cromatografía rápida.

Producto intermedio 42e):



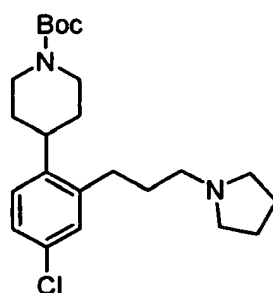
Se disolvieron el producto intermedio 42d) (1901 mg), éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (1948 mg), carbonato de potasio (3317 mg) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM (294 mg) en DMF (70 ml) en un aparato seco en atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó por burbujeo con argón durante 30 min. Después, la suspensión naranja se calentó en atmósfera de argón en un baño de aceite a 85°C durante 3 días para dar una suspensión púrpura oscura. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna.

Producto intermedio 42f):



El producto intermedio 42e) (2372 mg) se disolvió en EtOH (50 ml) y se añadieron AcOH (50 ml) y óxido de platino(IV) (129 mg). La mezcla de reacción se evacuó 3 veces y se purgó con hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x 75 ml) y finalmente se secó con alto vacío a temperatura ambiente durante la noche.

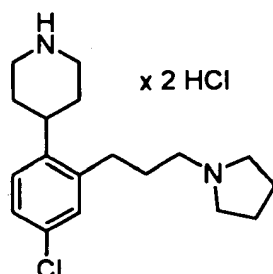
Producto intermedio 42g):



El producto intermedio 42f) (1687 mg) en éter dietílico (20 ml) se añadió lentamente a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (228 mg) y éter dietílico (30 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con una cantidad mínima de agua. El precipitado

inorgánico se separó por filtración y se lavó 2 veces con éter dietílico. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía rápida para dar un aceite incoloro.

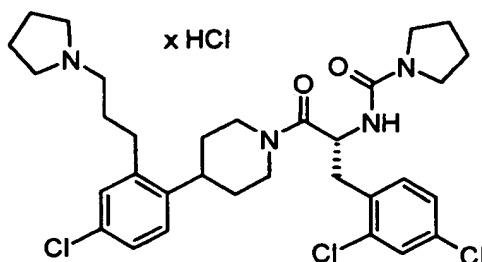
Producto intermedio 42h):



5

Al producto intermedio 42g) (864 mg) en dioxano (10 ml) y metanol (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (10 ml), y la disolución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se trituró con acetona (5 ml) y éter dietílico (50 ml) y el producto se separó por filtración. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanquecino.

10 **Ejemplo 42:**

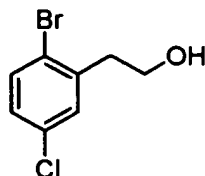


15 Se disolvieron el producto intermedio 42h) (61 mg), el resto B-C 1 (58 mg) y HOBt (27 mg) en DCM (2 ml). Se añadió NMM (26 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCI (46 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (20 μ l) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con disolución saturada de Na_2CO_3 (3 x 20 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se trató con HCl 1 M en Et_2O (200 μ l) y la suspensión resultante se diluyó con hexano (20 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico y se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P_2O_5 . El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

20

Síntesis de Ejemplo 44:

Producto intermedio 44a):

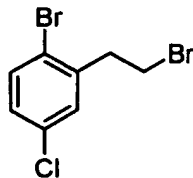


25 Se añadió una disolución de ácido 2-bromo-5-clorofenilacético (20,0 g) en THF (200 ml) a una suspensión de borohidruro sódico (3,18 g) en THF (50 ml) a lo largo de 30 min a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min, se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (13,2 ml) a lo largo de 30 min mientras la temperatura se mantenía a 25-35°C. La suspensión resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se enfrió a 0°C y se hidrolizó con cuidado por adición de disolución saturada de NH_4Cl (50 ml). La parte principal del THF se separó a vacío, el residuo se diluyó con disolución saturada de NH_4Cl y agua (50 ml de cada uno), seguido de extracción con éter dietílico (3 x 100 ml). Las fases de éter combinadas se lavaron con NaOH 1 M (2 x 100 ml) y agua (100 ml). Se combinaron todas las fases acuosas y se extrajeron con éter dietílico (2 x 100 ml). Se combinaron todas las fases

30

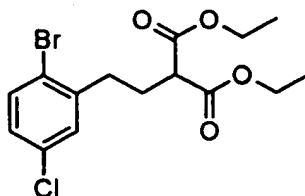
orgánicas, se lavaron con salmuera (100 ml), y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente proporcionó el producto deseado en forma de un aceite amarillento.

Producto intermedio 44b)



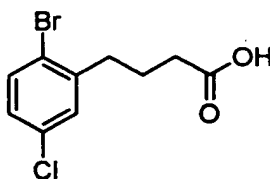
- 5 Se disolvió tribromuro de fósforo (3,71 ml) en tolueno (30 ml) y se enfrió a 0°C . Después se añadió piridina (1,68 ml). A la suspensión así obtenida, se añadieron una disolución del producto intermedio 44a) (18,6 g) y piridina (0,56 ml) en tolueno (30 ml) a lo largo de 15 min. Se quitó el baño de enfriamiento y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante otra hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml, se juntaron todos los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

Producto intermedio 44c)

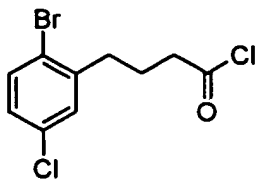


- 15 Se añadió gota a gota malonato de dietilo (9,59 ml) a una suspensión de hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (2,42 g) en THF (50 ml) a 0°C . Se quitó el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 30 min a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución del producto intermedio 44b) (15,7 g) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo calentando a reflujo durante la noche. La suspensión se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

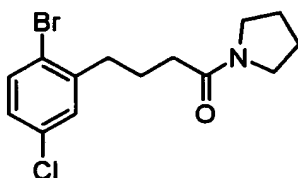
Producto intermedio 44d)



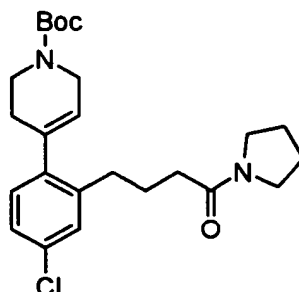
- 25 Una emulsión del producto intermedio 44c) e hidróxido potásico (11,6 g) en una mezcla de EtOH y agua 1:1 (100 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La parte principal del EtOH se evaporó, se añadió más hidróxido potásico (19,3 g) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 45 min. Después de diluir con agua (150 ml), la disolución se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Las fases de éter combinadas se volvieron a extraer con agua (50 ml). Las dos fases de agua se combinaron y se acidificaron con H_2SO_4 al 50% a pH 1, se extrajeron con éter dietílico (3 x 100 ml), y se volvieron a extraer con agua (100 ml). Después de secar sobre Na_2SO_4 , se evaporó el disolvente para dar el correspondiente derivado de ácido malónico en forma de un sólido blanco. La descarboxilación se logró calentando el producto a 200°C hasta que cesó la evolución de dióxido de carbono para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido ligeramente parduzco.

Producto intermedio 44e)

5 Una disolución del producto intermedio 44d) (5,03 g) en DCM (130 ml) se enfrió a 0°C. A esta disolución se añadió gota a gota una disolución de cloruro de oxalilo (1,69 ml) en DCM (20 ml). Se añadió DMF (5 gotas) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente hasta que cesó la formación de gas. La concentración a vacío proporcionó el producto deseado en forma de un aceite amarillento.

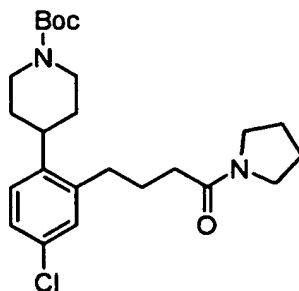
Producto intermedio 44f)

10 Una disolución del producto intermedio 44e) (5,31 g) en DCM (70 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota pirrolidina (4,49 ml) y se continuó agitando a 0°C durante 45 min. Se quitó el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h en total, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con HCl 1 M, NaOH 1 M (cada uno 3 x 50 ml), agua y salmuera (cada uno con 50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

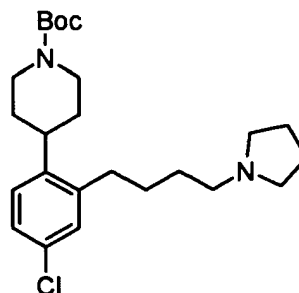
Producto intermedio 44g)

15 Una mezcla del producto intermedio 44f) (5,50 g), éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (5,40 g), carbonato potásico (6,90 g) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno)paladio(II) y DCM (0,82 g) en DMF desgasificada (100 ml) se calentó a 85°C en atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y agua (cada uno con 100 ml) y se filtró a través de Celita. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se volvieron a extraer con agua y salmuera (100 ml cada uno), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de una resina parduzca.

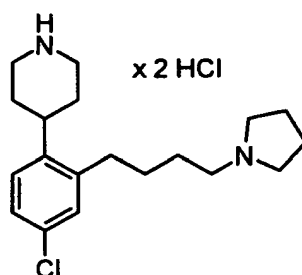
20

Producto intermedio 44h):

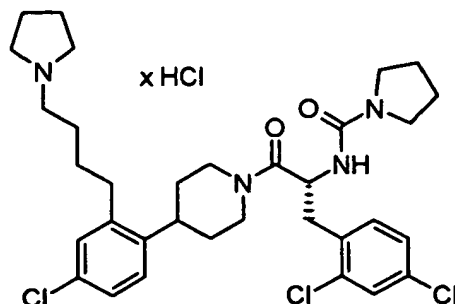
5 A una disolución del producto intermedio 44g) (6,06 g) en EtOH y AcOH (100 ml cada uno) se añadió óxido de platino(IV) (0,32 g). El matraz se purgó con H₂ a presión atmosférica. Después, la mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 3 h. La filtración a través de Celita, evaporación del disolvente y purificación del residuo por cromatografía en columna dieron el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

Producto intermedio 44i):

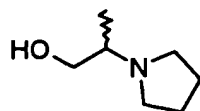
10 Con agitación enérgica, se añadió una disolución del producto intermedio 44h) (2,16 g) en éter dietílico (20 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,28 g) en éter dietílico (30 ml) a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se hidrolizó por adición de agua (0,5 ml). El precipitado inorgánico así obtenido se separó por filtración y se lavó con éter dietílico (3 x 40 ml). El filtrado se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía en columna proporcionó el compuesto deseado en forma de una resina incolora.

Producto intermedio 44j):

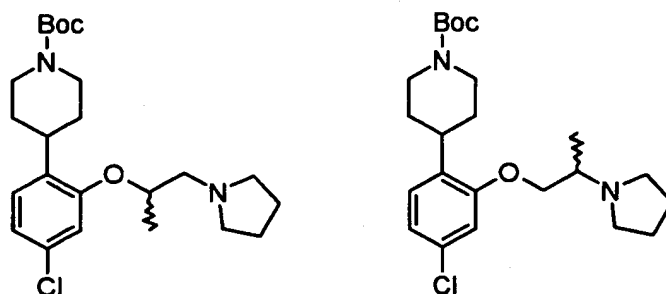
15 Al producto intermedio protegido con Boc 44i) (670 mg) en MeOH (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (5 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó completamente a vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 44:

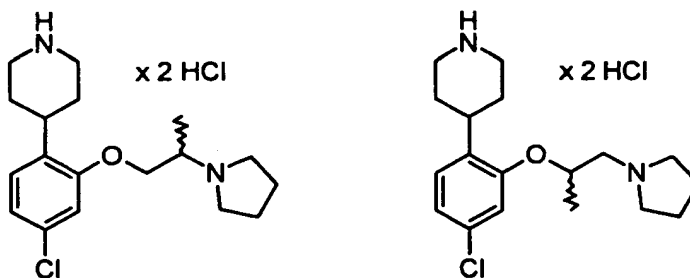
Se disolvieron el producto intermedio 44j) (65 mg), el resto B-C 1 (71 mg), 1-hidroxi-benzotriazol hidrato (38 mg) y *N*-metilmorfolina (51 μ l) en DMF (5 ml). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (57 mg) y se continuó agitando durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de *N*-metilmorfolina (14 μ l) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (70 ml), se lavó con disolución saturada de Na_2CO_3 (3 x 25 ml), H_2O y salmuera (cada uno con 25 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se separó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía en columna proporcionó la amina correspondiente en forma de un aceite amarillento. Este se disolvió en EtOAc (1 ml) y se trató con disolución de cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico (235 μ l). La suspensión resultante se diluyó con éter y hexano (3 ml cada uno) con el fin de obtener una precipitación completa del hidrocloreuro correspondiente. El sólido se separó por filtración, se lavó con hexano, y se secó a vacío sobre P_2O_5 durante la noche para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino.

