

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 626**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01) **A61P 25/22** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 25/24** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08784892 .5**
96 Fecha de presentación: **18.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2176250**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE HETEROARILPIPERIDINA SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 4 DE LA MELANOCORTINA.**

30 Prioridad:
19.07.2007 US 950676 P
19.07.2007 EP 07014219

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.01.2012

73 Titular/es:
SANTHERA PHARMACEUTICALS (SCHWEIZ) AG
HAMMERSTRASSE 47
4410 LIESTAL, CH

72 Inventor/es:
HERZNER, Holger;
SOEBERDT, Michael;
WEYERMANN, Philipp;
NORDHOFF, Sonja;
FEURER, Achim;
DEPPE, Holger;
SIENDT, Hervé;
TERINEK, Miroslav;
RUMMEY, Christian y
HENNEBÖHLE, Marco

74 Agente: **Miltenyi, Peter**

ES 2 371 626 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 heteroarilpiperidina sustituidos como moduladores del receptor 4 de la melanocortina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de heteroarilpiperidina sustituidos como moduladores del receptor 4 de la melanocortina. Dependiendo de la estructura y la estereoquímica, los compuestos de la invención son o bien agonistas selectivos o bien antagonistas selectivos del receptor 4 de la melanocortina (MC-4R) humano. Los agonistas pueden usarse para el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como obesidad, diabetes y disfunción sexual, mientras que los antagonistas son útiles para el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, esclerosis lateral amiotrófica, ansiedad y depresión.
10 Generalmente, todas las enfermedades y trastornos en los que está implicada la regulación del MC-4R pueden tratarse con los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

15 Las melanocortinas (MC) se derivan de la proopiomelanocortina (POMC) por medio de la escisión proteolítica. Estos péptidos, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimuladora de melanocitos α (α -MSH), β -MSH y γ -MSH, oscilan en tamaño desde 12 hasta 39 aminoácidos. El agonista endógeno más importante para la activación central del MC-4R parece ser el tridecapéptido α -MSH. Entre las MC, se notificó que la α -MSH actúa como neurotransmisor o neuromodulador en el cerebro. Los péptidos MC, particularmente α -MSH, tienen un amplio rango de efectos sobre las funciones biológicas incluyendo el comportamiento alimentario, la pigmentación y la función exocrina. Los efectos biológicos de α -MSH están mediados por una subfamilia de receptores acoplados a proteína G de 7 segmentos
20 transmembrana, denominados receptores de la melanocortina (MC-R). La activación de cualquiera de estos MC-R da como resultado la estimulación de la formación de AMPc.

Hasta la fecha se han identificado cinco tipos diferentes de subtipo de receptor para las MC (MC-1R a MC-5R) y éstos se expresan en diferentes tejidos.

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

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

El MC-3R se expresa en el cerebro (ubicado predominantemente en el hipotálamo) y los tejidos periféricos como el intestino y la placenta, y estudios de desactivación han revelado que el MC-3R puede ser responsable de alteraciones en el comportamiento alimentario, el peso corporal y la termogénesis.

35 El MC-4R se expresa principalmente en el cerebro. Datos abrumadores soportan el papel del MC-4R en homeostasis de energía. Desactivaciones genéticas y la manipulación farmacológica de MC-4R en animales han demostrado que agonizar el MC-4R provoca pérdida de peso y antagonizar el MC-4R produce aumento de peso (A. Kask *et al.*, "Selective antagonist for the melanocortin-4 receptor (HS014) increases food intake in free-feeding rats", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245: 90-93 (1998)).

40 El MC-5R se expresa de manera ubicua en muchos tejidos periféricos incluyendo grasa blanca, placenta y también se observa un bajo nivel de expresión en el cerebro. Sin embargo su expresión es máxima en las glándulas exocrinas. La desactivación genética de este receptor en ratones da como resultado una regulación alterada de la función de las glándulas exocrinas, conduciendo a cambios en la repulsión de agua y la termorregulación. Los ratones con desactivación génica de MC-5R también revelaron una producción lipídica reducida de las glándulas sebáceas (Chen *et al.*, *Cell*, 91: 789-798 (1997)).

45 Se ha centrado la atención en el estudio de los moduladores de MC-3R y MC-4R y su uso en el tratamiento de trastornos del peso corporal, tales como la obesidad y la anorexia. Sin embargo, la evidencia ha demostrado que los péptidos MC tienen efectos fisiológicos potentes además de su papel en la regulación de la pigmentación, el comportamiento alimentario y la función exocrina. En particular, recientemente se ha demostrado que la α -MSH induce un efecto antiinflamatorio potente en modelos tanto agudos como crónicos de inflamación incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino, lesión por reperusión/isquemia renal y hepatitis inducida por endotoxinas. La administración de α -MSH en estos modelos da como resultado una reducción sustancial del daño tisular mediado por inflamación, una disminución significativa en la infiltración leucocitaria y una reducción drástica en los niveles altos de citocinas y otros mediadores hasta niveles casi iniciales. Estudios recientes han demostrado que las acciones antiinflamatorias de la α -MSH están mediadas por el MC-1R. El mecanismo mediante el que el agonismo
50 de MC-1R da como resultado una respuesta antiinflamatoria es probablemente a través de la inhibición del activador
55

de la transcripción proinflamatorio, NF- κ B. El NF- κ B es un componente fundamental de la cascada proinflamatoria, y su activación es un evento central en el inicio de muchas enfermedades inflamatorias. Adicionalmente, las acciones antiinflamatorias de la α -MSH pueden estar, en parte, mediadas por el agonismo de MC-3R y/o MC-5R.

5 Aún no se ha identificado un solo MC-R específico que pueda seleccionarse como diana para el control de la obesidad, aunque se han presentado evidencias de que la señalización de MC-4R es importante en la mediación del comportamiento alimentario (S.Q. Giraudo *et al.*, "Feeding effects of hypothalamic injection of melanocortin-4 receptor ligands", *Brain Research*, 80: 302-306 (1998)). Evidencias adicionales de la implicación de los MC-R en la obesidad incluyen: 1) el ratón agouti (A^{vy}) que expresa ectópicamente 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 con desactivación génica de MC-4R (D. Huszar *et al.*, *Cell*, 88: 131-141 (1997)) repiten el fenotipo del ratón agouti y estos ratones son obesos; 3) el heptapéptido cíclico melanotanina II (MT-II) (un agonista de MC-1R, -3R, -4R y -5R no selectivo) inyectado por vía intracerebroventricular (i.c.v.) en roedores, reduce la ingesta de comida en diversos modelos de alimentación animal (NPY, ob/ob, agouti, en ayunas) mientras que SHU-9119 inyectado i.c.v. (antagonista de MC-3R y 4R; agonista de MC-1R y -5R) revierte este efecto y puede inducir hiperfagia; 4) se ha notificado 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 ingesta de comida y el aumento de peso corporal a lo largo de un periodo de 12 semanas (I. Corcos *et al.*, "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)).

20 El MC-4R parece desempeñar también un papel en otras funciones fisiológicas, concretamente controlando el comportamiento de limpieza, la erección y la tensión arterial. La disfunción eréctil designa el estado médico de la incapacidad de lograr una erección suficiente del pene para un coito satisfactorio. El término "impotencia" se emplea a menudo para describir este estado prevalente. Se ha encontrado que los agonistas de los receptores de melanocortina sintéticos inician las erecciones en los hombres con disfunción eréctil psicogénica (H. Wessells *et al.*, "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 provocar la estimulación normal de la excitación sexual. Evidencias de la implicación de los MC-R en la disfunción sexual masculina y/o femenina se detallan en el documento WO 00/74679.

30 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 capacidad reducida para convertir la glucosa en glicógeno para su almacenamiento en las células hepáticas y musculares. En la diabetes tipo I, esta capacidad reducida para almacenar glucosa está provocada por una producción reducida de insulina. La "diabetes tipo II" o "diabetes mellitus no insulino dependiente" (DMNID) es la forma de diabetes que se debe a una resistencia profunda al efecto regulador o estimulante de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa o de los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, el tejido adiposo, hepático y muscular. Esta resistencia a la capacidad de respuesta a la insulina da como resultado una activación por insulina insuficiente de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo, y una represión inadecuada por la insulina de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. Cuando estas células pasan a ser insensibles a la insulina, el cuerpo intenta compensarlo produciendo niveles de insulina anómalamente altos y se obtiene como resultado hiperinsulemia. La hiperinsulemia está asociada con la hipertensión y un peso corporal elevado. Dado que la insulina está implicada en promover la captación celular de glucosa, aminoácidos y triglicéridos de la sangre mediante 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 en enfermedades cardiovasculares. El conjunto de síntomas que incluyen la hiperinsulemia combinada con hipertensión, peso corporal elevado, niveles elevados de triglicéridos y niveles elevados de LDL, se conoce como síndrome X. Los agonistas de MC-4R pueden ser útiles en el tratamiento de la DMNID y el síndrome X.

Entre los subtipos de receptores de MC, el receptor de MC4 también es de interés en cuanto a la relación con el estrés y la regulación del comportamiento emocional, basándose en los siguientes hallazgos. El estrés inicia una cascada compleja de respuestas que incluyen eventos de comportamiento, bioquímicos y endocrinos. Muchas de estas respuestas se inician mediante la liberación del factor de liberación de corticotropina (CRF) (M.J. Owen y C.B. Nemeroff, "Physiology and pharmacology of corticotrophin releasing factor". *Pharmacol. Rev.* 43: 425-473 (1991)). Además de la activación del sistema del CRF del cerebro, existen varias líneas de evidencia de que las melanocortinas (MC), que se derivan de la proopiomelanocortina mediante procesamiento enzimático, median en respuestas bioquímicas y de comportamiento importantes para el estrés y, por consiguiente, en trastornos inducidos por estrés como la ansiedad y depresión (Shigeyuki Chaki *et al.*, "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)).

60 Las enfermedades crónicas, tales como las infecciones o tumores malignos, van asociadas frecuentemente con caquexia que resulta de una combinación de una disminución en el apetito y una pérdida de masa corporal magra. La pérdida extensa de masa corporal magra está desencadenada a menudo por un proceso inflamatorio y está asociada habitualmente con un aumento de los niveles plasmáticos de citocinas (por ejemplo TNF- α), lo 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 de energía. Las evidencias experimentales en ratones que portan tumores sugieren que la caquexia puede prevenirse o revertirse mediante la inactivación genética del receptor de MC4 o el bloqueo del receptor de MC4. El aumento de peso corporal en los ratones tratados puede atribuirse a una mayor cantidad de masa corporal magra, que consiste principalmente en músculo esquelético (D.L. Marks *et al.* "Role of the central melanocortin system in cachexia". *Cancer Res.* 61: 1432-1438 (2001)).

Las observaciones clínicas indican que la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) puede estar inversamente correlacionada con el peso corporal (por ejemplo Ludolph AC, *Neuromuscul Disord.* (2006) 16 (8):530-8). Por consiguiente, pueden usarse inhibidores de MC-4R para tratar pacientes con ELA.

Los moduladores del receptor de la melanocortina ya se conocen de la bibliografía. El documento WO 2004/024720 A1 describe derivados de piperazinurea que son agonistas selectivos del receptor 4 de la melanocortina humana y como tales se asegura que son útiles en el tratamiento de la prevención de trastornos relacionados con la obesidad.

El documento WO 2005/047253 A1 describe derivados de piperidina 4,4-disustituídos que se postula que funcionan como agonistas de los receptores de la melanocortina.

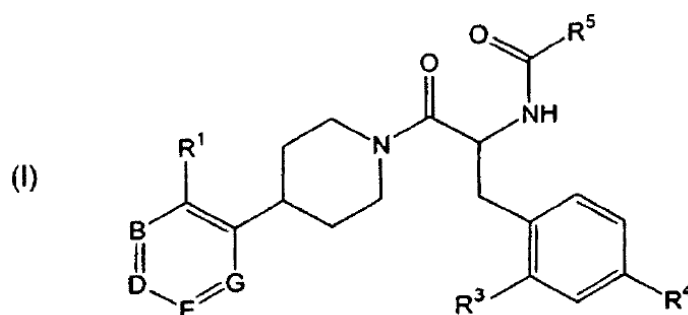
También se describen derivados de piperidina sustituidos en el documento DE 103 00973 que se refiere a ácidos y ésteres carboxílicos que tienen un anillo de piperidina o un anillo de piperazina como núcleo central de la molécula y en los que el núcleo está sustituido adicionalmente en la posición para 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 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cefaleas, diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), 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 los tejidos, el tratamiento agudo o preventivo de sofocos menopáusicos de mujeres con una deficiencia de estrógenos o para el tratamiento del dolor.

El documento WO 2007/115798 A1 se refiere a derivados de fenilpiperidina sustituidos que actúan como moduladores del receptor 4 de la melanocortina y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos en los que está implicada la regulación del MC-4R.

En vista de las deficiencias sin resolver en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos tal como se comentó anteriormente, es un objeto de la presente invención proporcionar derivados de heteroarilpiperidina sustituidos novedosos con una capacidad mejorada para cruzar la barrera hematoencefálica, que sean útiles como moduladores del receptor 4 de la melanocortina para tratar la caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, ansiedad, depresión, obesidad, diabetes, disfunción sexual, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades con implicación del MC-4R.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a derivados de heteroarilpiperidina sustituidos de fórmula estructural (I)



en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , B, D, E y G se definen tal como se describe más adelante.

Los derivados de heteroarilpiperidina de fórmula estructural (I) son eficaces como moduladores de los receptores de la melanocortina y son particularmente eficaces como moduladores selectivos del receptor 4 de la melanocortina (MC-4R). Por tanto son útiles para el tratamiento de trastornos en los que está implicada la activación o inactivación del MC-4R. Pueden usarse los agonistas para el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como obesidad, diabetes y disfunción sexual, mientras que los antagonistas son útiles para el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ansiedad y depresión.

Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para el tratamiento y/o la profilaxis de

caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ansiedad, depresión, obesidad, diabetes mellitus, disfunción sexual masculina y/o femenina y disfunción eréctil.

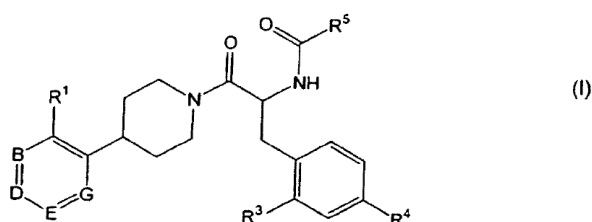
5 En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ansiedad, depresión, obesidad, diabetes mellitus, disfunción sexual masculina y/o femenina y disfunción eréctil.

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

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a derivados de heteroarilpiperidina sustituidos útiles como moduladores de los receptores de la melanocortina, en particular, agonistas de MC-4R y antagonistas de MC-4R selectivos.

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



y los enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

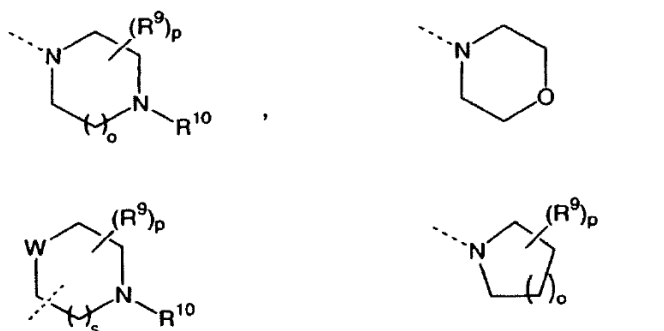
15 en la que

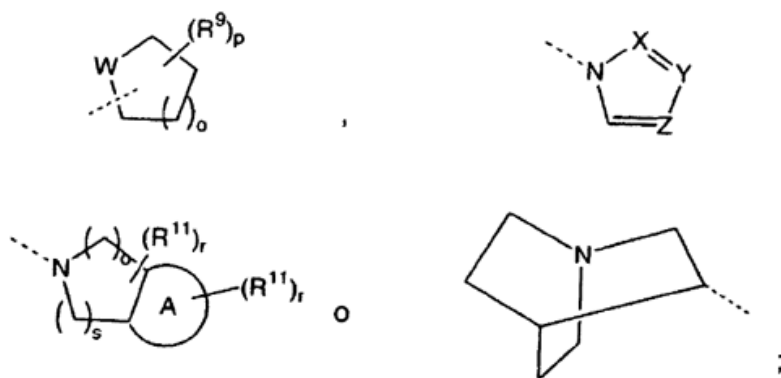
R¹ es -N(R¹⁰)-(C(R⁶)₂)_m-T
 -(C(R⁶)₂)_r-T o
 -O-(C(R⁶)₂)_m-T;

R⁶ se selecciona independientemente de

20 H,
 F,
 OH,
 OCH₃,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH y
 25 OCH₃, y
 cicloalquilo C₃₋₆, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH y
 OCH₃;

T es NR⁷R⁸,





R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre sí de

H,

alquilo C₁₋₆,

5 alquenilo C₂₋₆,

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;

10 R⁹ se selecciona independientemente de

halógeno,

CN,

OH,

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

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

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

NR¹²R¹³;

R¹⁰ es H o

20 alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona independientemente de

halógeno,

CN,

OH,

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

alquenilo C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆,

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

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

alquil C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₆,

-OC(O)-alquilo C₁₋₆,

-NH₂,

-NH(alquilo C₁₋₆) y

5 -N(alquilo C₁₋₆)₂;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre sí de

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con OH,

alqueno C₂₋₆,

alquino C₂₋₆,

10 alquilen C₂₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y

alquilen C₂₋₆-N-(alquilo C₁₋₆)₂;

W es CH, O o NR¹⁰;

X es CH o N;

Y es CH o N;

15 Z es CH o N;

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

B es CR² o N;

G es CR² o N;

D es CR² o N;

20 E es CR² o N;

con la condición de que una o dos de las variables B, G, D y E deben ser N;

R² se selecciona independientemente de

H,

F,

25 Cl,

CH₃,

OCH₃ y

CF₃;

R³ es H,

30 Cl,

F o

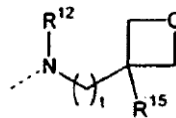
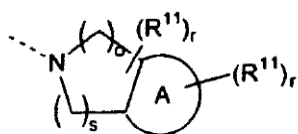
CH₃;

R⁴ es Cl

F o

35 CH₃;

R⁵ es



morfolina, opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes R^{14} iguales o diferentes,

5 heterociclo saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 7 miembros, que contiene en el anillo un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes R^{11} iguales o diferentes, o

$NR^{12}R^{13}$;

R^{14} es alquilo C_{1-6} ,

alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} ,

alquilen C_{1-6} -OH,

10 alquilen C_{1-6} -NH₂,

alquilen C_{1-6} -NH-alquilo C_{1-6} , o

alquilen C_{1-6} -N(alquilo C_{1-6})₂;

R^{15} es H o

alquilo C_{1-6} ;

15 l es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 s es 1 ó 2 y

t es 0 ó 1.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se definen tal como sigue:

R^1 es $-N(R^{10})-(C(R^6)_2)_m-T$

$-(C(R^6)_2)_n-T$ o

25 $-O-(C(R^6)_2)_m-T$;

R^6 se selecciona independientemente de

H,

F,

OH,

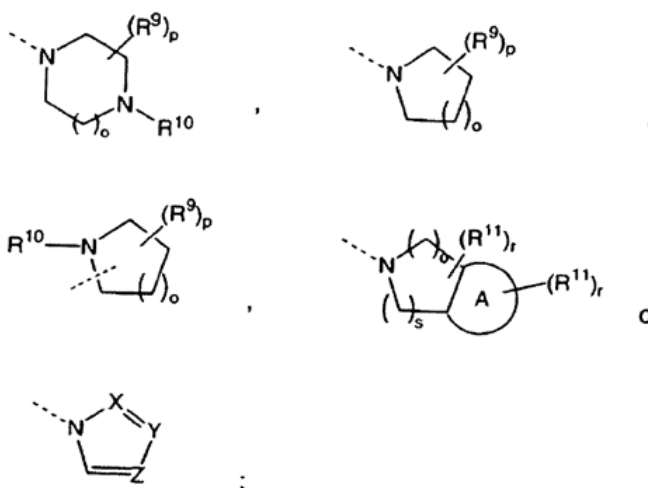
30 OCH_3 ,

alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH y OCH_3 , y

cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, OH y OCH_3 ;

35 T es NR^7R^8 ,

morfolina,



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

- H,
- alquilo C_{1-6} ,
- alquenilo C_{2-6} ,
- alquinilo C_{2-6} y
- alquilen C_{2-6} -O-alquilo C_{1-6} ,

5

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

10 R^9 se selecciona independientemente de

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

15

R^{10} es H o

- alquilo C_1-C_6 ;

20 R^{11} se selecciona independientemente de

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

25

- $-NH_2$,

-NH(alquilo C₁₋₆) y

-N(alquilo C₁₋₆)₂;

X es CH o N;

Y es CH o N;

5 Z es CH o N;

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

B es CR² o N;

G es CR² o N;

D es CR² o N;

10 E es CR² o N;

con la condición de que una o dos de las variables B, G, D y E deben ser N;

R² se selecciona independientemente de

H,

F,

15 Cl,

CH₃,

OCH₃ y

CF₃;

R³ es H,

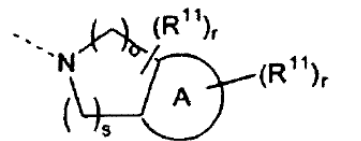
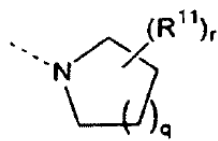
20 Cl,

F o

CH₃;

R⁴ es Cl o F;

R⁵ es



25

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

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre sí de

alquilo C₁₋₆,

30 alquenilo C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆,

alquilen C₂₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y

alquilen C₂₋₆-N-(alquilo C₁₋₆)₂;

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
 5 alquilen C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o es 0, 1 ó 2;

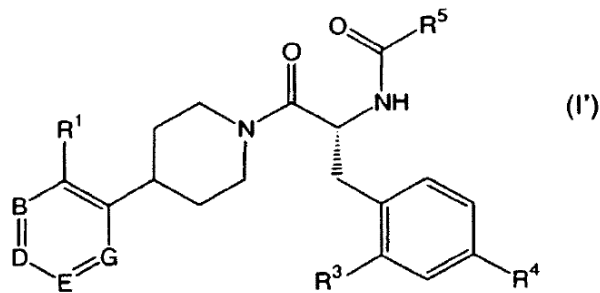
p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

10 q es 0, 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2, 3 ó 4 y

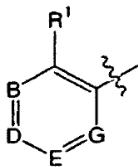
s es 1 ó 2.

Preferiblemente, los compuestos según la fórmula (I) adoptan la conformación estructural del siguiente estereoisómero de fórmula (I')



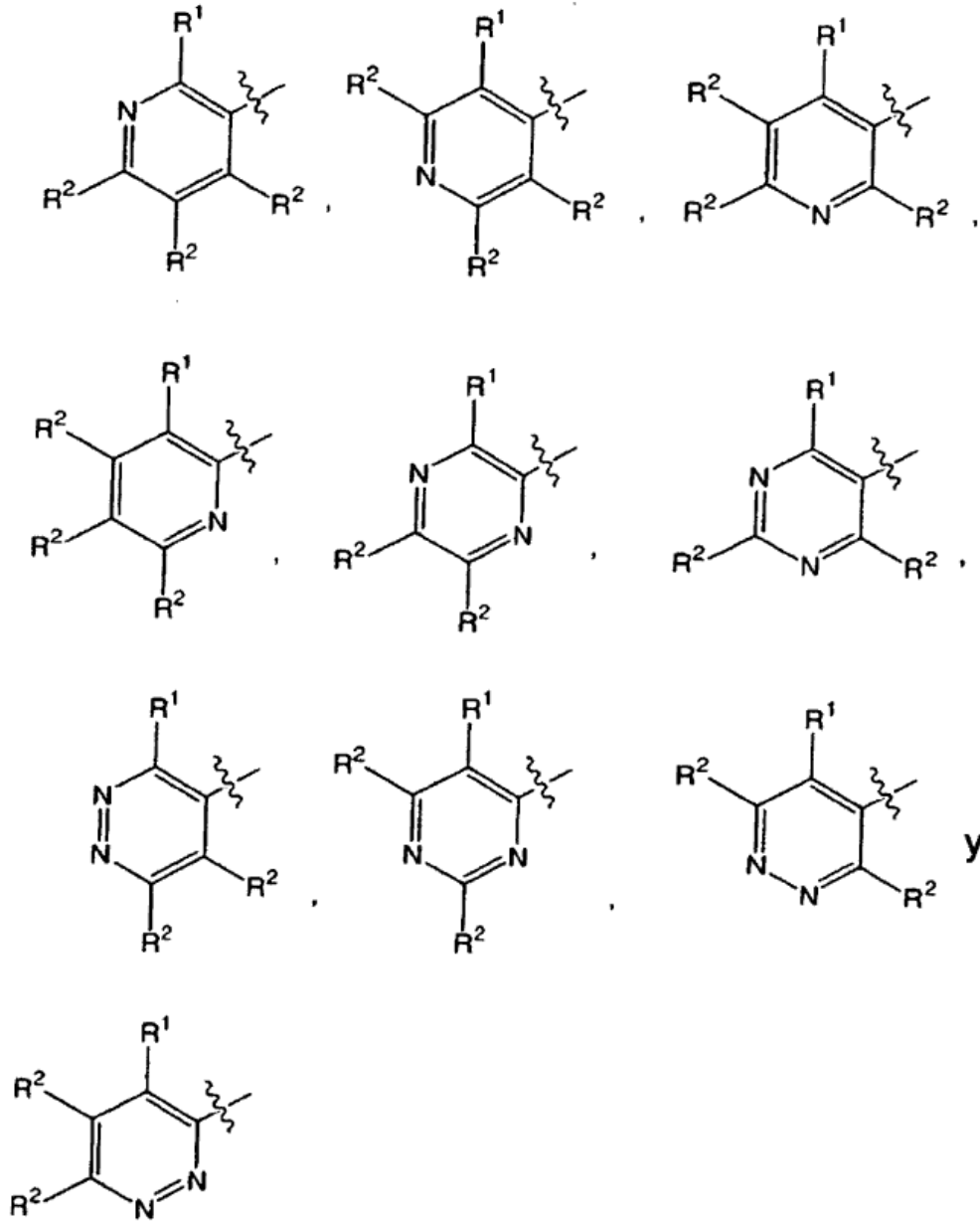
15

en la que B, G, D, E, R¹, R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definieron anteriormente.



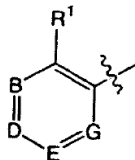
El resto

en la fórmula general (I) se selecciona de las siguientes estructuras:

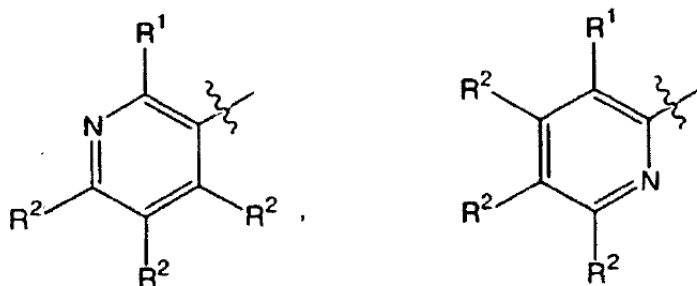


En las mismas, la variante R² se define tal como anteriormente. En una realización preferida de la presente invención, R² representa H, Cl, F o CH₃. Más preferiblemente, R² representa H o CH₃.