Síntesis de los ejemplos 49 y 50:**Producto intermedio 49-50a):**

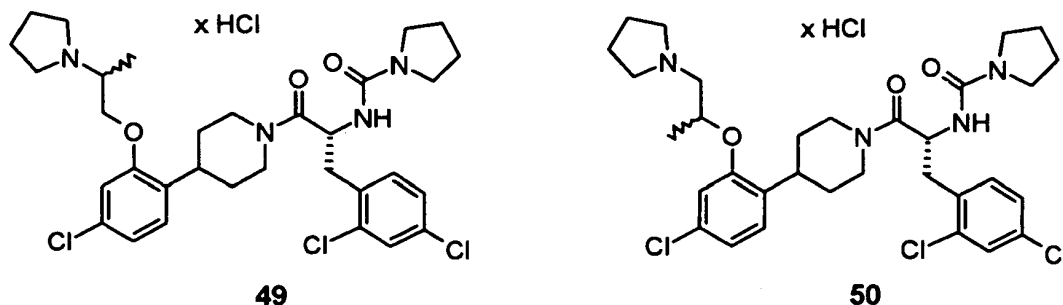
A una disolución de DL-2-amino-1-propanol (5,34 ml) y 1,4-dibromobutano (7,91 ml) en acetonitrilo (67 ml) se añadió carbonato potásico (18,52 g) y la disolución resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Las fases acuosas se volvieron a extraer con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Las fases acuosas se volvieron a extraer con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por destilación en un destilador Kugelrohr (20 mbar, 103-112°C) para dar un aceite incoloro transparente.

Producto intermedio 49-50b):

Una disolución del producto intermedio 27d) (1,21 g), el producto intermedio 49-50a) (1,00 g) y trifetilfosfina (2,03 g) en THF (30 ml) en atmósfera de argón, se enfrió en hielo/ H_2O . Se añadió gota a gota DEAD (aproximadamente al 40% en tolueno, 1,42 ml), a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 5°C (aproximadamente 15 min). Después de agitar durante otros 10 min en hielo/ H_2O , se quitó el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad a 40°C. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 49-50c):

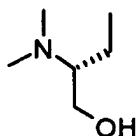
5 Al producto intermedio protegido con Boc 49-50b) (1,25 g) en dioxano (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (20 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en acetona y Et₂O, se separó por filtración y se lavó con Et₂O. Finalmente, se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche para dar un sólido blanco.

Ejemplos 49 y 50:

10 Se disolvieron el producto intermedio 49-50c) (100 mg), el resto B-C 1 (105 mg) y HOBt (58 mg) en DCM (7 ml). Se añadió NMM (77 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (85 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (21 μ l) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. Los dos productos se separaron por cromatografía rápida.

15 La base libre del ejemplo 49 se disolvió en DCM, se trató con HCl 1 M en Et₂O (172 μ l) y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM y la sal precipitó por adición de éter dietílico y hexano. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico, y se secó a vacío a temperatura ambiente durante 2 h. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

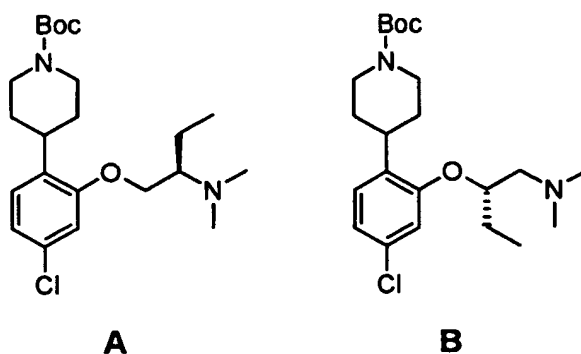
20 La base libre del ejemplo 50 se disolvió en DCM, se trató con HCl 1 M en Et₂O (44 μ l) y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM y la sal precipitó por adición de éter dietílico y hexano. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico, y se secó a vacío a temperatura ambiente durante 2 h. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

Síntesis de Ejemplo 57:**Producto intermedio 57a):**

25 Una mezcla de (R)-(-)-2-amino-1-butanol (4,24 ml), disolución de formaldehído (al 36,5% en H₂O, 10,87 ml) y ácido fórmico (6,79 ml) en agua (34,06 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se diluyó con agua (80 ml) y se hizo alcalino por adición de NaOH 1 N (pH 14). La disolución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 60 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Las

fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío a 40°C . El producto bruto se purificó por destilación con un destilador Kugelrohr (presión atmosférica / $155\text{-}250^\circ\text{C}$) para dar un aceite incoloro transparente.

Producto intermedio 57b):

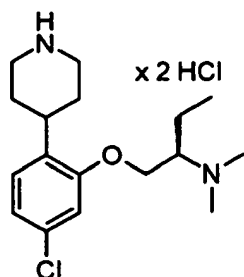


5

Una disolución del producto intermedio 27d) (1,00 g), el producto intermedio 57a) (0,75 g) y trifetilfosfina (1,68 g) en THF (30 ml) en atmósfera de argón, se enfrió en hielo/ H_2O . Se añadió gota a gota DEAD (aproximadamente al 40% en tolueno, 2,94 ml), a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 5°C (aproximadamente 15 min). Después de agitar durante otros 10 min en hielo/ H_2O , se quitó el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad a 40°C . Los dos productos regioisómeros A y B se separaron por cromatografía rápida.

10

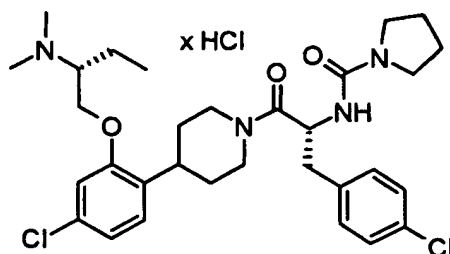
Producto intermedio 57c):



15

Al producto intermedio protegido con Boc 57b) (producto A) (825 mg) en dioxano (2,5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (11 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 120 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en una mezcla de acetona, metanol y Et_2O , se separó por filtración y se lavó con Et_2O . Finalmente, se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P_2O_5 durante la noche para dar un sólido blanco.

Ejemplo 57:



20

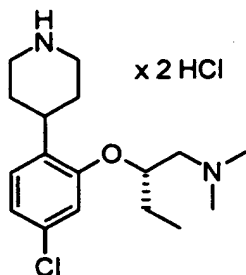
25

Se disolvieron el producto intermedio 57c) (40 mg), el resto B-C 1 (43 mg) y HOBt (24 mg) en DCM (3 ml). Se añadió NMM (31 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (55 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (9 μl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na_2CO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y

se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en DCM, se trató con HCl 1 M en Et₂O (106 µl) y la suspensión resultante se diluyó con éter dietílico y hexano. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico, y se secó a vacío a 40°C durante 2 h. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

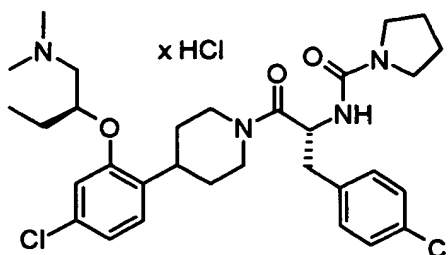
5 Síntesis del ejemplo 58:

Producto intermedio 58a):



Al producto intermedio protegido con Boc 57b) (producto B) (251 mg) en dioxano (0,75 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (3,5 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 120 min. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O, la sal precipitada se separó por filtración y se lavó con Et₂O. Finalmente, se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche para dar un sólido blanco.

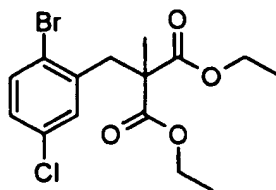
Ejemplo 58:



Se disolvieron el producto intermedio 58a) (40 mg), el resto B-C 1 (43 mg) y HOBt (24 mg) en DCM (3 ml). Se añadió NMM (31 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (55 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (9 µl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en DCM, se trató con HCl 1 M en Et₂O (96 µl) y la suspensión resultante se diluyó con éter dietílico y dioxano. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico, y se secó a vacío a 40°C durante 2 h. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

Síntesis del ejemplo 59:

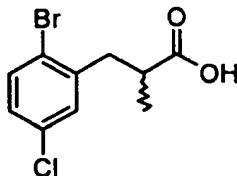
Producto intermedio 59a):



A una disolución de etóxido sódico (1,26 g) en etanol (30 ml) se añadió metilmalonato de dietilo (3,31 ml) seguido del producto intermedio 42a) (5,26 g) y la mezcla de reacción se mantuvo calentando a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. La fase acuosa se extrajo 2 veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto se purificó por destilación.

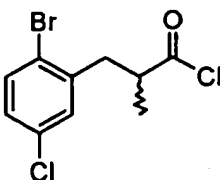
Se recogieron las fracciones que destilaron entre 140 y 220°C a 0,2 mbar.

Producto intermedio 59b):



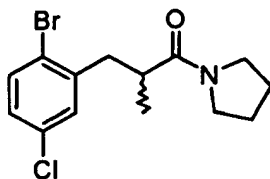
- 5 El producto intermedio 59a) (5,89 g) se calentó a reflujo en KOH 1,8 M en H₂O/EtOH (60 ml) durante 5 h. Después de evaporar el etanol se añadió una cantidad adicional de KOH (18 g) al residuo y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de H₂O, se extrajo con Et₂O y la fase orgánica se lavó con H₂O. Las fases acuosas combinadas se enfriaron con hielo/H₂O y se acidificaron con H₂SO₄ al 50% a pH 1. La suspensión resultante se extrajo 2 veces con Et₂O (100 ml cada vez) y las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se trituró en hexano y menos Et₂O, después se filtró y se lavó con hexano y menos Et₂O. El residuo sólido se descarboxiló calentando a 200°C. La evolución de CO₂ cesó después de 20 min y el producto se dejó enfriar a temperatura ambiente para dar un aceite marrón.

Producto intermedio 59c):



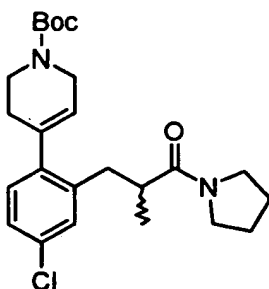
- 15 El producto intermedio 59b) (3,08 g mmol) se disolvió en DCM seco (85 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,03 ml) en DCM (15 ml) seguido de la adición de 1-2 gotas de DMF. Esta mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 2 h (no había más evolución de gas, se obtuvo una disolución transparente) y después se concentró. El producto se secó a presión reducida.