Realizaciones preferidas del resto



son las siguientes estructuras:

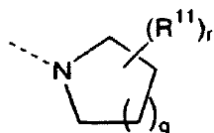


En una realización preferida de la presente invención, la variante R^1 representa $-N(R^{10})-(C(R^6)_2)_m-T$, $-(C(R^6)_2)_l-T$ o $-O-(C(R^6)_2)_m-T$ en los que R^6 y R^{10} se seleccionan preferiblemente de manera independiente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} .

- 5 Se prefiere adicionalmente 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 de la presente invención, la variante R^5 representa



- 10 en el que r preferiblemente es 0 ó 1 y q preferiblemente asume el número 1 ó 2.

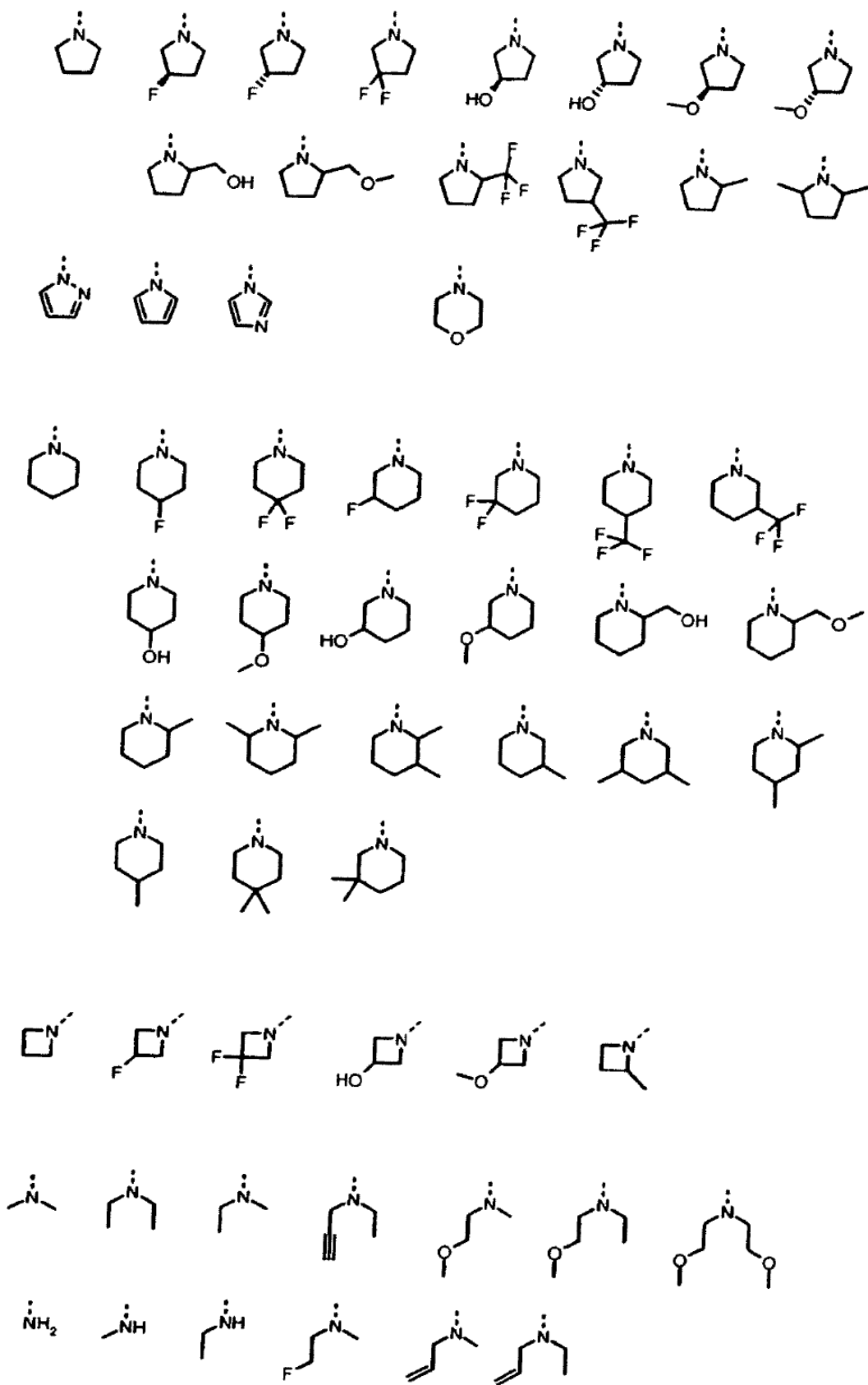
En una realización preferida adicional al menos una de R^7 y R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y alqueno C_{2-6} -O-alquilo C_{1-6} , más preferiblemente de alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y alqueno C_{2-6} -O-alquilo C_{1-6} .

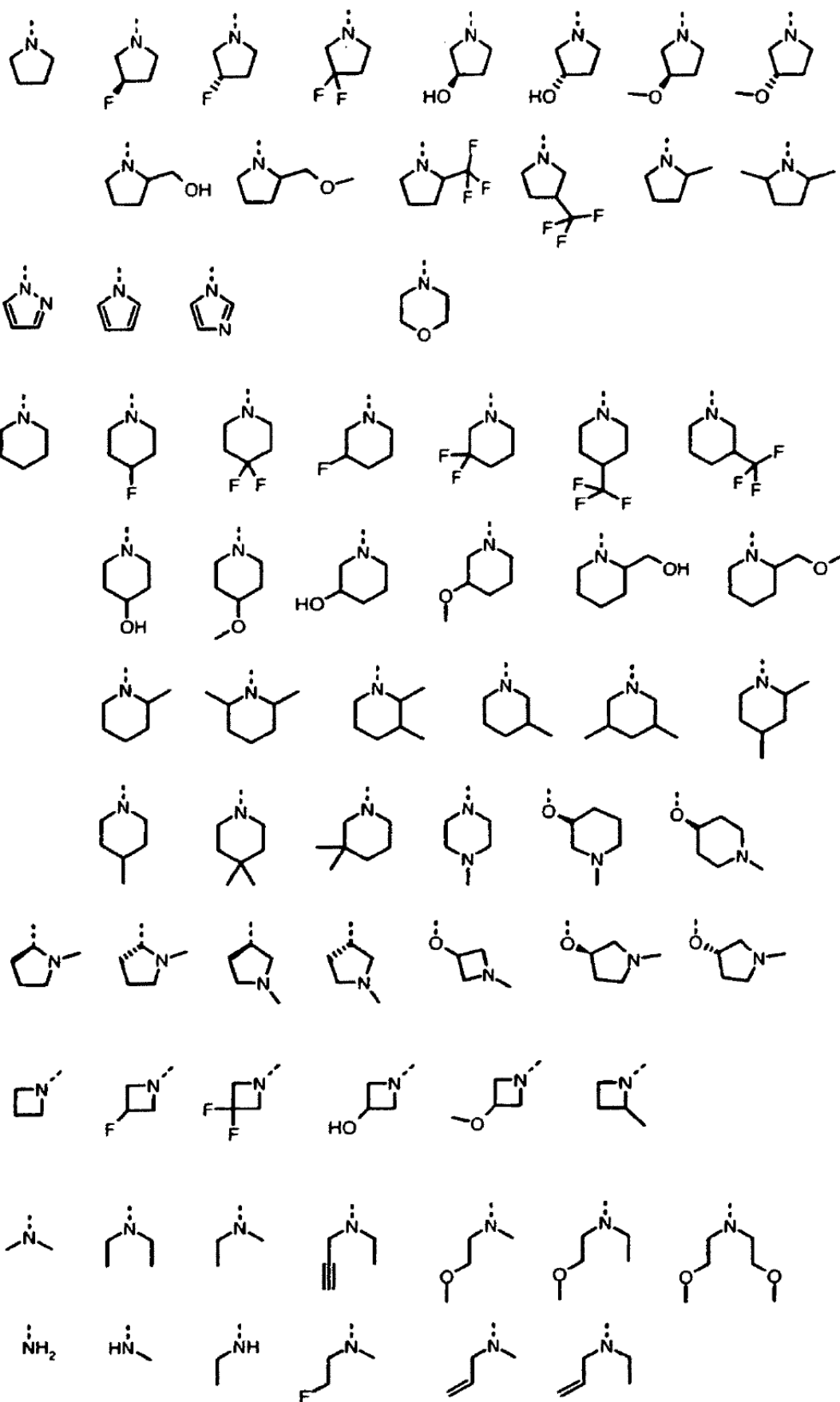
- 15 Se prefiere que R^9 se seleccione independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN y OH, y O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno,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

La variante l se selecciona preferiblemente de 2 ó 3.

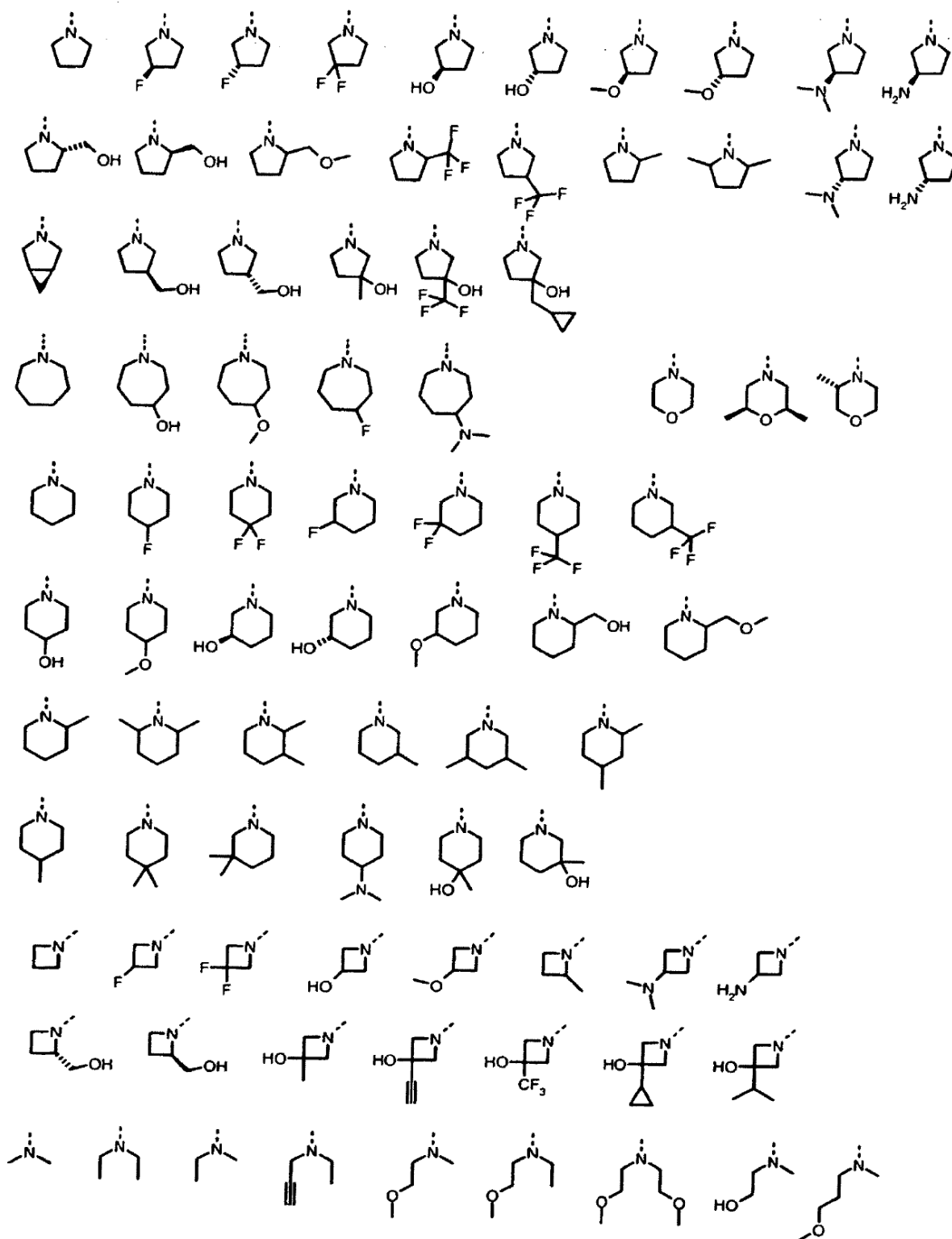
La variante m se selecciona preferiblemente de 2, 3 ó 4, más preferiblemente de 2 ó 3.

- 20 En lo que respecta a los compuestos de fórmula (I), T se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en los siguientes radicales:





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



Los compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos o más preferidos son también un objeto de la presente invención.

5 En lo anterior y lo siguiente, los términos empleados tienen el significado descrito a continuación:

Alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo,

n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo.

Alquenilo 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.

- 5 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.

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

15 Los compuestos de fórmula estructural (I) son eficaces como moduladores de los receptores de melanocortina y son particularmente eficaces como moduladores selectivos de MC-4R. Por tanto son útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos que responden a la activación e inactivación de MC-4R, tal como caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, esclerosis lateral amiotrófica, ansiedad, depresión, obesidad, diabetes, disfunción sexual y otras enfermedades con implicación de MC-4R.

20 Los compuestos de fórmula estructural (I) son particularmente útiles como antagonistas de MC-4R. Por tanto, se usan preferiblemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, esclerosis lateral amiotrófica, ansiedad y depresión.

Isómeros ópticos - Diastereómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros

25 Los compuestos de fórmula estructural (I) contienen uno o más centros asimétricos y pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende comprender todas de tales formas isoméricas de los compuestos de fórmula estructural (I).

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

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

Sales

40 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, litio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, 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.

50 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, malónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, trifluoroacético y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, fumárico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

55 Se entenderá que, tal como se usan en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula (I)

pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidad

5 Los compuestos de fórmula (I) son moduladores de los receptores de melanocortina y como tales son útiles en el tratamiento, el control o la prevención de enfermedades, trastornos o estados que responden a la inactivación de uno o más de los receptores de melanocortina incluyendo, pero sin limitarse a, MC-1R, MC-2R, MC-3R, MC-4R o MC-5R. Tales enfermedades, trastornos o estados incluyen, pero se limitan a, caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, ansiedad, depresión, obesidad (mediante reducción del apetito, aumento de la tasa metabólica, reducción de la ingesta de grasas o reducción de las ansias por hidratos de carbono), diabetes mellitus (mediante 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).

10 Los compuestos de fórmulas (I) pueden usarse adicionalmente en el tratamiento, el control o la prevención de hipertensión, hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, colecistopatía, apnea del sueño, compulsiones, neurosis, insomnio/trastorno del sueño, toxicomanía, dolor, fiebre, inflamación, inmunomodulación, artritis reumatoide, bronceado de la piel, acné y otros trastornos de la piel, neuroprotectores y cognitivos y de potenciación de la memoria incluyendo el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Administración e intervalos de dosis

20 Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, pueden emplearse la oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral o por vía tópica.

La dosificación eficaz de principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, el estado que está tratándose y la gravedad del estado que está tratándose. Tal dosificación puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

25 Cuando se trata caquexia cancerosa, desgaste muscular, esclerosis lateral amiotrófica o anorexia generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,001 miligramos hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferiblemente administrada en una sola dosis o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de desde aproximadamente 0,07 miligramos hasta aproximadamente 3500 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

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

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

40 Para el tratamiento de la disfunción sexual, los compuestos de la presente invención se administran en un intervalo de dosis de 0,001 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferiblemente como una sola dosis por vía oral o como un pulverización nasal.

50 Formulación

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

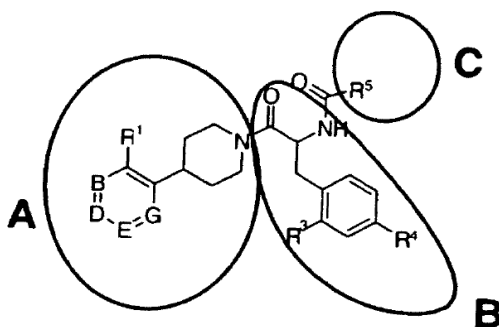
55 Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos usando componentes muy conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación de las formulaciones de la presente invención, el principio

activo (un compuesto de fórmula (I)) se mezcla habitualmente con un portador, o se diluye mediante un portador, o se encierra dentro de un portador, que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, polvos, pastillas para chupar, sobres, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosol (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato magnésico y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes de suspensión y emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente.

Preparación de compuestos de la invención

Cuando se describe la preparación de los presentes compuestos de fórmula (I), se usan más adelante las expresiones "resto A", "resto B" y "resto C". Este concepto de resto se ilustra a continuación:



La preparación de los compuestos de la presente invención puede llevarse a cabo por medio de 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 medio de enlaces amida. Por tanto, el experto en la técnica puede prever fácilmente numerosas rutas y métodos de conexión de los dos restos por medio de condiciones de reacción de acoplamiento peptídico convencionales.

La frase "condiciones de reacción de acoplamiento peptídico convencionales" significa acoplar un ácido carboxílico con una amina usando un agente activador de ácido tal como EDCI, diciclohexilcarbodiimida y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio, en un disolvente inerte tal como DCM, en presencia de un catalizador tal como HOBt. Los usos de grupos protectores para amina y ácidos carboxílicos para facilitar la reacción deseada y minimizar las reacciones no deseadas están bien documentados. Las condiciones requeridas para eliminar los grupos protectores que pueden estar presentes pueden encontrarse en Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY 1991.

Grupos protectores tales como Z, Boc y Fmoc se usan ampliamente en la síntesis, y sus condiciones de eliminación son muy conocidas para los expertos en la técnica. Por ejemplo, la eliminación de grupos Z puede conseguirse mediante hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un metal noble o su óxido, tal como paladio sobre carbono activado en un disolvente prótico, tal como etanol. En los casos en los que la hidrogenación catalítica está contraindicada por la presencia de otra funcionalidad potencialmente reactiva, la eliminación de Z también puede lograrse mediante tratamiento con una disolución de bromuro de hidrógeno en ácido acético, o mediante tratamiento con una mezcla de TFA y dimetilsulfuro. 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 gas de cloruro de hidrógeno.

Los restos B y C de un compuesto de fórmula (I) están ligados entre sí por medio de una función urea. Por tanto, el experto en la técnica puede prever fácilmente numerosas rutas y métodos de conexión de los dos restos usando diferentes métodos muy conocidos.

Los compuestos de fórmula (I), cuando existen como una mezcla diastereomérica, pueden separarse en pares diastereoméricos de enantiómeros mediante cristalización fraccionada en un disolvente adecuado tal como metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros así obtenidos pueden separarse en estereoisómeros individuales mediante medios convencionales usando un ácido ópticamente activo como agente de

resolución. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando reactivos o materiales de partida ópticamente puros de configuración conocida.

5 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados y se muestran a modo de ejemplo adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, junto con habilidades ordinarias en la técnica, pueden prepararse fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicada en el presente documento. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse, sin embargo, como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos 10 ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Los presentes compuestos se aíslan generalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Las bases de amina libre correspondientes a las sales aisladas pueden generarse mediante la neutralización con una base adecuada, tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio acuoso, y la 15 extracción de la base libre de amina liberada en un disolvente orgánico seguida por evaporación. La base libre de amina aislada de esta manera puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable mediante disolución en un disolvente orgánico seguida por adición del ácido apropiado y la posterior evaporación, precipitación o cristalización. Todas las temperaturas son en grados Celsius.

20 En los esquemas, preparaciones y ejemplos a continuación, los diversos símbolos y abreviaturas de los reactivos tienen los siguientes significados:

Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
Boc	terc-butoxicarbonilo
Bu	butilo
BuLi	butil-litio
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
DIEA	etil-diisopropilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMS	dimetilsulfuro
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₂ O	dietil éter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol

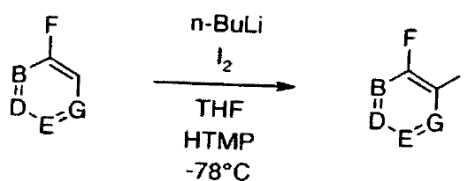
Fmoc	9-fluorenilmetiloxycarbonilo
h	hora(s)
HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidratado
HTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
p.f.	punto de fusión
NMM	N-metilmorfolina
PG	grupo protector
PPh ₃	trifenilfosfina
TA	temperatura ambiente
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Z	benciloxycarbonilo
Z-OSu	N-(benciloxycarbonilo)succinimida

Los siguientes derivados de aminoácido se sintetizaron de manera personalizada por PepTech Corporation, 20 Mall Road, Suite 460, Burlington, MA 01803 EE.UU.: clorhidrato de éster metílico de D-2-cloro-4-fluorofenilalanina, clorhidrato de éster metílico de D-4-cloro-2-fluorofenilalanina y clorhidrato de éster metílico de D-2,4-difluorofenilalanina. Se obtuvieron clorhidrato de éster metílico de D-2-cloro-4-metilfenilalanina y clorhidrato de éster metílico de D-4-cloro-2-metilfenilalanina de NetChem, Inc., 100 Jersey Ave, Suite A211, New Brunswick, NJ 08901 EE.UU.

Se preparó clorhidrato de cis-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano tal como se describe en el documento US 4.183.857. Se preparó 2-fluoro-3-yodo-pirazina tal como se describe en Tetrahedron 1998, 54, 4899-4912. Se preparó 4-fluoro-3-yodo-piridina tal como se describe en Tetrahedron 1993, 49, 49-64.

Esquema de reacción 1:

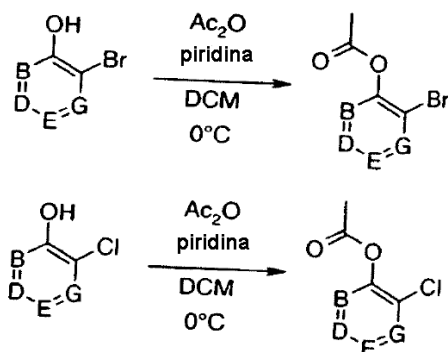
10 Orto-metalación dirigida



El material de partida para la síntesis de heteroarilpiperidinas, orto-fluoro-yodopiridinas, -piridazinas y -pirazinas, puede prepararse tal como se muestra en el esquema de reacción 1. Un heteroarilo fluoro-sustituido puede metalarse con una amida preparada a partir de un reactivo tal como n-butil-litio y una amina tal como diisopropilamina o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina a una temperatura apropiada en un disolvente adecuado tal como THF. Los derivados de litio resultantes pueden hacerse reaccionar posteriormente con yoduro para dar los compuestos deseados.

Esquema de reacción 2:

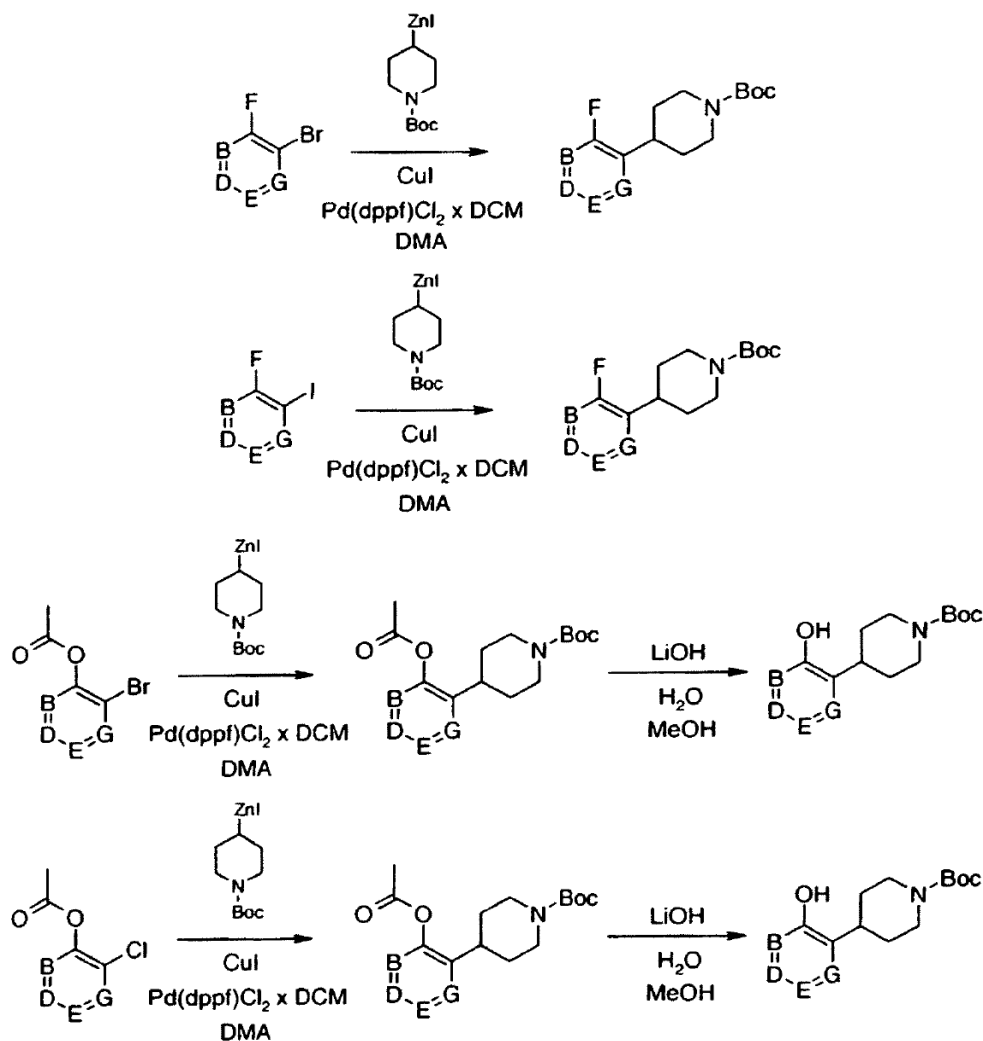
Acetilación



- 5 Otro material de partida para la síntesis de heteroarilpiperidinas, orto-acetoxi-bromopiridinas, -piridazinas y -pirazinas, puede prepararse tal como se muestra en el esquema de reacción 2. Un bromo- o cloroheteroarilo que contiene un grupo hidroxilo en posición orto con respecto al átomo de bromo puede hacerse reaccionar con un reactivo de acetilación tal como anhídrido acético en presencia de una base adecuada tal como piridina en un disolvente apropiado tal como DCM a una temperatura adecuada.

Esquema de reacción 3:

Reacción de acoplamiento de Negishi de heteroarilos bromo- o yodosustituídos



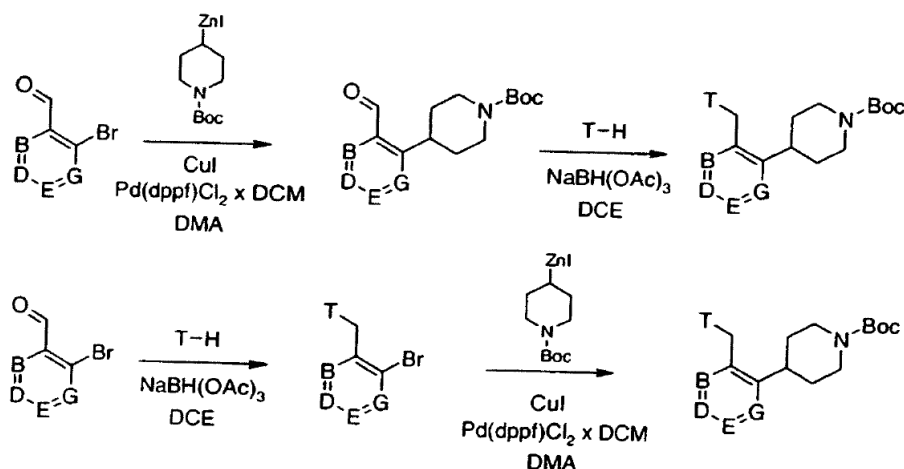
- 10 Tal como se muestra en el esquema de reacción 3, pueden someterse orto-fluoro-bromopiridinas, piridazinas y

-pirazinas 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 el aducto de dicloro(1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno)paladio(II)-DCM en un disolvente inerte tal como DMA para dar la arilpiperidina resultante. Se obtiene el mismo producto, cuando se usan orto-fluoro-yodopiridinas, -piridazinas y -pirazinas como material de partida.