Producto intermedio 59d):



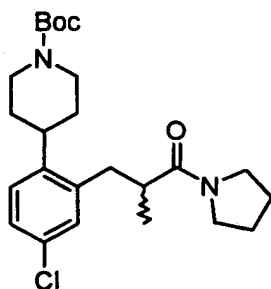
- 20 A una disolución del producto intermedio 59c) (3,24 g) en DCM (70 ml) a 0°C se añadió gota a gota pirrolidina (2,73 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó 2 veces, cada una con HCl 1 M, NaOH 1 M y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se separó por destilación.

25 **Producto intermedio 59e):**



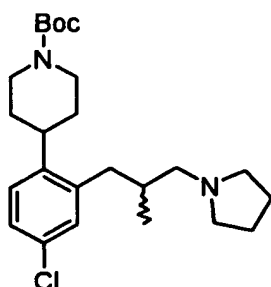
- 5 Se disolvieron el producto intermedio 59d) (3226 mg), éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (3170 mg), carbonato potásico (4047 mg) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM (482 mg) en DMF (100 ml) en un aparato seco en atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó por burbujeo con argón durante 30 min. Después, la suspensión naranja se calentó en atmósfera de argón en un baño de aceite a 85°C durante una noche para dar una suspensión púrpura oscura. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna.

Producto intermedio 59f):



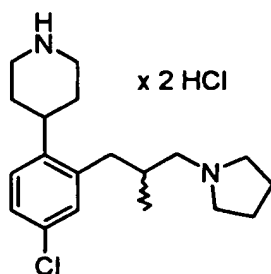
- 10 El producto intermedio 59e) (2793 mg) se disolvió en EtOH (50 ml) y AcOH (50 ml) y se añadió óxido de platino(IV) (148 mg). La mezcla de reacción se evacuó 3 veces y se purgó con hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se coevaporó con tolueno (3 x 75 ml) y finalmente se secó con alto vacío a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna.

15 **Producto intermedio 59g):**

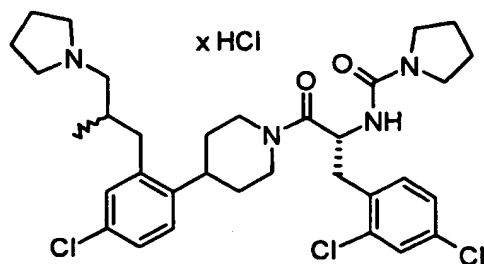


- 20 El producto intermedio 59f) (2092 mg) en éter dietílico (20 ml) se añadió lentamente a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (274 mg) y éter dietílico (30 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con una cantidad mínima de agua. El precipitado inorgánico se separó por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron otra vez y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un aceite incoloro.

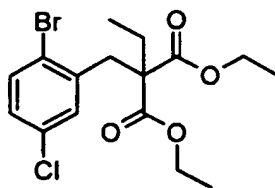
Producto intermedio 59h):



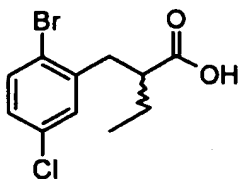
- 25 Al producto intermedio 59g) (901 mg) en dioxano (10 ml) y metanol (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (10 ml) y la disolución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se trituroó con acetona (5 ml) y éter dietílico (50 ml) y el producto se separó por filtración. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 59:

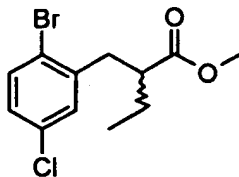
Se disolvieron el producto intermedio 59h) (63 mg), el resto B-C 1 (58 mg) y HOBt (27 mg) en DMF (2 ml). Se añadió NMM (26 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCl (34 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (20 μ l) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con disolución saturada de Na_2CO_3 , 2 veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. La base libre se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió HCl 1 M en éter dietílico (200 μ l). El producto se precipitó por adición de hexano (20 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío sobre P_2O_5 .

Síntesis del ejemplo 63:**Producto intermedio 63a):**

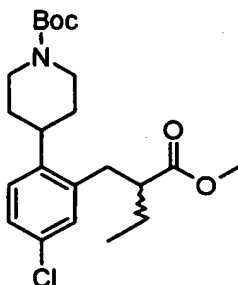
A una disolución de etóxido sódico (2,72 g) en etanol (60 ml) se añadió metilmalonato de dietilo (7,87 ml) seguido del producto intermedio 42a) (11,38 g) y la mezcla de reacción se mantuvo calentando a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. La fase acuosa se extrajo 2 veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto se purificó por destilación. Se recogieron las fracciones que destilaron entre 140 y 220°C a 0,2 mbar.

Producto intermedio 63b):

El producto intermedio 63a) (12,11 g) se calentó a reflujo en KOH 1,8 M en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (150 ml) durante 5 h. Después de evaporar el etanol, se añadió una cantidad adicional de KOH (54 g) al residuo y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 ml), se extrajo con Et_2O y la fase orgánica se lavó con H_2O . Las fases acuosas combinadas se enfriaron con hielo/ H_2O y se acidificaron con H_2SO_4 al 50% a pH 1. La suspensión resultante se extrajo dos veces con Et_2O (200 ml cada vez) y las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se trituró en hexano y menos Et_2O , después se filtró y se lavó con hexano y menos Et_2O . El residuo sólido se descarboxiló calentando a 200°C. La evolución de CO_2 cesó después de 20 min y el producto se dejó enfriar a temperatura ambiente para dar un aceite marrón.

Producto intermedio 63c):

5 El producto intermedio 63b) (5,43 g) se disolvió en metanol (11,93 ml). Después se añadió ácido sulfúrico (365 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche (temperatura del baño de aceite 85°C) con exclusión de humedad mediante un tubo de secado (gel de sílice azul). La mezcla de reacción se evaporó a vacío a 40°C y el residuo aceitoso incoloro se vertió en hielo-agua (100 ml). La emulsión blanca resultante se extrajo con Et₂O (100 ml) y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃ (3 x 30 ml), H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío.

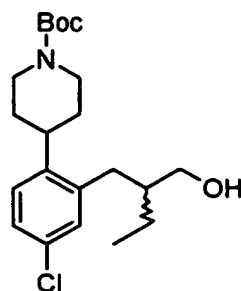
Producto intermedio 63d):

10 **Activación de cinc:** Se añadió Celita (174 mg) en un matraz Schlenk de 50 ml secado con llama y se secó por calentamiento a vacío. Después se añadieron polvo de cinc (883 mg) y DMA seca (1,5 ml) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía una mezcla de TMSCl/1,2-dibromoetano 7:5 v/v (153 μ l de TMSCl, 109 μ l de 1,2-dibromoetano, disolución en 0,7 ml de DMA) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 65°C. La suspensión resultante se envejeció durante 15 min.

15 **Inserción de cinc:** Una disolución de Boc-4-yodopiperidina (3364 mg) en DMA seca (6,8 ml) se añadió lentamente en atmósfera de argón a la mezcla descrita antes a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 65°C. Después la mezcla de reacción se envejeció durante 30 min a temperatura ambiente.

20 **Acoplamiento:** Un matraz de tres bocas de 50 ml se cargó con aducto de dicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y DCM (188 mg), yoduro de cobre (88 mg) y el producto intermedio 63c) (2,36 g) en DMA (11 ml). La mezcla resultante se desgasificó 3 veces y después se añadió el filtrado de la reacción de inserción de cinc. La mezcla de reacción se desgasificó 2 veces, después se calentó a 80°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró con alto vacío a 60°C y el aceite negro que quedaba se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de Celita y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó usando cromatografía rápida.

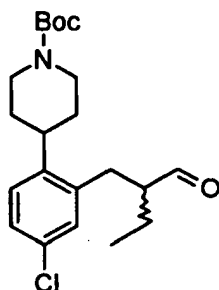
25

Producto intermedio 63e):

30 El producto intermedio 63d) (571 mg) en éter dietílico (20 ml) se añadió lentamente a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (79 mg) y éter dietílico (30 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C

durante 2 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con una cantidad mínima de agua. El precipitado inorgánico se separó por filtración y se lavó 2 veces con éter dietílico. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se separó a presión reducida.

Producto intermedio 63f):

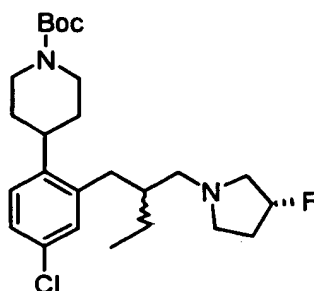


5

El producto intermedio 63e) (450 mg) se disolvió en DMSO seco (6 ml) y trietilamina (1151 μ l). Se añadió lentamente una disolución de complejo de trióxido de azufre-piridina (563 mg) y DMSO seco (6 ml) mientras la mezcla de reacción se mantenía a 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después de acidificar la mezcla de reacción a pH 4,5-5 con HCl 1 N, se vertió en agua. La emulsión resultante se extrajo 3 veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida.

10

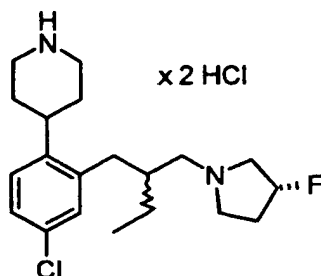
Producto intermedio 63g):



A una disolución del producto intermedio 63f) (97 mg) e hidrocloreto de (R)-3-fluoropirrolidina (33 mg) en 1,2-dicloroetano (3 ml), se añadió DIEA (67 μ l) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (74 mg). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (70 ml), y se lavó 2 veces con disolución saturada de NaHCO₃ (25 ml), agua y salmuera (25 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se purificó por cromatografía rápida.

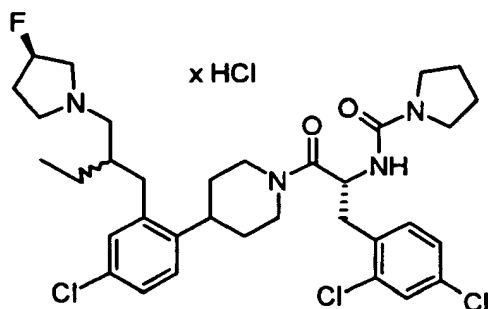
15

Producto intermedio 63h):

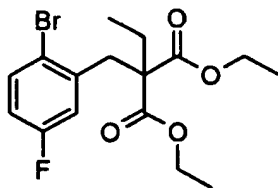


20

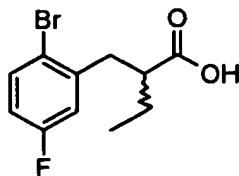
Al producto intermedio 63g) (101 mg) en dioxano (5 ml) y metanol (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (5 ml) y la disolución se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. Después, el disolvente se separó a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido vítreo incoloro.

Ejemplo 63:

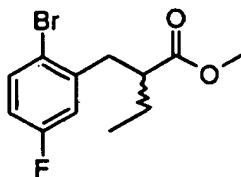
Se disolvieron el producto intermedio 63h) (47 mg), el resto B-C 1 (39 mg) y HOBt (27 mg) en DMF (1 ml). Se añadió NMM (18 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCI (23 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (10 μ l) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con disolución saturada de Na_2CO_3 , 2 veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. La base libre se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se añadió HCl 1 M en éter dietílico (200 μ l). El producto precipitó por adición de hexano (20 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío sobre P_2O_5 .