- 5 El acoplamiento de Negishi puede realizarse alternativamente usando las bromopiridinas, -piridazinas y -pirazinas orto-acetoxisustituidas del esquema de reacción 2 como material de partida. El alcohol libre se obtiene mediante la saponificación del éster de ácido acético con una base tal como hidróxido de litio en un disolvente adecuado tal como mezcla de agua y metanol. La utilización orto-acetoxi-cloropiridinas, -piridazinas y -pirazinas como materiales de partida da como resultado la formación de los mismos productos.

10 Esquema de reacción 4:

Reacción de acoplamiento de Negishi de heteroarilos con una función carboxaldehído o bencilamina



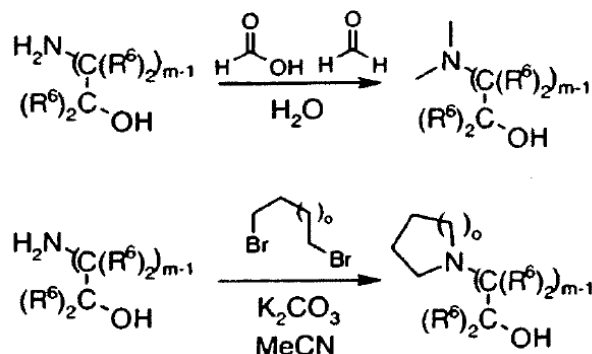
- 15 Pueden someterse orto-carboxi-bromopiridinas, piridazinas y -pirazinas opcionalmente sustituidas a un acoplamiento de Negishi tal como se muestra en el esquema de reacción 4. La reacción con (1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc en presencia de yoduro de cobre(I) y el aducto de dicloro(1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno)paladio(II)-DCM en un disolvente inerte tal como DMA conduce a la arilpiperidina resultante. La aminación reductora con un grupo de terminación T-H en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano conduce al resto A protegido con Boc.

- 20 Alternativamente, las orto-carboxi-bromopiridinas, piridazinas y -pirazinas opcionalmente sustituidas pueden someterse en primer lugar a una etapa de aminación reductora antes de realizar el acoplamiento de Negishi.

Las secuencias de reacción descritas anteriormente también pueden realizarse usando orto-carboxi-cloropiridinas, piridazinas y -pirazinas opcionalmente sustituidas.

Esquema de reacción 5:

Preparación de aminoalcoholes

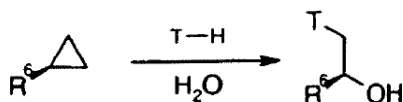


- 25 Pueden obtenerse aminoalcoholes N-sustituidos $\text{HO}(\text{C}(\text{R}^6)_2)_m\text{-T}$ tal como se describió en el esquema de reacción 5. La reacción de un aminoalcohol opcionalmente sustituido $\text{HO}(\text{C}(\text{R}^6)_2)_m\text{-NH}_2$ con una mezcla de ácido fórmico y formaldehído en un disolvente adecuado tal como agua a una temperatura dada da como resultado la formación de

los aminoalcoholes N,N-dimetilados correspondientes. Pueden obtenerse análogos cíclicos de tales aminoalcoholes haciendo reaccionar el aminoalcohol opcionalmente sustituido $\text{HO}(\text{C}(\text{R}^6)_2)_m\text{-NH}_2$ con α,ω -dibromoalcanos en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo.

Esquema de reacción 6:

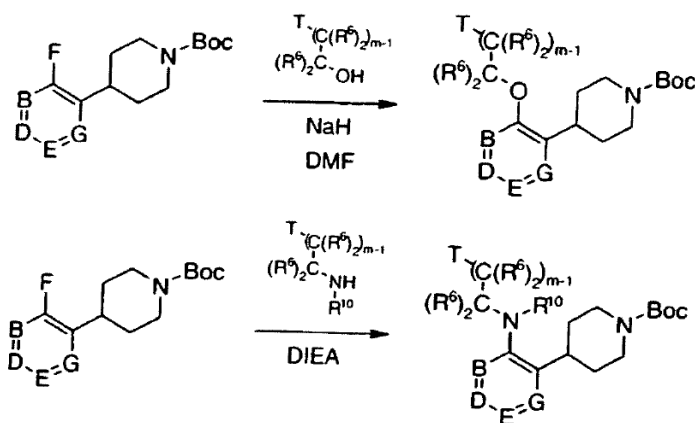
5 **Epóxidos como precursor de aminoalcoholes**



Tal como se muestra en el esquema de reacción 6, pueden hacerse reaccionar epóxidos opcionalmente sustituidos de un modo regioselectivo con una amina apropiada T-H en un disolvente adecuado tal como agua para formar β -aminoalcoholes α -sustituidos.

10 **Esquema de reacción 7:**

Reacción de sustitución aromática nucleofílica

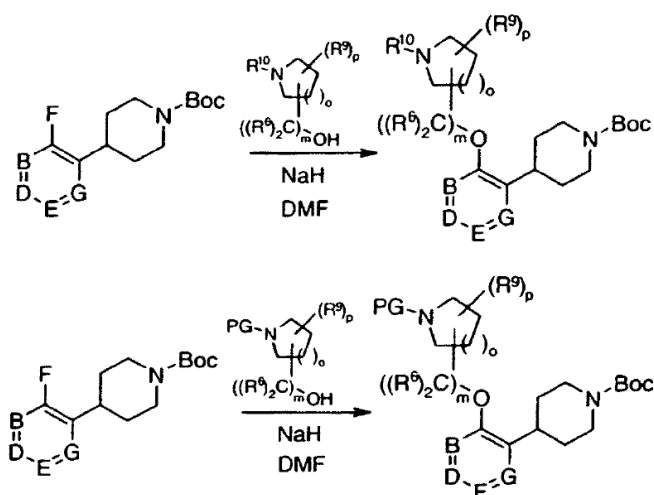


Tal como se muestra en el esquema de reacción 7, pueden someterse piridil-, piridazol- y pirazinilpiperidinas fluoro-sustituidas a una reacción de sustitución aromática nucleofílica con un alcohol alquílico terminado en ω -T en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF a una temperatura adecuada para obtener el resto A protegido con Boc.

15 Alternativamente, también pueden hacerse reaccionar las heteroarilpiperidinas fluoro-sustituidas con una alquilamina primaria o secundaria terminada en ω -T en presencia de una base tal como BuLi o DIEA en un disolvente apropiado tal como THF o sin un disolvente a una temperatura adecuada para obtener el resto A protegido con Boc.

20 **Esquema de reacción 8**

Síntesis de restos A que contienen aminas cíclicas

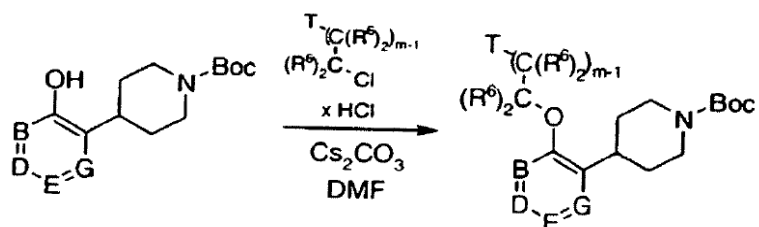


5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 8, el producto intermedio del esquema de reacción 3, fluoropiridinas, -piridazinas y -pirazinas opcionalmente sustituidas, también puede someterse a una reacción de sustitución aromática nucleofílica con un alcohol que contiene un resto de amina terciaria cíclica, en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como DMF para dar los restos A protegidos con Boc.

10 De manera similar, puede introducirse un alcohol que contiene un resto de amina secundaria cíclica protegido como bloque de construcción usando las condiciones descritas anteriormente. El grupo protector debe ser ortogonal con respecto al grupo protector Boc usado para la protección de la piperidina. Tras el acoplamiento del resto A con el resto B-C este grupo protector puede eliminarse usando métodos convencionales.

Esquema de reacción 9:

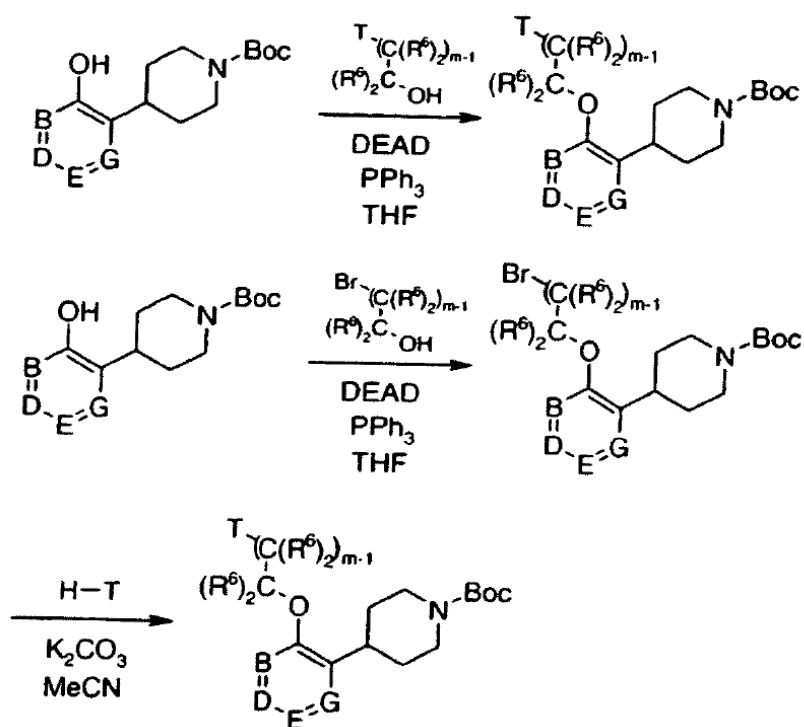
Síntesis alternativa de restos A con un espaciador de alquil éter ($R^1 = -O(C(R^6)_2)_m-T$)



15 La síntesis de restos A que portan un espaciador de alquil éter ($R^1 = -O(C(R^6)_2)_m-T$) puede realizarse alternativamente tal como se representa en el esquema de reacción 9. La piperidina protegida con Boc se hace reaccionar con un cloruro de alquilo o bromuro de alquilo que porta el grupo de terminación T en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 o NaH en un disolvente apropiado tal como DMF para dar el resto A protegido con Boc.

Esquema de reacción 10:

Síntesis de restos A con un espaciador de alquil éter ($R^1 = -O(C(R^6)_2)_m-T$) usando condiciones de Mitsunobu



Tal como se muestra en el esquema de reacción 10, el producto intermedio del esquema de reacción 3, (hidroxiheteroaril)piperidinas opcionalmente sustituidas, también pueden alquilarse con un alcohol alquílico terminado en ω -T 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.

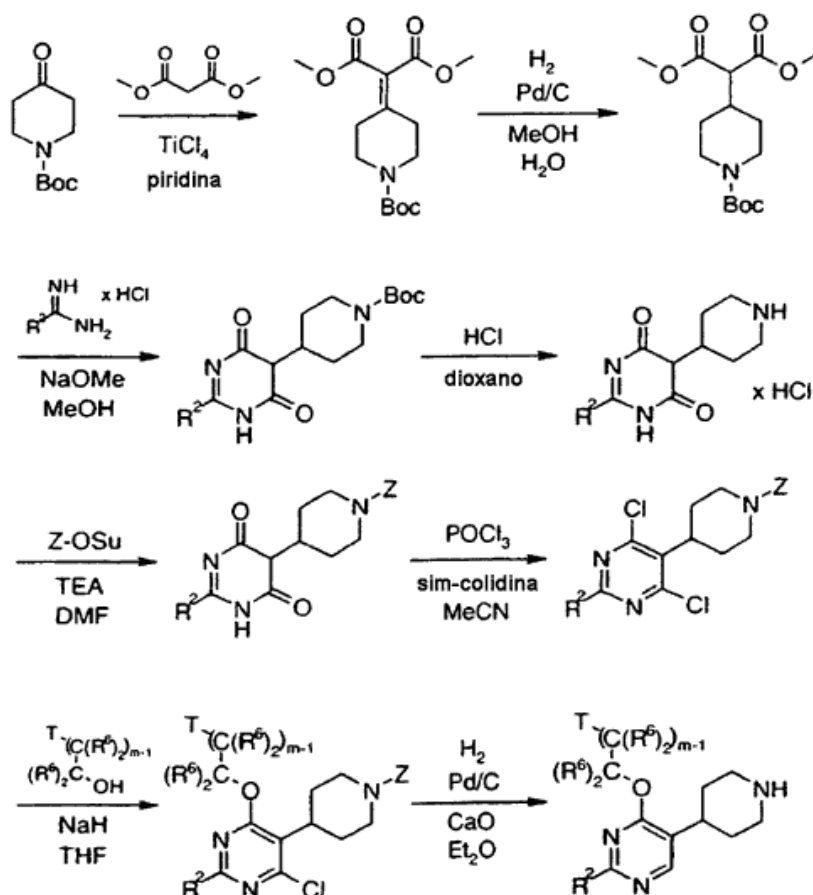
5

De manera similar, puede hacerse reaccionar el mismo producto intermedio con un ω -bromoalcohol alquílico, usando las condiciones de reacción descritas anteriormente, para dar acceso al éter correspondiente que puede usarse posteriormente para alquilar el grupo de terminación T en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 o NaH, en un disolvente apropiado tal como MeCN, THF o DMF, a una temperatura adecuada, para dar los restos A protegidos con Boc.

10

Esquema de reacción 11:

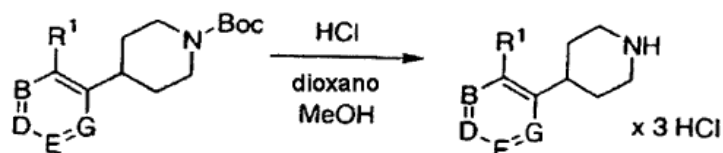
Síntesis de restos A derivados con 5-piperidin-4-il-pirimidina



Pueden sintetizarse restos A derivados con 5-piperidin-4-il-pirimidina tal como se muestra en el esquema de reacción 11. Puede hacerse reaccionar Boc-4-piperidona con un diéster de ácido malónico en presencia de un reactivo tal como tetracloruro de titanio y una base tal como piridina a una temperatura apropiada. Puede hidrogenarse el producto de esta reacción usando un catalizador tal como paladio al 10% sobre carbón en un disolvente adecuado tal como una mezcla de agua y metanol para dar el diéster de ácido Boc-2-piperidin-4-il-malónico correspondiente. La reacción con un clorhidrato de amidina en presencia de una base tal como metóxido de sodio en un disolvente tal como metanol conduce a 1H-pirimidin-4,6-diona opcionalmente sustituida que tras intercambiar el grupo protector Boc con un grupo protector Z pueden convertirse en la 4,6-dicloro-pirimidina usando un reactivo tal como POCl_3 en presencia de una base adecuada tal como sim-coldina en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo. Puede hacerse reaccionar 4,6-dicloro-pirimidina opcionalmente sustituida con un alcohol alquílico terminado en ω -T en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como THF. La posterior hidrogenación usando un catalizador tal como paladio al 10% sobre carbón en presencia de óxido de calcio en un disolvente apropiado tal como dietil éter da los restos A derivados con 5-piperidin-4-il-pirimidina.

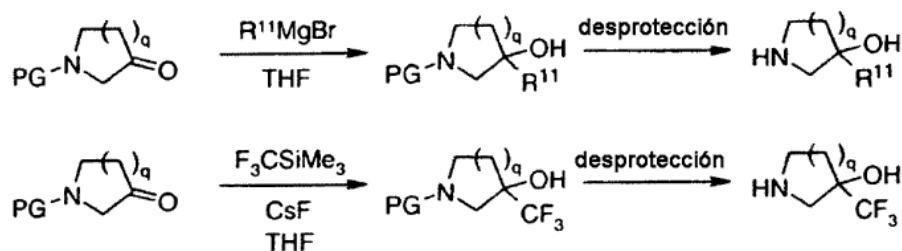
15 Esquema de reacción 12

Desprotección de restos A



Generalmente, puede desprotegerse el material de partida de heteroarilpiperidina protegida con Boc (resto A) en presencia de TFA/ CH_2Cl_2 , HCl/ EtOAc , HCl/ dioxano o HCl en MeOH/ dioxano con o sin un colector de cationes, tal como dimetilsulfuro (DMS) antes de someterse al procedimiento de acoplamiento. Puede convertirse en la base libre antes de someterse al procedimiento de acoplamiento o en algunos casos usarse como la sal.

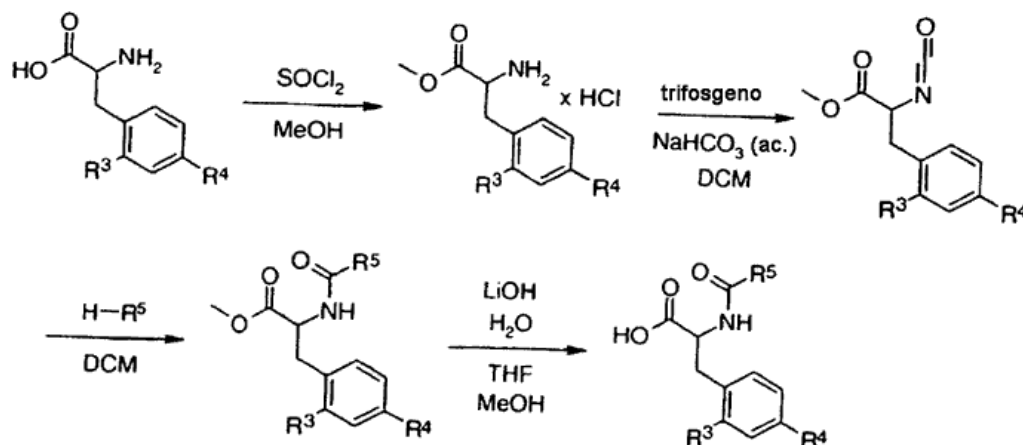
20 Esquema de reacción 13

Síntesis de aminas H-R⁵ usando reacciones de Grignard o reactivos de Rupert

El esquema de reacción 13 muestra la síntesis de aminas H-R⁵ que portan un sustituyente hidroxilo y un sustituyente adicional en el mismo átomo de carbono. Pueden sintetizarse tales aminas usando aminas oxo-sustituidas protegidas con un grupo protector adecuado. El grupo protector adecuado incluye, pero sin limitarse a, Boc, Z, bencilo y benzhidrido. Pueden hacerse reaccionar aminas oxo-sustituidas protegidas con reactivos de Grignard en un disolvente inerte tal como THF o dietil éter a una temperatura apropiada para dar los alcoholes sustituidos correspondientes.

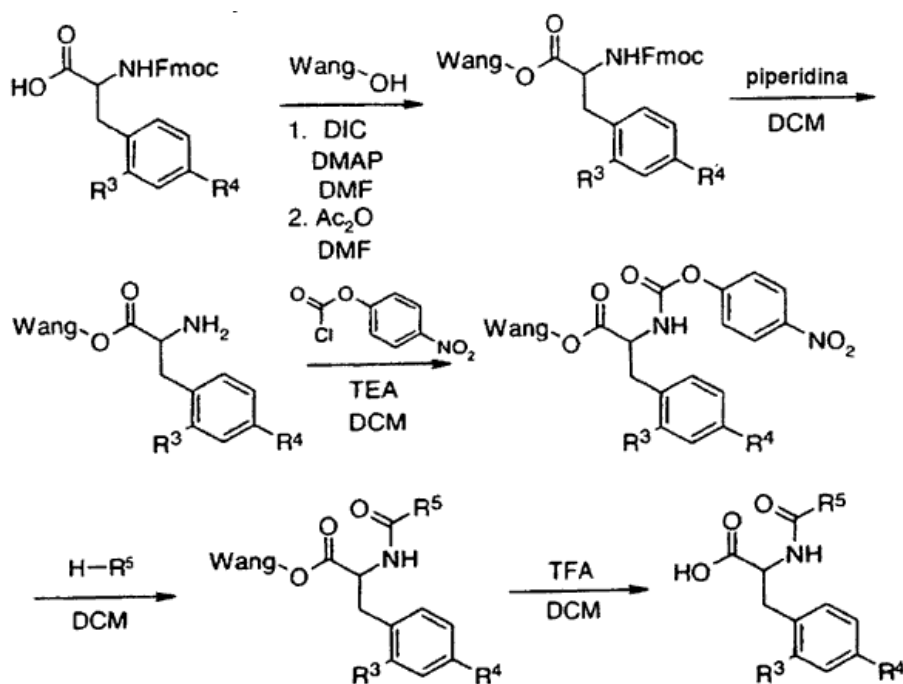
Alternativamente, la reacción de aminas oxo-sustituidas protegidas con reactivo de Rupert (trifluorometiltrimetilsilano) en presencia de un reactivo tal como fluoruro de cesio en un disolvente apropiado tal como THF a una temperatura dada conduce a los alcoholes trifluorometilados.

Los grupos protectores de aminas protegidas H-R⁵ obtenidas por medio de los métodos sintéticos descritos anteriormente pueden eliminarse usando condiciones convencionales.

Esquema de reacción 14:**Formación de restos B-C**

Pueden sintetizarse los restos B-C tal como se muestra en el esquema de reacción 14. Puede convertirse fenilalanina opcionalmente sustituida en el clorhidrato de metil éster correspondiente usando un reactivo de activación tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en metanol. Puede hacerse reaccionar el clorhidrato de metil éster del aminoácido 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 puede hacerse reaccionar posteriormente con una amina R⁵-H en un disolvente adecuado tal como DCM o DMF. Cuando se usa R⁵-H en forma de un clorhidrato, se usa además una base adecuada tal como DIEA para liberar la amina libre R⁵-H. Puede hidrolizarse la función éster con una base tal como LiOH en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes tal como agua/THF/metanol para dar acceso al resto B-C.

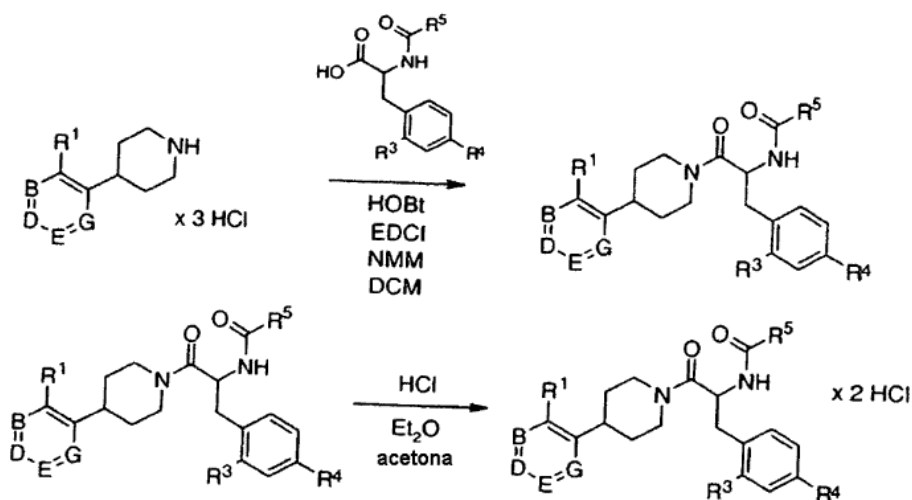
Esquema de reacción 15:**Síntesis en fase sólida de restos B-C**



Alternativamente, también pueden sintetizarse restos B-C en fase sólida tal como se muestra en el esquema de reacción 15. Puede cargarse una resina de Wang con fenilalanina protegida con Fmoc opcionalmente sustituida usando un reactivo tal como DIC o DCC en presencia de una base tal como DMAP en un disolvente adecuado tal como DMF o DCM. La ocupación de grupos OH sin reaccionar en el soporte sólido puede llevarse a cabo mediante una reacción posterior con anhídrido acético en un disolvente apropiado tal como DMF o DCM. Tras eliminar el grupo protector Fmoc con una base tal como piperidina o dietilamina en un disolvente tal como DCM, puede convertirse la amina libre en un carbamato activado con cloroformiato de p-nitrofenilo en presencia de una base tal como TEA en un disolvente apropiado tal como DCM. La reacción de dicho carbamato de p-nitrofenilo con una amina R⁵-H en un disolvente adecuado tal como DCM da el resto B-C deseado. Cuando se usa R⁵-H en forma de un clorhidrato, se usa además una base adecuada tal como DIEA para liberar la amina libre R⁵-H. La escisión del soporte sólido puede conseguirse mediante tratamiento con TFA en DCM. Los restos B-C obtenidos mediante esta ruta pueden o bien purificarse o bien acoplarse directamente con un resto A apropiado.

Esquema de reacción 16:

15 Acoplamiento de un resto A con un resto B-C y formación de una sal



Tal como se muestra en el esquema de reacción 16, pueden acoplarse restos A con restos B-C en presencia de EDCI/HOBt, una base tal como N-metilmorfolina (NMM) y un disolvente tal como diclorometano (DCM). Puede

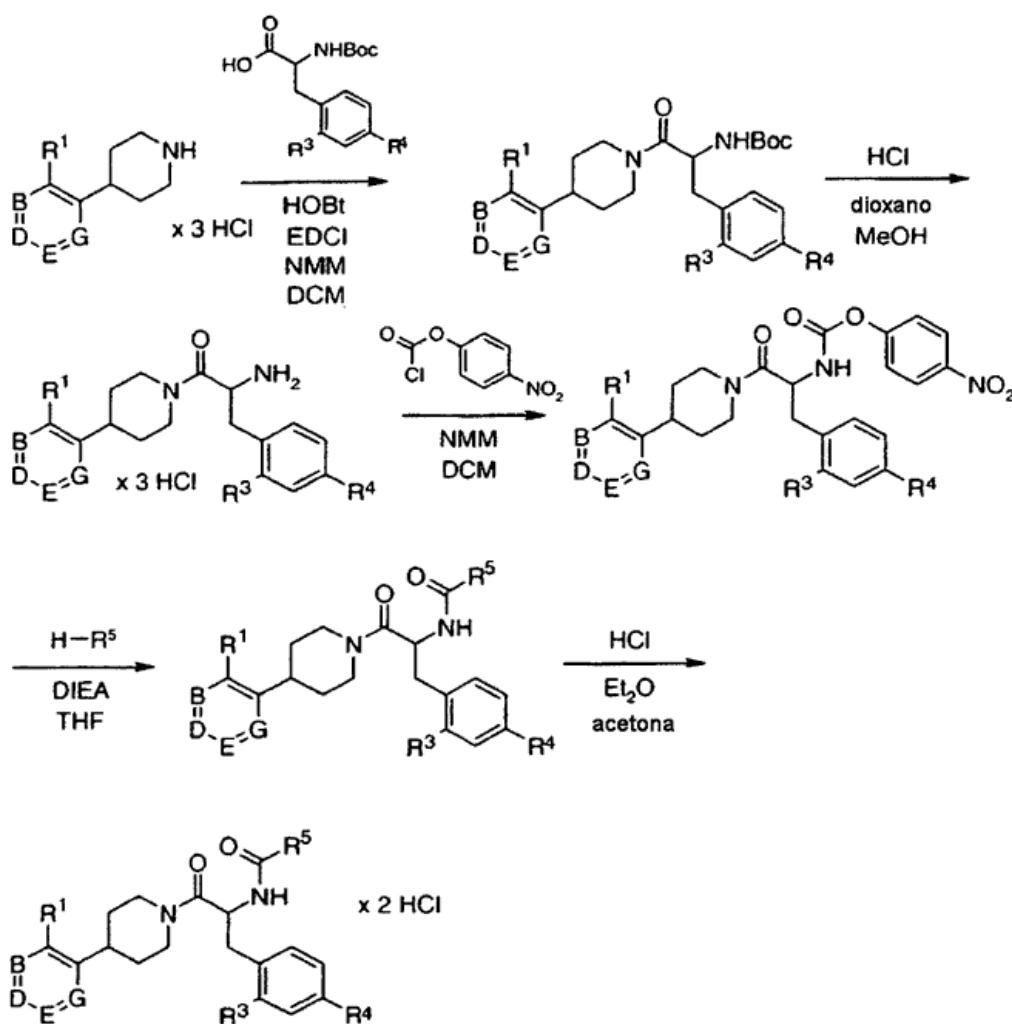
usarse un disolvente adecuado, tal como DCM, DMF, THF o una mezcla de los disolventes anteriores, para el procedimiento de acoplamiento. Una base adecuada incluye trietilamina (TEA), diisopropiltilamina (DIEA), N-metilmorfolina (NMM), colidina o 2,6-lutidina. Puede no necesitarse una base cuando se usa EDCI/HOBt.