Síntesis del ejemplo 65:**Producto intermedio 65a):**

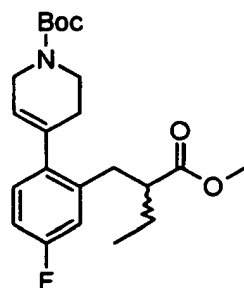
A una disolución de etóxido sódico (1,26 g) en etanol (30 ml) se añadió etilmalonato de dietilo (3,64 ml) seguido de bromuro de 2-bromo-5-fluorobencilo (4,96 g) y la mezcla de reacción se mantuvo calentando a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua, y la fase acuosa se extrajo 2 veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 65b):

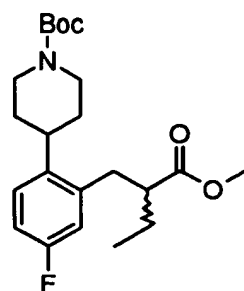
El producto intermedio 65a) (5,27 g) se calentó a reflujo en KOH 1,8 M en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (60 ml) durante 5 h. Después de evaporar el etanol, se añadió una cantidad adicional de KOH (18 g) al residuo y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml), se extrajo con Et_2O y la fase orgánica se lavó con H_2O . Las fases acuosas combinadas se enfriaron en hielo/ H_2O y se acidificaron con H_2SO_4 al 50% a pH 1. La suspensión resultante se extrajo dos veces con Et_2O (100 ml cada vez) y las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se trituró en hexano y menos Et_2O , después se filtró y se lavó con hexano y menos Et_2O . El residuo sólido se descarboxiló calentando a 200°C. La evolución de CO_2 cesó después de 20 min y el fundido se dejó enfriar a temperatura ambiente para dar agujas de color beige.

Producto intermedio 65c):

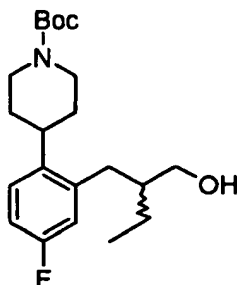
5 El producto intermedio 65b) (2,71 g) se disolvió en metanol (7,53 ml). Después se añadió ácido sulfúrico (100 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche (temperatura del baño de aceite 85°C) con exclusión de humedad mediante un tubo de secado (gel de sílice azul). La mezcla de reacción se evaporó a vacío a 40°C y el residuo aceitoso incoloro se vertió en hielo-agua (50 ml). La emulsión blanca resultante se extrajo con Et₂O (75 ml) y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃ (3 x 20 ml), H₂O (15 ml) y salmuera (15 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío.

Producto intermedio 65d):

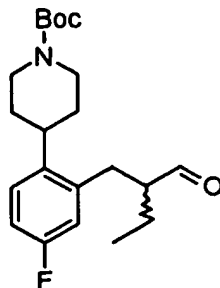
10 Se disolvieron el producto intermedio 65c) (2520 mg), éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (2829 mg), carbonato de potasio (3611 mg) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM (425 mg) en DMF (100 ml) en un aparato seco en atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó por burbujeo con argón durante 30 min. Después, la suspensión naranja se calentó en atmósfera de argón en un baño de aceite a 85°C durante una noche para dar una suspensión púrpura oscura.
15 La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna.

Producto intermedio 65e):

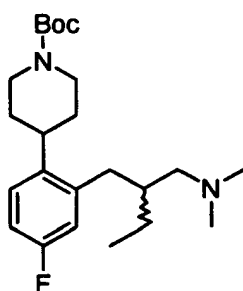
20 El producto intermedio 65d) (1453 mg) se disolvió en etanol (50 ml) y se añadió paladio sobre carbón activado al 10% (150 mg). La mezcla de reacción se purgó 3 veces con hidrógeno (5 bar) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (25 bar) durante la noche. La mezcla bruta se filtró a través de Celita y el disolvente se separó a presión reducida para dar un aceite beige.

Producto intermedio 65f):

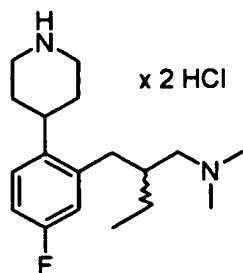
5 El producto intermedio 65e) (1288 mg) en éter dietílico (20 ml) se añadió lentamente a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (186 mg) y éter dietílico (30 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con una cantidad mínima de agua. El precipitado inorgánico se separó por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron otra vez y el disolvente se separó a presión reducida.

Producto intermedio 65g):

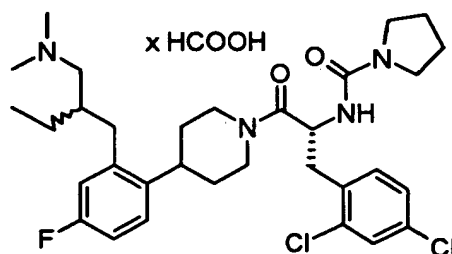
10 A una disolución del producto intermedio 65f) (1001 mg) en DCM (20 ml) se añadió lentamente periodinano de Dess-Martin (1510 mg). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por TLC indicaba que la reacción no se había completado. Se añadió un segundo lote de periodinano de Dess-Martin (755 mg) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 65h):

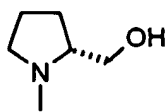
20 A una disolución del producto intermedio 65g) (91 mg) y dimetilamina, disolución 2,0 M en THF (250 µl) en 1,2-dicloroetano (3 ml), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (74 mg). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (70 ml) y se lavó dos veces con disolución saturada de NaHCO₃ (25 ml), agua y salmuera (25 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 65i):

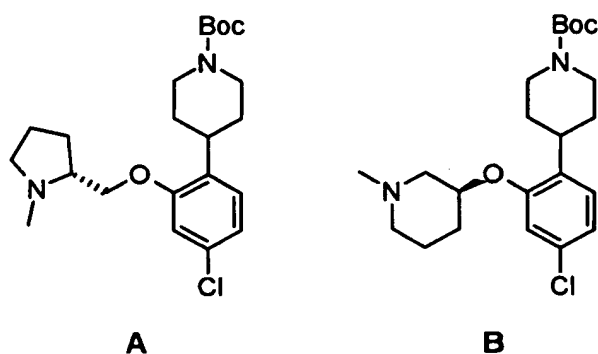
Al producto intermedio 65h) (74 mg) en dioxano (5 ml) y metanol (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (5 ml), y la disolución se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. Después, el disolvente se separó a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido vítreo incoloro.

5 **Ejemplo 65:**

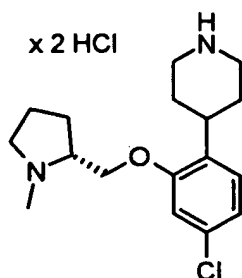
10 Se disolvieron el producto intermedio 65i) (35 mg), el resto B-C 1 (34 mg) y HOBt (16 mg) en DMF (1 ml). Se añadió NMM (26 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCl (20 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (10 μ l) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con disolución saturada de Na_2CO_3 , 2 veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC-MS preparativa.

Síntesis del ejemplo 69:15 **Producto intermedio 69a):**

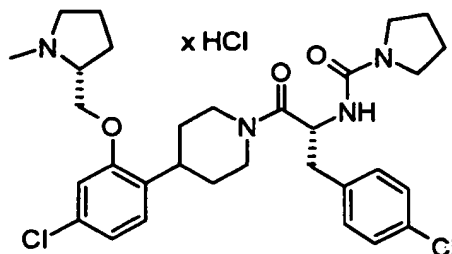
20 Una disolución de D-prolinol (2,50 ml), disolución de formaldehído (3,23 ml, al 36,5% en H_2O) y ácido fórmico (1,93 ml) en agua (17 ml) se mantuvo a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se diluyó con agua y se hizo alcalina por adición de NaOH 1 N (pH 10-11). La disolución acuosa se extrajo 2 veces con Et_2O y las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío hasta sequedad. Las fases acuosas combinadas se saturaron con NaCl y el pH se ajustó a 14 por adición de NaOH 1 N. La disolución acuosa se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío hasta sequedad. Se combinaron el extracto 1 y el extracto 2 y se purificaron por destilación en un destilador Kugelrohr (20 mbar / 90-110°C).

Producto intermedio 69b):

Una disolución del producto intermedio 27d) (0,50 g), producto intermedio 69a) (0,37 g) y trifenilfosfina (0,84 g) en THF (15 ml) en atmósfera de argón, se enfrió en hielo/H₂O. Se añadió gota a gota DEAD (aproximadamente al 40% en tolueno, 1,47 ml) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 5°C (aproximadamente 15 min). Después de agitar durante otros 10 min en hielo/H₂O, se quitó el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad a 40°C. Los dos productos regioisómeros se separaron por cromatografía rápida.

Producto intermedio 69c):

Al producto intermedio protegido con Boc 69b) (producto A) (358 mg) en dioxano (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (5 ml) y la disolución se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en isopropanol y la sal precipitó después de 5 min. La suspensión se diluyó con acetona y Et₂O, el sólido se separó por filtración, se lavó con acetona y Et₂O y finalmente se secó a vacío sobre Sicapent durante la noche.

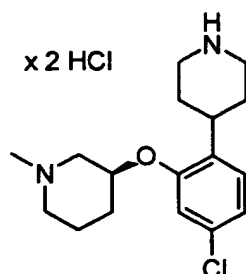
Ejemplo 69:

Se disolvieron el producto intermedio 69c) (50 mg), el resto B-C 1 (40 mg) y HOBt (30 mg) en DCM (3 ml). Se añadió NMM (40 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (44 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (11 μl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en DCM, se trató con HCl 1 M en Et₂O (108 μl) y la suspensión resultante se diluyó con éter dietílico y hexano. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico y se secó a vacío a 40°C durante 2 h. El

producto se obtuvo en forma de un sólido blanquecino.

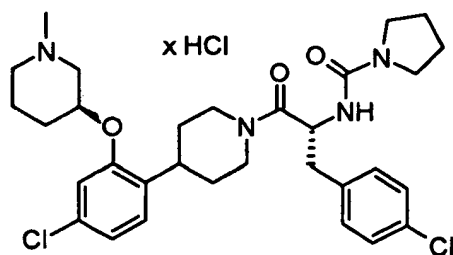
Síntesis del ejemplo 70:

Producto intermedio 70a):



5 Al producto intermedio protegido con Boc 69b) (producto B) (84 mg) en dioxano (0,5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (1,5 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en isopropanol y la sal precipitó después de 5 min. La suspensión se diluyó con acetona y Et₂O, el sólido se separó por filtración, se lavó con acetona y Et₂O y finalmente se secó a vacío sobre Sicapent durante la noche.

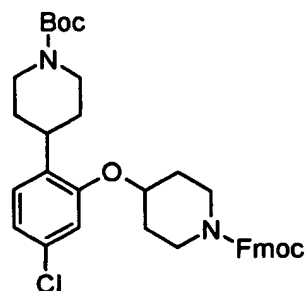
10 **Ejemplo 70:**



15 Se disolvieron el producto intermedio 70a) (24 mg), el resto B-C 1 (26 mg) y HOBt (15 mg) en DCM (2 ml). Se añadió NMM (19 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (21 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (5 μl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en DCM, se trató con HCl 1 M en Et₂O (60 μl) y la suspensión resultante se diluyó con éter dietílico y hexano. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico y se secó a vacío a 40°C durante 2 h. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

20 **Síntesis del ejemplo 71:**

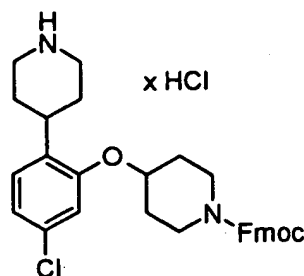
Producto intermedio 71a):



25 Una disolución del producto intermedio 27d) (250 mg) y N-(Fmoc)-4-piperidinol (519 mg) y trifetilfosfina (521 mg) en THF anhidro (8 ml) en atmósfera de argón, se enfrió en hielo/H₂O. Después se añadió gota a gota

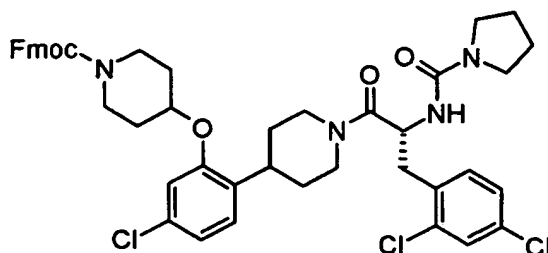
DEAD (aproximadamente al 40% en tolueno, 735 μ l) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 5°C (aproximadamente 15 min). Después de agitar durante otros 10 min en hielo/H₂O, se quitó el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 45°C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N, disolución saturada de Na₂CO₃, H₂O y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se trituró en CH₂Cl₂ y EtOAc, el sólido insoluble se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ y EtOAc. El filtrado se evaporó a vacío hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida.

Producto intermedio 71b):



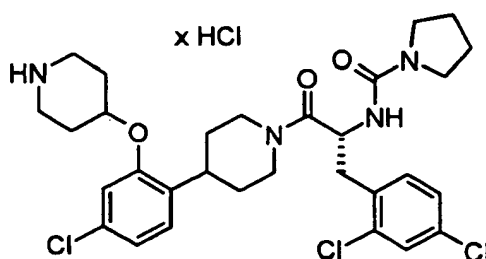
Al producto intermedio protegido con Boc 71a) (40 mg) en dioxano (0,5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2,0 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetona y el producto se precipitó por adición de Et₂O y hexano. El producto se separó por filtración y se lavó con hexano y Et₂O.

Producto intermedio 71c):



Se disolvieron el resto B-C 1 (14 mg) y HOAt (6 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml), después se añadió EDCI (11 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió el producto intermedio 71b) (21 mg) seguido de NMM (10 μ l) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N, disolución saturada de Na₂CO₃, H₂O y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío hasta sequedad.

Ejemplo 71:

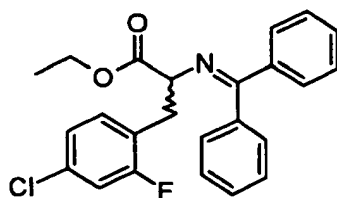


Se añadió dietilamina (0,5 ml) a una disolución del producto intermedio 71c) (31 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía rápida. La base libre se disolvió en CH₂Cl₂, se acidificó con HCl en Et₂O 1 M (25 μ l) y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y la sal se precipitó por adición de Et₂O y hexano. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y Et₂O y se secó a vacío a 40°C durante 2 horas. El producto

se obtuvo en forma de un sólido blanco.

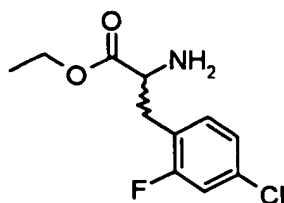
Síntesis del ejemplo 80:

Producto intermedio 80a):



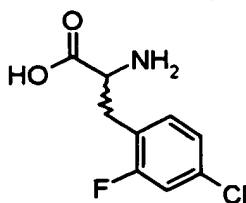
5 Se disolvieron el éster de etilo de la N-(difenilmetil)glicina (9,29 g), 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (8,63 g) y cloruro de benciltrietilamonio (TEBAC) (7,91 g) en DCM (100 ml) y se añadió KOH acuoso al 10% (91 ml). La mezcla de dos fases resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, se separó la fase orgánica y se concentró. El residuo se recogió en éter dietílico (200 ml) y se lavó con agua (150 ml) seguido de salmuera (100 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 80b):

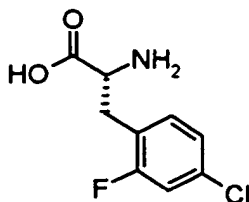


15 Se añadió en porciones HCl acuoso al 5% en H₂O (9 ml) a una disolución del producto intermedio 80a) (1 g) en THF (3,4 ml) a 0°C. Después de la adición apareció un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el THF a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) al residuo. La disolución acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 75 ml) y con DCM (75 ml). La fase acuosa después se hizo básica con NaOH acuoso 5 N (2 ml) y NaOH acuoso 1 N (12 ml) para dar pH 7/8. El compuesto se extrajo con DCM (5 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna.

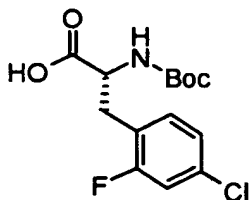
Producto intermedio 80c):



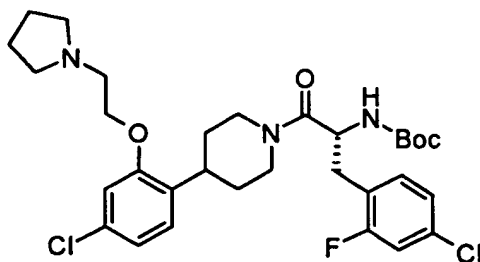
25 Se añadió en porciones hidróxido sódico acuoso 1 N (5,5 ml) a una disolución del producto intermedio 80b) (446 mg) en THF (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua (60 ml) al residuo. La fase acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 90 ml; 3 x 30 ml) y DCM (2 x 100 ml). La fase acuosa se neutralizó con HCl acuoso 5 N (1 ml). Las impurezas se extrajeron con éter dietílico (2 x 100 ml). La fase acuosa se evaporó hasta sequedad y se añadió agua (40 ml). La suspensión se puso en el refrigerador durante la noche, se filtró y el producto, un sólido blanco, se aclaró con agua y éter dietílico. El filtrado se volvió a evaporar hasta sequedad y se añadió agua (10 ml). La suspensión se puso en el refrigerador durante la noche, se filtró y el segundo lote de producto se aclaró con agua y éter dietílico. Los sólidos de los 2 lotes se combinaron y se secaron a vacío.

Producto intermedio 80d):

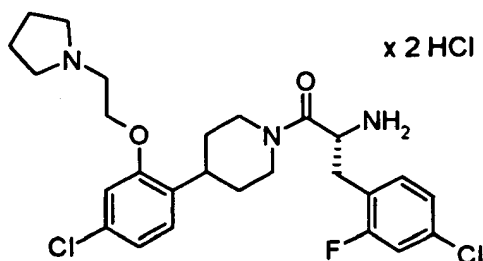
5 Se disolvió el producto intermedio racémico 80c) (313 mg) en tampón de Tris-maleato (26 ml, pH 7,8) que contenía KCl 0,1 M. A esta disolución se añadió L-aminoácido oxidasa (Sigma Tipo 1, actividad 0,33 unidades/mg; 10 mg) y catalasa (1 mg). Después de 84 h, la mezcla de reacción se llevó a pH 7 con HCl 0,5 N y se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre Dowex 50, eluyendo el aminoácido con amoníaco 1 N. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche.

Producto intermedio 80e):

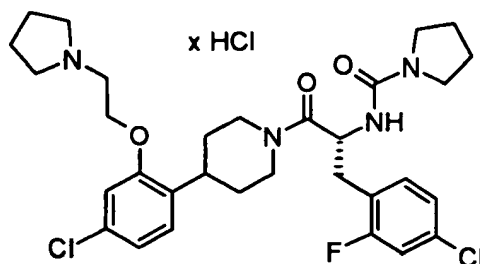
10 Se disolvió el producto intermedio 80d) (360 mg) en hidróxido sódico 2 M (0,7 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (188 mg) en dioxano (1 ml). Después de media hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. Se añadió un segundo lote de dicarbonato de di-terc-butilo (79 mg) y se continuó agitando durante otras 4 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se añadió agua (20 ml). La fase acuosa se lavó con éter dietílico (5 x 40 ml) y DCM (3 x 30 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío.

Producto intermedio 80f):

20 A una disolución del producto intermedio 80e) (60 mg) en DMF seca (3,6 ml) se añadió HOBt (32 mg), EDCI (40 mg) y NMM (83 µl). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y después se añadió el producto intermedio 20b) (79 mg) en forma de sólido a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con acetato de etilo (35 ml) y se lavó sucesivamente con agua (20 ml), seguido de disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y salmuera (35 ml). Las fases acuosas se extrajeron otra vez con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna.

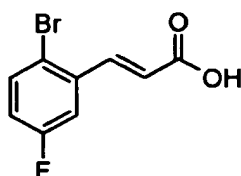
Producto intermedio 80g):

5 Se disolvió el producto intermedio 80f) (95 mg) en dioxano (1,6 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1,13 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se trituró con Et₂O. Se obtuvo un compuesto sólido beige. Se separó por filtración, se aclaró con Et₂O y se secó con alto vacío.

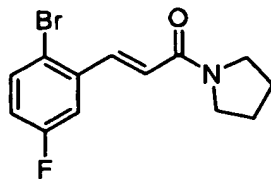
Ejemplo 80:

10 Se disolvió el producto intermedio 80g) (58 mg) en 1,2-dicloroetano (3 ml) y se añadió trietilamina (45 µl) seguido del producto intermedio 104i) (37 mg) y la mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida.

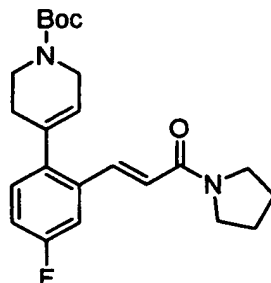
15 La base libre se disolvió en acetato de etilo (100 µl), se trató con HCl 1 N en Et₂O (53 µl) y la suspensión resultante se diluyó con éter dietílico (0,5 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío sobre Sicapent.

Síntesis del ejemplo 96:**Producto intermedio 96a):**

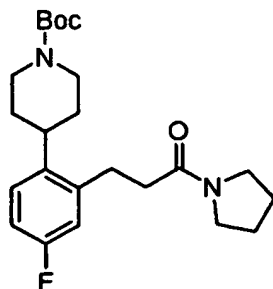
20 Una mezcla de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído (10,15 g), ácido malónico (5,72 g) y piridina (1,5 ml) en etanol (25 ml) se mantuvo a reflujo durante 7,5 h. Después de enfriar en un baño de hielo, la masa cristalina se separó por filtración. Los cristales se lavaron con etanol frío (10 ml) y después se lavaron 2 veces con éter dietílico (10 ml cada una). El residuo se suspendió en etanol (60 ml) y se mantuvo a reflujo durante 2-3 h. La mezcla se enfrió y se filtró y el sólido se secó a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de agujas incoloras.

Producto intermedio 96b):

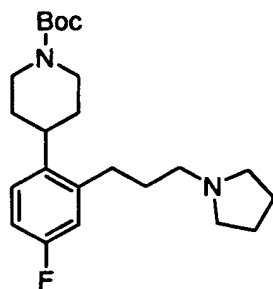
5 Se disolvieron el producto intermedio 96a) (2451 mg), pirrolidina (918 μ l), EDCI (2109 mg) y DMAP (100 mg) en DCM (100 ml) y se agitaron durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo 2 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 3 veces con HCl 0,5 N (30 ml cada una), 3 veces con disolución de hidróxido sódico 1 M y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un sólido blanco.

Producto intermedio 96c):

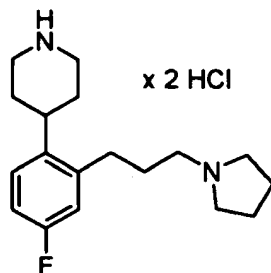
10 Se disolvieron el producto intermedio 96b) (1130 mg), éster de pinacol del ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (1231 mg), carbonato potásico (1571 mg) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) y DCM (188 mg) en DMF (50 ml) en un aparato seco en atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó por burbujeo con argón durante 30 min. Después, la suspensión naranja se calentó en atmósfera de argón en un baño de aceite a 85°C durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un sólido beige.