5 Generalmente tras completarse la reacción, puede diluirse la mezcla de reacción con un disolvente orgánico apropiado, tal como EtOAc, DCM o Et₂O, que se lava entonces con disoluciones acuosas, tales como agua, HCl, NaHSO₄, bicarbonato, NaH₂PO₄, tampón fosfato (pH 7), salmuera o cualquier combinación de los mismos. Puede concentrarse la mezcla de reacción y repartirse entonces entre un disolvente orgánico apropiado y una disolución acuosa. Puede concentrarse la mezcla de reacción y someterse a cromatografía sin tratamiento final acuoso.

10 Puede transferirse el producto a una sal farmacéuticamente aceptable tal como un clorhidrato, usando HCl en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dietil éter/acetona.

Esquema de reacción 17:

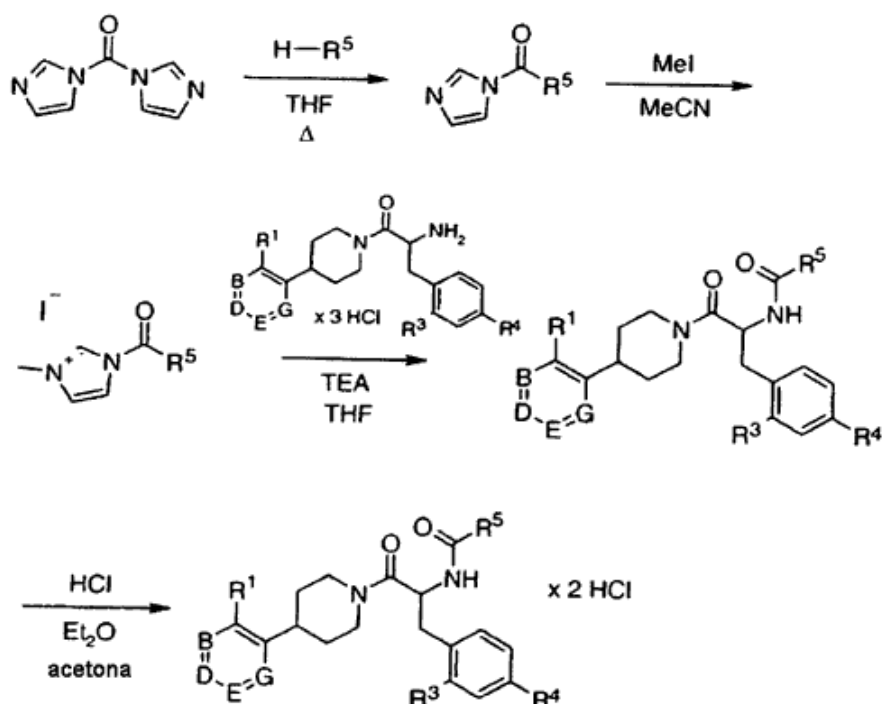
Formación de urea por medio del producto intermedio formiato de nitrofenilo



15 También pueden combinarse los tres restos por etapas, tal como se muestra en el esquema de reacción 17. Se acopla un resto A apropiado 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 por desprotección de Boc con la ayuda de cloruro de hidrógeno en una mezcla de dioxano y metanol. Puede hacerse reaccionar el producto con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base tal como NMM en un disolvente apropiado tal como DCM para dar el carbamato de 4-nitrofenilo que puede tratarse posteriormente con una amina H-R⁵ en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente apropiado tal como THF para dar acceso al compuesto objetivo. Puede convertirse el producto final en una sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió anteriormente.

20

Esquema de reacción 18:

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

Tal como se muestra en el esquema de reacción 18 puede hacerse reaccionar 1,1'-carbonildiimidazol con una amina en un disolvente apropiado tal como THF a una temperatura adecuada. Se hace reaccionar adicionalmente el producto de esta reacción con yoduro de metilo en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo para dar el yoduro de 1-metil-3-(amino-1-carbonil)-3H-imidazol-1-io. Se hace reaccionar esta especie activada 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. Puede convertirse el producto final en una sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió anteriormente.

10 CL-EM analítica

Se analizaron los compuestos de la presente invención según la fórmula (I) por medio de CL-EM analítica. A continuación se resumen las condiciones usadas en el análisis.

Resumen de las condiciones analíticas:

15 Bomba LC10Advp (Shimadzu) con detector por red de diodos UV/Vis SPD-M10Avp y detector QP2010 MS en modo ESI+ con detección de UV a 214 y 254 nm,

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

gradiente lineal con acetonitrilo en agua (HCOOH al 0,15%)

velocidad de flujo de 0,4 ml/min.;

fase móvil A: agua (HCOOH al 0,15% + acetonitrilo al 5%)

20 fase móvil B: acetonitrilo (HCOOH al 0,15% + agua al 5%)

Gradiente A:

Concentración inicial acetonitrilo al 1% (HCOOH al 0,15%)

9,00 min. Conc. B 30

10,00 min. Curva B 3

12,00 min. Conc. B 99

15,00 min.	Conc. B	99
15,20 min.	Conc. B	1
18,00 min.	Bomba	PARAR

Gradiente B:

Concentración inicial acetonitrilo al 10% (HCOOH al 0,15%)

10,00 min.	Conc. B	60
11,00 min.	Curva B	2
12,00 min.	Conc. B	99
15,00 min.	Conc. B	99
15,20 min.	Conc. B	10
18,00 min.	Bomba	PARAR
0,00 min.	B al 5%	
5,00 min.	B al 95%	
5,10 min.	B al 99%	
6,40 min.	B al 99%	
6,50 min.	B al 5%	
8,00 min.	Bomba	PARAR

Gradiente D:

Gradiente lineal de acetonitrilo desde al 5% hasta al 80% en agua (HCOOH al 0,15%)

0,00 min.	B al 5%	
5,00 min.	B al 80%	
5,10 min.	B al 99%	
6,40 min.	B al 99%	
6,50 min.	B al 5%	
8,00 min.	Bomba	PARAR

5 Gradiente E:

Gradiente lineal de acetonitrilo desde al 1% hasta al 70% en agua (HCOOH al 0,15%)

0,00 min.	B al 1%	
5,00 min.	B al 70%	
5,10 min.	B al 99%	
6,40 min.	B al 99%	
6,50 min.	B al 5%	
8,00 min.	Bomba	PARAR

Las siguientes tablas describen ejemplos detallados de la invención que pueden prepararse según los esquemas de reacción 1 a 18.

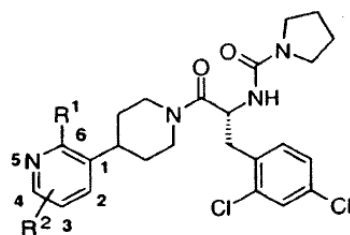
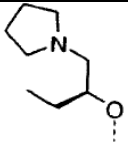
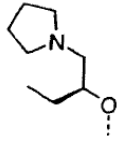
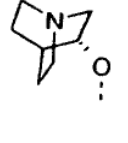


Tabla 1:

N.º	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
1	2 x HCl		4-Me	4,36	B	600	601
2	2 x HCl		4-Me	5,34	B	614	615
3	2 x HCOOH		3-Me	3,99	B	614	615
4	2 x HCl		4-Me	5,60	B	586	587
5	2 x HCOOH		H	5,80	B	587	590
6	2 x HCl		4-Me	6,48	B	601	604
7	2 x HCOOH		H	6,32	B	615	616

8	2 x HCOOH		4-Me	6,74	B	629	630
9	2 x HCOOH		3-Me	6,90	B	629	630
10	2 x HCl		H	6,14	B	599	602

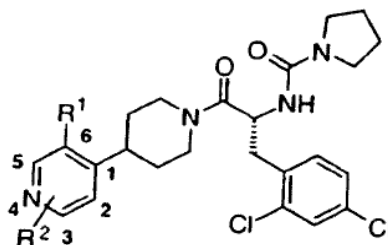
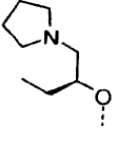


Tabla 2:

N.º	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
11	2 x HCl		H	4,04	B	615	618

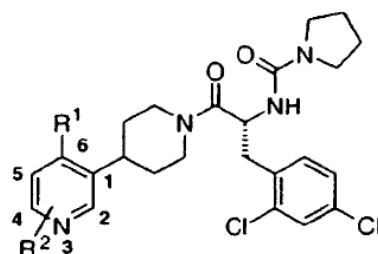
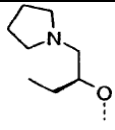
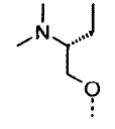


Tabla 3:

N.º	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)

12	2 x HCl		H	3,64	B	615	618
13	2 x HCOOH		H	6,43	A	589	590

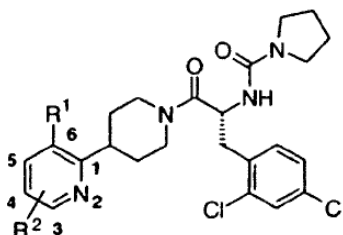
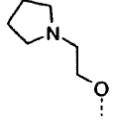
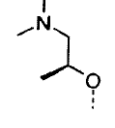
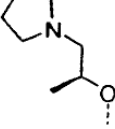
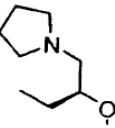
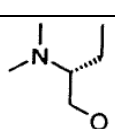
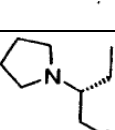
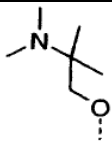
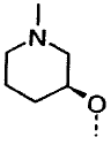
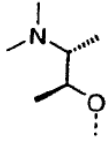
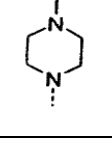
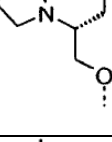
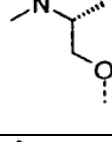
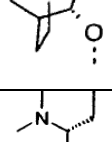
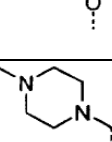
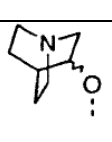
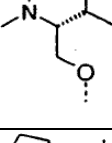
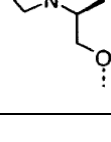

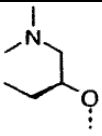
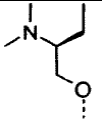
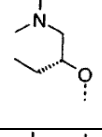
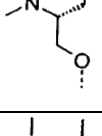
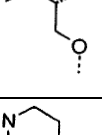
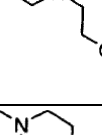
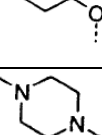
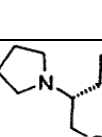
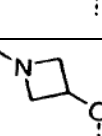
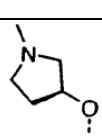
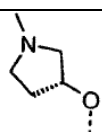



Tabla 4:

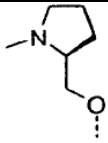
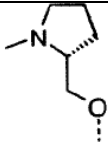
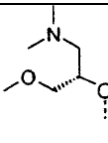
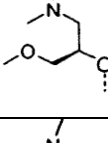
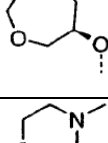
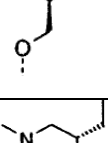
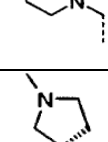
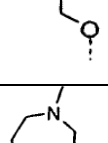
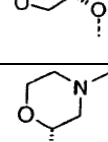
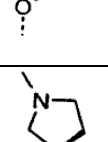
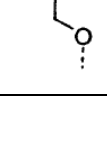
N.º	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
14	2 x HCl		H	7,48	A	587	588
15	2 x HCl		H	4,18	B	575	576
16	2 x HCl		H	4,47	B	601	602
17	2 x HCl		H	4,73	B	615	618
18	-		H	8,99	A	589	590
19	2 x HCl		H	4,66	B	615	617

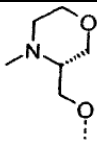
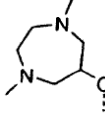
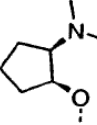
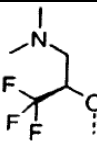
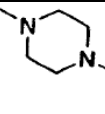
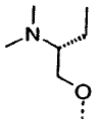
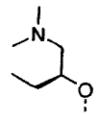
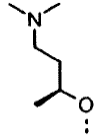
20	-		H	5,15	A	589	590
21	2 x HCl		H	4,28	B	587	588
22	2 x HCOOH		H	8,72	A	589	590
23	2 x HCl		H	3,85	B	572	573
24	2 x HCOOH		4-Me	7,84	A	629	630
25	HCOOH		H	7,76	A	575	576
26	2 x HCl		H	4,49	B	599	600
27	HCOOH		4-Me	8,93	A	603	604
28	2 x HCOOH		H	3,81	B	586	294*
29	2 x HCOOH		H	4,54	B	599	600
30	HCOOH		H	4,75	B	603	604
31	2 x HCl		H	2,82	C	615	618