Producto intermedio 96d):

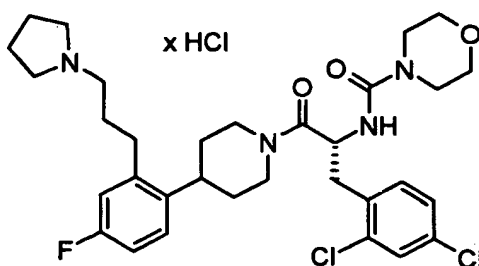
20 El producto intermedio 96c) (1459 mg) se disolvió en etanol (50 ml) y se añadió paladio sobre carbón activado al 10% (150 mg). La mezcla de reacción se purgó 3 veces con hidrógeno (5 bar) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (10 bar) durante 3 días. La mezcla bruta se filtró a través de Celita y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite gris-amarillo.

Producto intermedio 96e):

5 El producto intermedio 96d) (1472 mg) en éter dietílico (20 ml) se añadió lentamente a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (207 mg) y éter dietílico (30 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con una cantidad mínima de agua. El precipitado inorgánico se separó por filtración y se lavó 2 veces con éter dietílico. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para dar un aceite amarillo pálido.

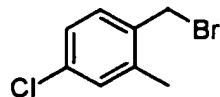
Producto intermedio 96f):

10 Al producto intermedio 96e) (654 mg) en dioxano (10 ml) y metanol (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (10 ml), y la disolución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se trituró con acetona (5 ml) y éter dietílico (50 ml) y el producto se separó por filtración para dar un sólido blanquecino.

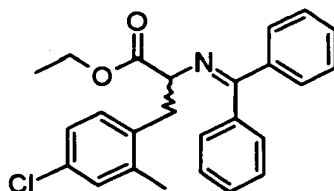
Ejemplo 96:

15 Se disolvieron el producto intermedio 96f) (58 mg), el resto B-C 2 (61 mg) y HOBt (27 mg) en DCM (2 ml). Se añadió NMM (26 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCI (46 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 60 min. Se añadió una cantidad adicional de NMM (20 µl) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃ (3 x 20 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida. El producto purificado se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se trató con HCl 1 M en Et₂O (200 µl), y la suspensión resultante se diluyó con hexano (20 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y éter dietílico y se secó a vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante la noche. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

20

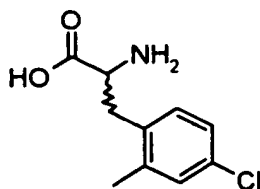
Síntesis del ejemplo 104:**Producto intermedio 104a):**

5 Se añadió tribromuro de fósforo (735 μ l) a una disolución agitada de alcohol 4-cloro-2-metilbencílico (3,5 g) en tolueno (30 ml) a 40°C. La disolución se calentó a 100°C durante 30 min y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se decantó el líquido y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con éter dietílico (70 ml) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron para dar un residuo semisólido. El residuo se disolvió en éter dietílico (350 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo claro.

Producto intermedio 104b):

10 Se disolvieron el éster de etilo de la *N*-(difenilmetileno)glicina (5,27 g), el producto intermedio 104a) (4,81 g) y cloruro de benciltriethylamonio (TEBAC) (4,49 g) en DCM (52 ml) y se añadió KOH acuoso al 10% (52 ml). La mezcla de dos fases resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, se separó la fase orgánica y se concentró. El residuo se recogió en éter dietílico (125 ml) y se lavó con agua (100 ml) seguido de salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna rápida.

15

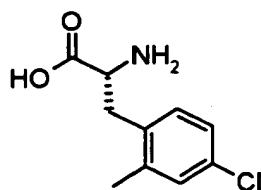
Producto intermedio 104c):

20 Se añadió en porciones HCl acuoso al 5% (50 ml) a una disolución del producto intermedio 104b) (5,6 g) en THF (20 ml) a 0°C. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua (200 ml) al residuo. La fase acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 250 ml) y con DCM (250 ml). La fase acuosa después se hizo básica con NaOH acuoso 5 N (11 ml) para dar pH 7/8 y se extrajo con DCM (8 x 400 ml). La fase acuosa se concentró a un volumen de 150 ml y se extrajo con DCM (11 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un aceite amarillo. El producto bruto se disolvió en THF (20 ml) y se añadió en porciones hidróxido sódico acuoso 1 N (12,1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua (50 ml) al residuo. La fase acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 100 ml) y DCM (2 x 100 ml) y después se neutralizó a pH 7 con HCl acuoso 5 N (2 ml). La fase acuosa se evaporó a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido blanco.

25

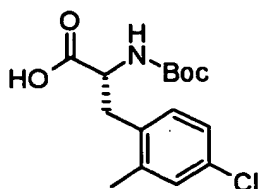
Producto intermedio 104d):

30



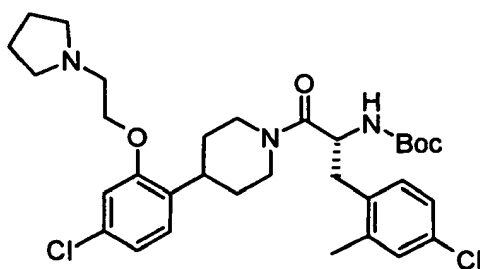
5 Se disolvió el producto intermedio 104c) (2,96 g) en tampón de Tris-maleato (125 ml) que contenía KCl 0,1 M. A la disolución turbia se añadió L-aminoácido oxidasa (Sigma Tipo 1, 85 mg) y catalasa (85 mg). Después de 84 h de agitación enérgica a 35°C, la reacción se llevó a pH 7 con HCl 0,5 N (4,5 ml). La disolución acuosa se redujo a un volumen de 10 ml y después se purificó por intercambio iónico usando Dowex 50 (60 ml). El producto se eluyó con agua (500 ml), y después amoniaco 1 N (800 ml). Los eluatos combinados se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título.

Producto intermedio 104e):



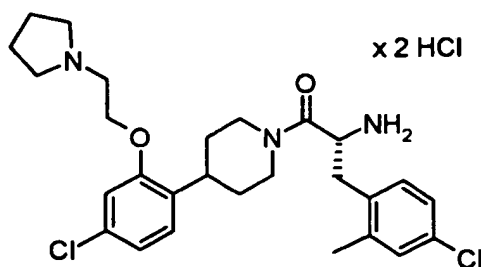
10 Se disolvió el producto intermedio 104d) (88 mg) en hidróxido sódico acuoso 2 N (0,58 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (101 mg) seguido de dioxano (0,5 ml). Después de media hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 12 h. Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (101 mg) y NaOH acuoso 1 N (0,29 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 20 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se añadió agua (2 ml). La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico acuoso 1 N (1,3 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar una cera incolora. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna.

Producto intermedio 104f):



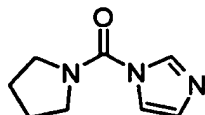
20 A una disolución del producto intermedio 104e) (35 mg) en DMF seca (2 ml) se añadió HOBt (19 mg), EDCI (23 mg) y NMM (49 µl). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y después se añadió el producto intermedio 20b) (47 mg) en forma de sólido a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó sucesivamente con agua (15 ml), seguido de disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y salmuera (25 ml). Las fases acuosas se extrajeron otra vez con acetato de etilo (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna.

Producto intermedio 104g):



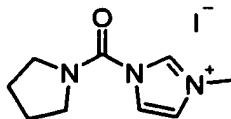
5 Se disolvió el producto intermedio 104f) (23 mg) en dioxano (0,4 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,28 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (0,1 ml) y se trituró con Et₂O. Se obtuvo un compuesto sólido beige. Se separó por filtración, se aclaró con Et₂O y se secó con alto vacío.

Producto intermedio 104h):



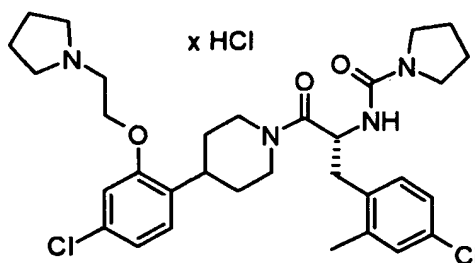
10 Se disolvieron pirrolidina (2295 µl) y 1,1'-carbonildiimidazol (4865 mg) en THF seco (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con H₂O (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó a vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido cristalino incoloro.

Producto intermedio 104i):



15 El producto intermedio 104h) (3725 mg) se disolvió en MeCN seco (35 ml). Se añadió yoduro de metilo (9200 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con exclusión de luz durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se secó con alto vacío durante 4 h a temperatura ambiente. El producto bruto se trituró en acetona caliente (25 ml), se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se agitó enérgicamente durante la noche. El compuesto cristalino insoluble se separó por filtración, se lavó con acetona (3 x 6 ml) y finalmente se secó a vacío sobre P₂O₅ durante la noche para dar un sólido cristalino incoloro.

20 **Ejemplo 104:**

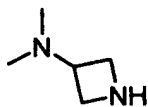


25 El producto intermedio 104g) (17 mg) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se añadió trietilamina (14 µl) seguido del producto intermedio 104i) (11 mg) y la mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida.

La base libre se disolvió en acetato de etilo (25 μ l), se trató con HCl 1 N en Et₂O (20 μ l), y la suspensión resultante se diluyó con éter dietílico (0,5 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío sobre Sicapent.

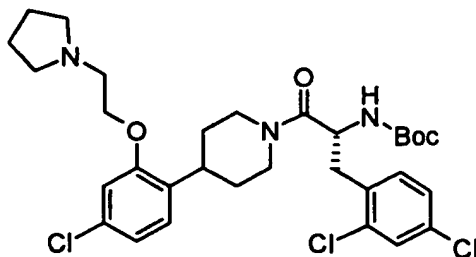
El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (7 ml), se añadió Fmoc-OSu (911 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con HCl 0,1 N, agua y salmuera. Las fases acuosas combinadas se hicieron básicas con disolución saturada de Na_2CO_3 y se extrajeron 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, después se combinaron y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía rápida.

Producto intermedio 121b):



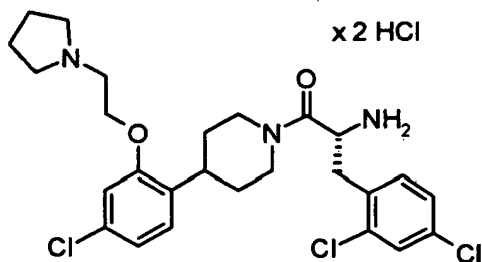
El producto intermedio 121a) (280 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se añadió TFA (1,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo básica por adición de disolución saturada de Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo 2 veces con THF. Las fases de THF combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El producto se obtuvo en forma de una disolución en agua y THF (~2 ml).

Producto intermedio 121c):

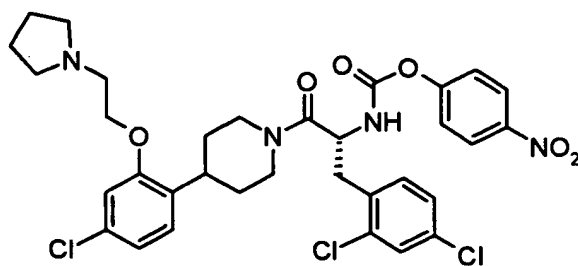


A la Boc-D-2,4-diclorofenilalanina (1336 mg) en DCM (20 ml) se añadió el hidrocloruro de la amina de 20b) (1145 mg), N-metilmorfolina (935 μl), HOBt (689 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió EDCI (1052 mg) y se continuó agitando durante 1 h. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (275 μl) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (180 ml), se lavó con disolución saturada de Na_2CO_3 (3 x 30 ml), agua (2 x 30 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. La purificación por cromatografía rápida dio el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

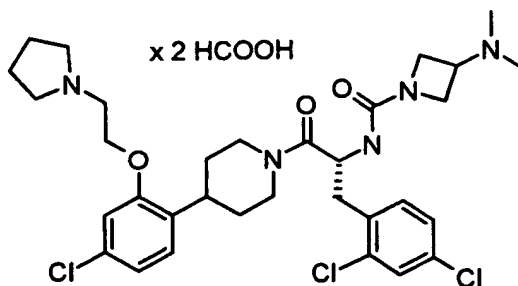
Producto intermedio 121d):



Al producto intermedio protegido con Boc 121c) (1756 mg) en dioxano (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (30 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se trituró en acetona (30 ml), se separó por filtración y se lavó con acetona (3 ml) y Et_2O (2 x 5 ml), para dar un sólido blanco que se secó a vacío sobre P_2O_5 a temperatura ambiente durante la noche.

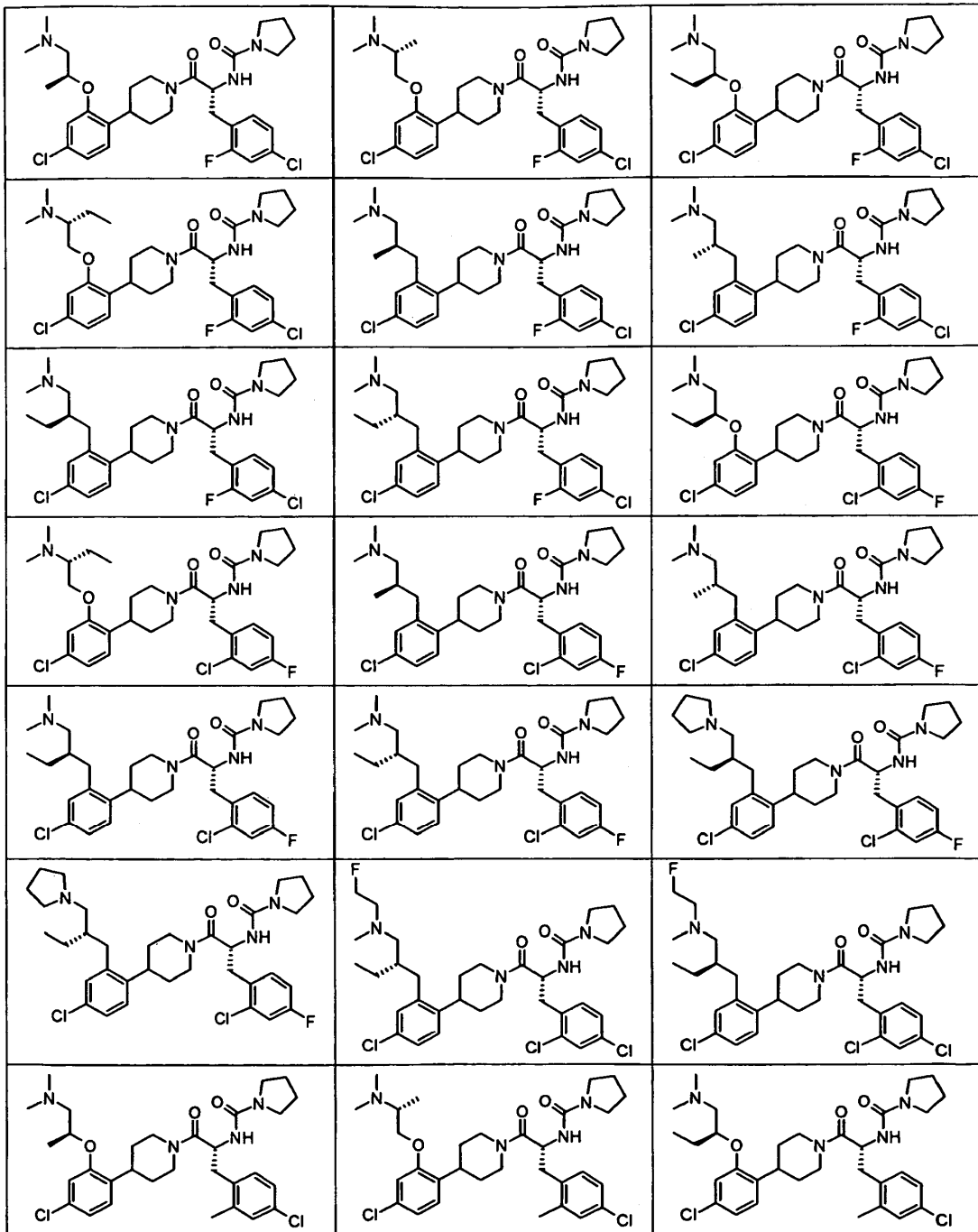
Producto intermedio 121e):

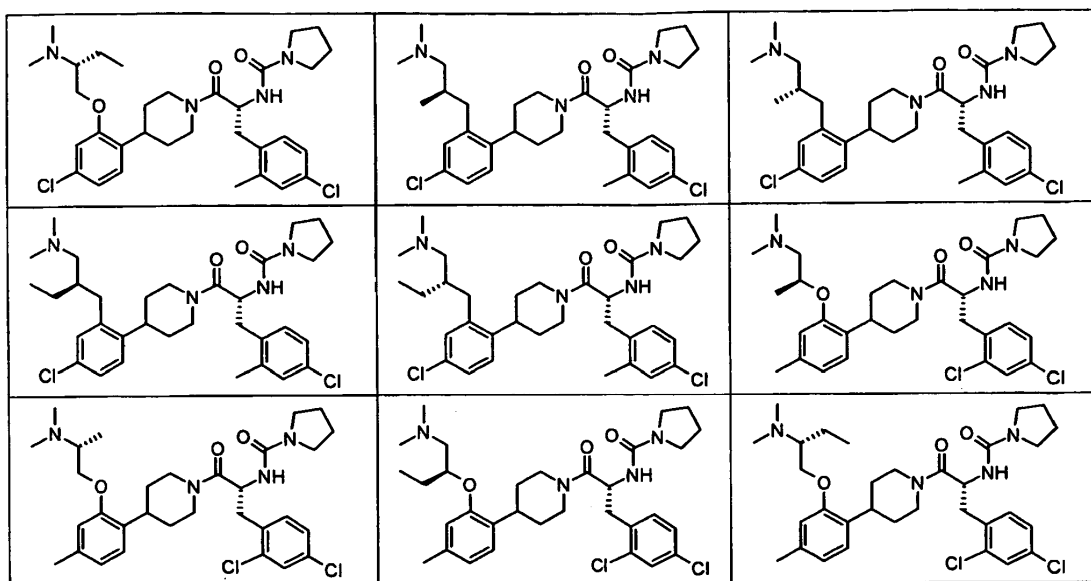
5 El producto intermedio 121d) (149 mg) se suspendió en DCM (7,5 ml) y se añadió NMM (96 μ l). La mezcla se enfrió en un baño de hielo con agitación. Después se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (76 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 60 min. Después se quitó el baño de hielo y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃ (3 x 25 ml), agua (20 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío.

Ejemplo 121:

10 A una disolución del producto intermedio 121e) (50 mg) en THF (4 ml) se añadió el producto intermedio 121b) (~104 mg en 2 ml de agua/THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida seguido de purificación con HPLC preparativa-MS.

15 A continuación se ilustran ejemplos adicionales.





Ensayos biológicos

A. Ensayo de unión

5 Se usa un ensayo de unión a membrana para identificar inhibidores competitivos de NDP-alfa-MSH con marcaje fluorescente que se unen a preparaciones de membrana de células HEK293 que expresan receptores de melanocortina humanos.

10 Se dispensa el compuesto de ensayo o NDP-alfa-MSH sin marcar en diferentes concentraciones, a una placa de microvaloración de 384 pocillos. Se dispensa NDP-alfa-MSH con marcaje fluorescente en una sola concentración, seguido de la adición de las preparaciones de membrana. La placa se incuba durante 5 h a temperatura ambiente.

El grado de polarización de la fluorescencia se determina con un lector de microplaca de polarización de la fluorescencia.

B. Ensayo funcional

15 La actividad agonista de los receptores de melanocortina humanos se determina en un ensayo basado en membrana homogénea. La competición entre el AMPc no marcado y una cantidad fija de AMPc con marcaje fluorescente para un número limitado de sitios de unión en un anticuerpo específico de AMPc, se pone de manifiesto por polarización de la fluorescencia.

20 Se dispensa el compuesto de ensayo o NDP-alfa-MSH no marcado en diferentes concentraciones a una placa de microvaloración de 384 pocillos. Se añaden preparaciones de membrana de células HEK293 que expresan los receptores de melanocortina humanos. Después de un periodo de preincubación corto, se añade una cantidad adecuada de ATP, GTP y el anticuerpo de AMPc y la placa se incuba más antes de dispensar el conjugado de AMPc con marcaje fluorescente. La placa se incuba durante 2 h a 4°C antes de leerla en un lector de microplaca de polarización de la fluorescencia. Se compara la cantidad de AMPc producido como respuesta a un compuesto de ensayo, con la producción de AMPc que resulta de la estimulación con NDP-alfa-MSH.

25 Se ensayaron compuestos representativos de la presente invención y se encontró que se unían al receptor de melanocortina-4. Se encontró que, en general, estos compuestos tenían valores de CI_{50} menores que 2 μ M.

Tabla 16: Datos biológicos para ejemplos seleccionados de la invención

<u>Ejemplo</u>	Ensayo de unión a hMC-4R CI ₅₀ /nM	Ensayo funcional de hMC-4R CE ₅₀ /nM	ensayo funcional de % de activación
SHU-9119	1,9		7
NDP- α -MSH	1,1	3,4	100
2	3,7		0
36	9,6		0
95	5,3		0
110	4,4		0
113	3,0		0

C. Modelos de ingestión de alimento in vivo**1. Paradigma de la alimentación espontánea**

La ingestión de alimento en ratas se mide después de administración i.p. o p.o. del compuesto de ensayo (véase, p.ej., A.S. Chen y col., *Transgenic Res.* 2000 Apr; 9(2): 145-154).

5 2. Modelo de anorexia inducida por LPS y caquexia inducida por tumor

La prevención o mejora de la anorexia inducida por la administración de lipopolisacáridos (LPS) o de la caquexia inducida por el crecimiento tumoral, se determina tras la administración i.p. o p.o. de compuestos de ensayo a ratas (véase, p. ej., D.L. Marks, N. Ling, y R.D. Cone, *Cancer Res.* 2001 Feb 15; 61 (4): 1432-1438).

D. Ensayo de ex-cópula de ratas

10 Se usan ratas macho Sprague Dawley obtenidas por cesárea (CD), sexualmente maduras (aproximadamente 60 días de edad) con el ligamento suspensorio eliminado quirúrgicamente para prevenir la retracción de los penes en la vaina del pene durante las evaluaciones ex-cópula. Los animales reciben alimento y agua a voluntad y se mantienen con un ciclo de luz/oscuridad normal. Los estudios se llevan a cabo durante el ciclo de luz.

15 1. Condicionamiento a la restricción supina para ensayos de reflejos ex-cópula.

Este condicionamiento tarda aproximadamente 4 días. El día 1, los animales se ponen en un limitador oscurecido y se dejan durante 15-30 minutos. El día 2, los animales se restringen a una posición supina en el limitador durante 15-30 minutos. El día 3, los animales se restringen en la posición supina con la vaina del pene retraída durante 15-30 minutos. El día 4, los animales se restringen en la posición supina con la vaina del pene retraída hasta que se observan respuestas del pene. Algunos animales requieren más días de condicionamiento antes de aclimatarse completamente a los procedimientos; los que no responden no se siguen evaluando. Después de cualquier manipulación o evaluación, los animales reciben un premio para asegurar el refuerzo positivo.

20 2. Ensayos de reflejos ex-cópula.

25 Las ratas se restringen suavemente a una posición supina con el torso anterior colocado dentro de un cilindro de un tamaño adecuado para permitir el acicalado normal de la cabeza y las patas. Para una rata de 400-500 gramos, el diámetro del cilindro es de aproximadamente 8 cm. El torso inferior y las patas traseras se restringen con un material no adhesivo (Vetrap). Un trozo adicional de Vetrap, con un agujero, a través del cual pasará el glande del pene, se ajusta sobre el animal para mantener la vaina del prepucio en una posición retraída. Se observarán las respuestas del pene, normalmente denominadas ensayos de reflejo genital ex-cópula. Normalmente, tendrán lugar espontáneamente una serie de erecciones del pene unos minutos después de la retracción de la vaina. Los tipos de respuestas eréctiles reflexogénicas normales incluyen alargamiento, agrandamiento, acopamiento y curvatura. Un alargamiento se clasifica como una extensión del cuerpo del pene. Un agrandamiento es una dilatación del glande del pene. Un acopamiento se define como una erección intensa en la que el margen distal del glande del pene se abre formando una copa. Una curvatura es una dorsiflexión del cuerpo del pene.

35 Se realizan evaluaciones iniciales y/o con vehículo para determinar si un animal responderá y cómo lo hará. Algunos animales tardan mucho tiempo hasta la primera respuesta mientras que otros no responden. Durante esta

evaluación inicial, se registran la latencia para el tiempo de la primera respuesta y el número y tipo de respuestas. El marco temporal del ensayo es de 15 minutos después de la primera respuesta.

5 Después de un mínimo de 1 día entre evaluaciones, a estos mismos animales se les administra el compuesto de ensayo a 20 mg/kg y se evalúan los reflejos del pene. Todas las evaluaciones se graban en video y se puntúan posteriormente. Los datos se recogen y se analizan usando ensayos t de 2 colas de datos pareados para comparar las evaluaciones iniciales y/o con vehículo con las evaluaciones tratadas con fármaco de animales individuales. Se utilizan grupos de un mínimo de 4 animales para reducir la variabilidad.

10 En cada estudio se incluyen controles de referencia positivos para asegurar la validez del estudio. A los animales se les puede administrar por diversas vías de administración dependiendo de la naturaleza del estudio que se va a realizar. Las vías de administración incluyen intravenosa (IV), intraperitoneal (IP), subcutánea (SC) e intracerebroventricular (ICV).

E. Modelos de disfunción sexual femenina

15 Los ensayos en roedores relacionados con la receptividad sexual femenina incluyen el modelo de comportamiento de lordosis y las observaciones directas de la actividad copuladora. También existe un modelo de reflejo uretrogenital en ratas anestesiadas sometidas a transección espinal para medir el orgasmo tanto en ratas macho como hembra. Éstos y otros modelos animales establecidos de disfunción sexual femenina se han descrito en K.E. McKenna y col., "A Model For The Study of Sexual Function en Anesthetized Male and Female Rats" *Am. J. Physiol.*, (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 30): R1276-R1285, 1991; K.E. McKenna, y col., "Modulation By Peripheral Serotonin of The Threshold For Sexual Reflexes in Female Rats", *Pharm. Bioch. Behav.* 40: 151-156, 1991; y L.K. Takahashi, y col., "Dual Estradiol Action in The Diencephalon and The Regulation of Sociosexual Behavior in Female Golden Hamsters", *Brain Res.*, 359: 194-207, 1985.

Ejemplos de una composición farmacéutica

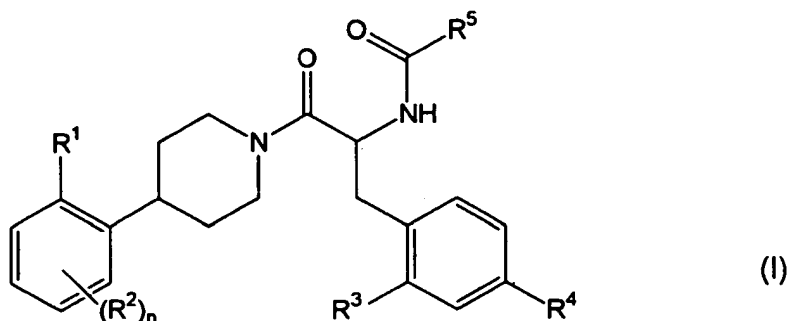
25 Como realización específica de una composición oral de un compuesto de la presente invención, se formulan 30 mg del ejemplo 2 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

Como otra realización específica de una composición oral de un compuesto de la presente invención, se formulan 25 mg del ejemplo 20 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

30 Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a algunas realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la materia apreciarán que se pueden hacer en ellas diferentes cambios, modificaciones y sustituciones sin salirse del alcance de la invención. Por ejemplo, se pueden aplicar dosificaciones eficaces distintas de las dosis preferidas expuestas antes, como consecuencia de las respuestas farmacológicas específicas observadas y pueden variar dependiendo del compuesto activo particular seleccionado, así como con el tipo de formulación y modo de administración usados, y dichas variaciones o diferentes esperadas en los resultados, se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención. Por lo tanto, se pretende que la invención esté limitada solo por el alcance de las siguientes reivindicaciones y que dichas reivindicaciones sean interpretadas de forma tan amplia como sea razonable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



y los enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

5 R^1 es $-(C(R^6)_2)_n-T$, o

$-O-(C(R^6)_2)_m-T$;

R^6 se selecciona independientemente de

H,

F,

10 OH,

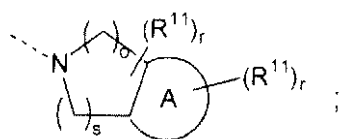
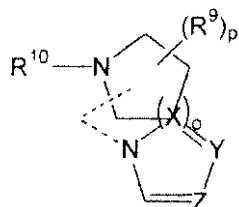
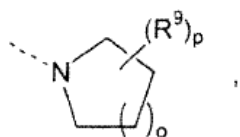
OCH₃,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH y OCH₃, y

cicloalquilo C₃₋₆, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH y OCH₃;

15 T es NR⁷R⁸,

Morfolina



20

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre sí de

H,

alquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆,

5 alquinilo C₂₋₆ y

alquilen(C₂₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆),

en los que cada alquilo, alquenilo y alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, CN u OH;

R⁹ se selecciona independientemente de

10 halógeno,

CN,

OH,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH, y

O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH,

15 alquilen(C₁₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH;

R¹⁰ es H o

alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona independientemente de

20 halógeno,

CN,

OH,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH,

O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH,

25 alquilen(C₁₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH;

-NH₂,

-NH(alquilo C₁₋₆), y

-N(alquilo C₁₋₆)₂;

30 X es CH o N;

Y es CH o N;

Z es CH o N;

A es un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros, que contiene 0-2 átomos de nitrógeno;

R² se selecciona independientemente de

35 F,

Cl,

CH₃, y

CF₃;

R³ es H,

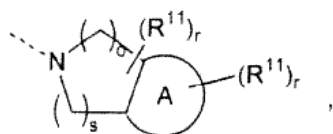
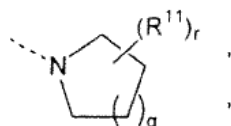
Cl,

F, o

CH₃;

5 R⁴ es Cl o F;

R⁵ es



morfolina, opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes R¹⁴ iguales o diferentes, o NR¹²R¹³;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre sí de

- 10 alquilo C₁₋₆,
 alquenilo C₂₋₆,
 alquinilo C₂₋₆ y
 alquilen(C₂₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆), y
 alquilen(C₂₋₆)-N(alquilo C₁₋₆)₂;

- 15 R¹⁴ es alquilo C₁₋₆,
 alquilen(C₁₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆),
 alquilen(C₁₋₆)-OH,
 alquilen(C₁₋₆)-NH₂,
 alquilen(C₁₋₆)-NH(alquilo C₁₋₆), o

- 20 alquilen(C₁₋₆)-N(alquilo C₁₋₆)₂;

l es 1, 2, 3 ó 4;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o es 0, 1 ó 2;

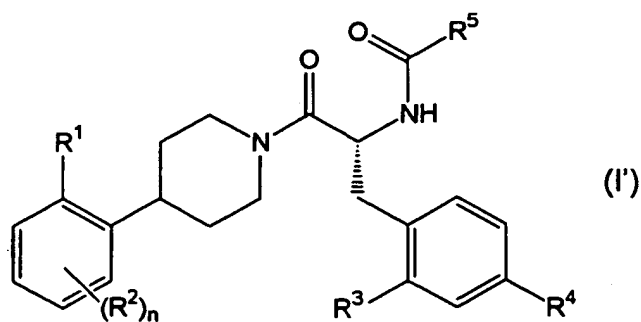
- 25 p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

q es 0, 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4 y

s es 1 ó 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula (I')



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son como se definen en la reivindicación 1.

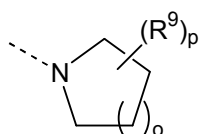
3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que

R^1 es $-(CH_2)_l-T$,

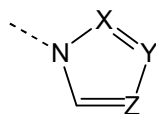
5 $-O-(CH_2)_m-T$;

T es NR^7R^8 ,

morfolina,



10



;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre sí de

15

alquilo C_{1-6} ,

alquenilo C_{2-6} ,

alquinilo C_{2-6} y

alquilen(C_{2-6})-O-alquilo(C_{1-6}),

R^9 se selecciona independientemente de

20

halógeno,

CN,

OH,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH, y

O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH,

25

X es CH o N;

Y es CH o N;

Z es CH o N;

R^2 se selecciona independientemente de

F,

30

Cl,

CH₃, y

CF₃;

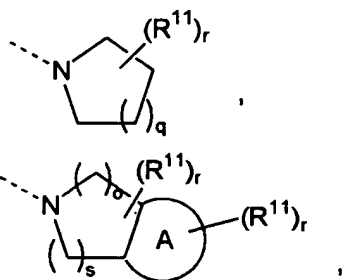
R³ es H,

Cl, o

5 CH₃;

R⁴ es Cl;

R⁵ es



morfolina, opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes R¹⁴ iguales o diferentes, o NR¹²R¹³,

10 R¹¹ se selecciona independientemente de

halógeno,

CN,

OH,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH,

15 O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH,

alquilen(C₁₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH;

-NH₂,

-NH(alquilo C₁₋₆), y

20 -N(alquilo C₁₋₆)₂;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre sí de

alquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆,

25 alquilen(C₂₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆);

R¹⁴ es alquilo C₁₋₆,

alquilen(C₁₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆),

alquilen(C₁₋₆)-OH,

alquilen(C₁₋₆)-NH₂,

30 alquilen(C₁₋₆)-NH(alquilo C₁₋₆), o

alquilen(C₁₋₆)-N(alquilo C₁₋₆)₂;

A es un anillo saturado, insaturado o aromático que contiene 0-2 átomos de nitrógeno;

l es 1, 2, 3 ó 4;

m es 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 o es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

q es 0, 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

s es 1, ó 2.

- 10 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que al menos uno de R⁷ y R⁸ se selecciona de
- alquenilo C₂₋₆,
alquinilo C₂₋₆, y
alquilen(C₂₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆).
- 15 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
- R² es F o Cl, y
R³ es Cl.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que
- l es 2 ó 3, y
- 20 m es 2 ó 3.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como medicamento.
8. Uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos, enfermedades o afecciones sensibles a la inactivación o activación del receptor de melanocortina-4 en un mamífero.
- 25 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la caquexia por cáncer.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis del desgaste muscular.
- 30 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la anorexia.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la ansiedad y/o la depresión.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la obesidad.
- 35 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la diabetes mellitus.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la disfunción sexual masculina o femenina.
- 40 16. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la disfunción eréctil.
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento o profilaxis de la caquexia por cáncer, desgaste muscular, anorexia, ansiedad y/o depresión, obesidad, diabetes mellitus, disfunción sexual masculina o femenina y/o disfunción eréctil.