ES 2 371 626 T3

32	2 x HCl		H	2,95	D	589	590
33	2 x HCl		H	4,90	B	589	590
34	2 x HCl		H	5,09	B	589	590
35	HCOOH		5-Me	4,88	B	603	604
36	HCOOH		4-OMe	5,41	B	619	620
37	2 x HCOOH		H	3,33	B	616	617
38	2 x HCl		H	3,72	B	587	588
39	HCOOH		4-Cl	5,96	B	620	621
40	2 x HCl		4-Cl	6,78	B	649	652
41	2 x HCOOH		H	8,53	A	559	560
42	2 x HCOOH		H	4,12	B	573	574
43	2 x HCOOH		H	4,31	B	573	574

ES 2 371 626 T3

44	2 x HCOOH		H	4,45	B	587	588
45	2 x HCOOH		H	4,33	B	587	588
46	HCOOH		H	4,68	B	605	606
47	HCOOH		H	4,45	B	605	606
48	2 x HCOOH		H	4,29	B	603	604
49	2 x HCOOH		H	3,80	B	603	604
50	HCOOH		H	4,20	B	614	615
51	HCOOH		H	4,19	B	587	588
52	2 x HCOOH		H	4,61	B	603	604
53	2 x HCOOH		H	3,91	B	603	604
54	2 x HCl		H	4,59	B	587	588

55	HCOOH		H	4,70	B	603	604
56	2 x HCOOH		H	4,13	B	616	617
57	2 x HCOOH		H	4,50	B	601	603
58	HCOOH		H	5,84	B	629	630
59	HCOOH		4-F	5,74	B	604	605
60	2 x HCl		4-F	5,88	B	607	608
61	HCOOH		4-F	6,41	B	607	608
62	-		H	4,21	B	589	590

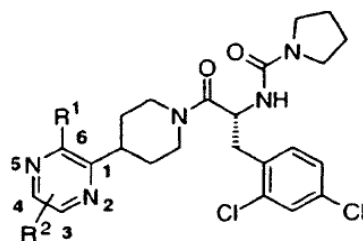
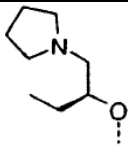
* $[M+2H]^{2+}$ 

Tabla 5:

N.º	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)

63	2 x HCl		H	6,11	B	616	621
----	---------	---	---	------	---	-----	-----

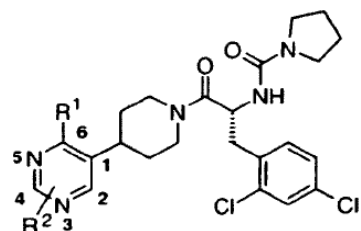
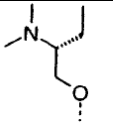


Tabla 6:

N.º	sal	R ¹	R ²	HPLC		EM	
				t _r (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
64	HCOOH		4-Me	3,93	B	604	605

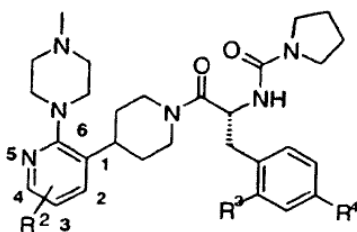


Tabla 7:

N.º	sal	R ²	R ³	R ⁴	HPLC		EM	
					t _r (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
65	2 x HCl	4-Me	F	Cl	5,33	B	570	571
66	2 x HCl	4-Me	Cl	F	5,06	B	570	571
67	2 x HCl	4-Me	F	F	4,51	B	554	555

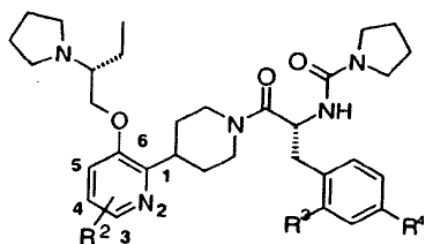


Tabla 8:

N.º	sal	R ²	R ³	R ⁴	HPLC		EM	
					t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
68	HCOOH	H	Me	Cl	4,45	B	595	596
69	HCOOH	H	Cl	Me	4,33	B	595	596
70	HCOOH	H	Me	Me	4,00	B	575	576
71	2 x HCOOH	4-Cl	Me	Me	6,83	B	609	611

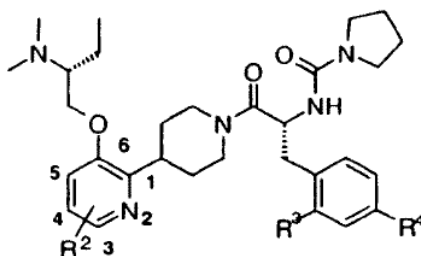
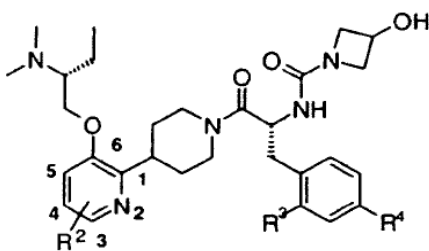


Tabla 9:

N.º	sal	R ²	R ³	R ⁴	HPLC		EM	
					t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
72	HCOOH	4-Me	F	Cl	8,35	A	587	588
73	HCOOH	4-Cl	Me	Me	5,91	B	583	585



5 Tabla 10:

N.º	sal	R ²	R ³	R ⁴	HPLC		EM	
					t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
74	HCOOH	4-Cl	Me	Me	5,04	B	585	586
75	HCOOH	4-F	Cl	Cl	5,13	B	609	610

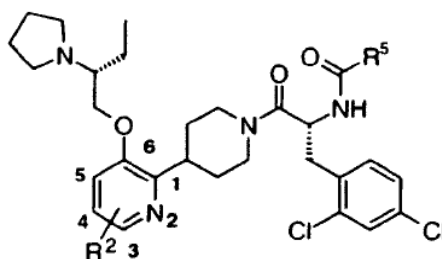
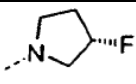
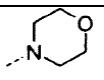
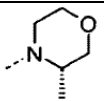
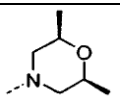

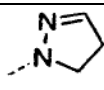
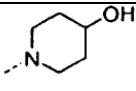
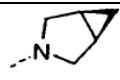
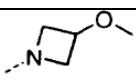
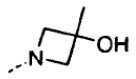
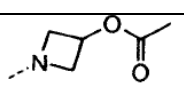


Tabla 11:

N.º	sal	R ⁵	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
76	HCOOH		H	4,83	B	601	602
77	HCOOH		H	4,59	B	589	590
78	-		H	5,51	B	617	618
79	2 x HCl		H	3,59	E	603	604
80	2 x HCl		H	8,12	A	631	632
81	-		H	5,02	B	633	634
82	-		H	5,47	B	647	648
83	-		H	5,74	B	665	666
84	2 x HCOOH		H	3,63	B	617	618
85	HCOOH		H	5,18	B	677	678
86	2 x HCl		H	4,66	E	619	620
87	2 x HCl		H	3,52	E	633	634
88	-		H	5,09	B	633	634
89	2 x HCl		H	2,97	E	631	632

90	HCOOH		H	4,79	B	633	634
91	2 x HCl		H	2,70	C	631	634
92	2 x HCl		H	2,79	C	645	646
93	2 x HCl		H	2,90	C	659	660
94	2 x HCl		H	2,83	C	617	618
95	3 x HCl		H	2,70	C	614	615
96	2 x HCOOH		H	6,69	B	645	646
97	2 x HCl		H	2,86	C	627	628
98	HCOOH		H	4,14	B	631	632
99	-		H	3,39	E	631	632
100	HCOOH		H	8,93	A	659	660

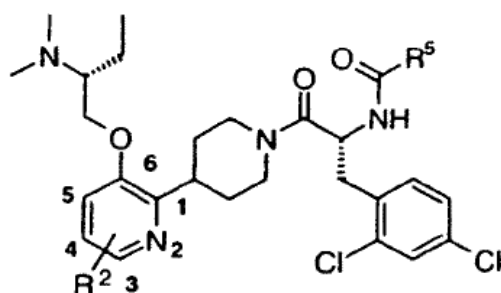

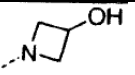
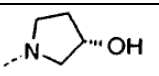
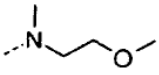
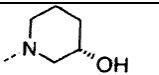
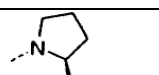
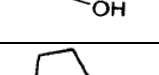
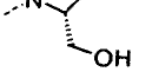
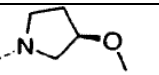
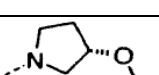
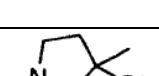
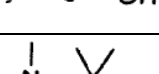
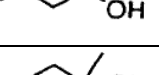
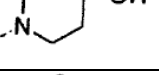
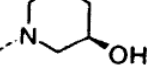
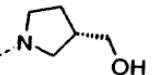
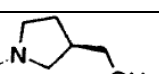
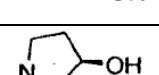


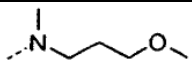
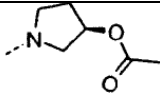
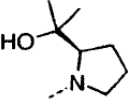
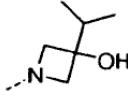
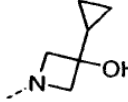
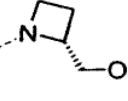
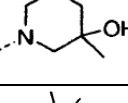
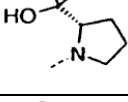
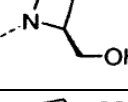
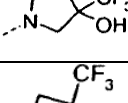
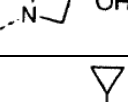
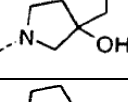
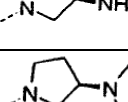
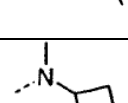
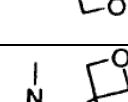
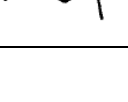
Tabla 12:

N.º	sal	R ⁵	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
101	2 x HCl		H	7,83	B	577	578

ES 2 371 626 T3

102	HCOOH		H	3,46	B	591	592
103	2 x HCl		H	4,10	B	605	606
104	2 x HCl		H	4,50	B	607	609
105	HCOOH		H	8,17	A	619	620
106	HCOOH		H	8,54	A	619	620
107	HCOOH		H	4,16	B	619	620
108	2 x HCOOH		H	4,05	B	619	620
109	2 x HCOOH		H	4,00	B	619	620
110	2 x HCl		H	7,85	A	619	620
111	HCOOH		H	4,18	B	621	622
112	HCOOH		H	3,87	B	633	634
113	HCOOH		H	4,03	B	619	620
114	HCOOH		H	7,77	A	619	620
115	HCOOH		H	7,66	A	619	620
116	HCOOH		H	3,40	B	605	606
117	HCOOH		H	4,58	B	647	648
118	HCOOH		H	3,79	B	615	616

ES 2 371 626 T3

119	HCOOH		H	4,54	B	621	622
120	HCOOH		H	4,35	B	647	648
121	HCOOH		H	4,88	B	647	648
122	HCOOH		H	4,63	B	633	634
123	2 x HCOOH		H	4,44	B	631	632
124	-		H	4,14	B	605	606
125	HCOOH		H	4,41	B	633	634
126	-		H	5,31	B	647	648
127	-		H	4,05	B	605	606
128	-		H	5,15	B	673	674
129	-		H	9,04	B	559	560
130	HCOOH		H	4,92	B	659	660
131	-		H	3,00	B	604	605
132	2 x HCOOH		H	7,43	A	632	633
133	2 x HCOOH		H	6,94	B	605	606
134	2 x HCOOH		H	7,06	B	633	634

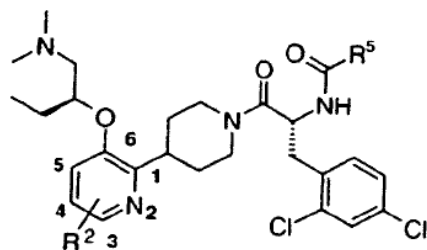


Tabla 13:

N.º	sal	R ⁵	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
135	2 x HCl		H	7,76	B	577	578
136	HCOOH		H	3,65	B	591	592
137	2 x HCl		H	4,12	B	605	606
138	2 x HCl		H	4,88	B	607	608
139	HCOOH		H	3,56	B	605	606

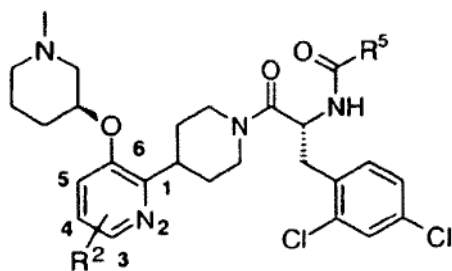
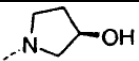


Tabla 14:

N.º	sal	R ⁵	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
140	HCOOH		H	3,17	B	589	591
141	2 x HCl		H	3,52	B	603	604
142	2 x HCl		H	3,87	B	605	606

143	HCOOH		H	3,18	B	603	604
-----	-------	---	---	------	---	-----	-----

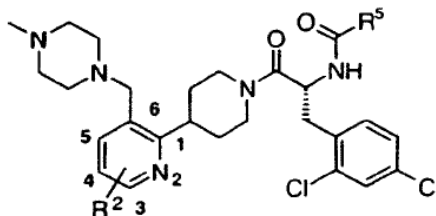
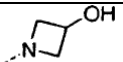


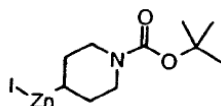
Tabla 15:

N.º	sal	R ⁵	R ²	HPLC		EM	
				t _R (min.)	método	PM (calc.) base libre	[M+H] ⁺ (hallado)
144	HCOOH		4-F	4,43	B	606	607

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

5 Productos intermedios comunes:

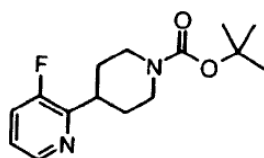
1-terc-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc:



10 **Activación del zinc.** Se cargó un matraz Schlenk con Celite (1,28 g) y se secó calentándolo a vacío. Se añadieron entonces polvo de zinc (6,51 g) y N,N-dimetilacetamida seca (15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente mientras se añadía una mezcla 7:5 v/v de clorotrimetilsilano (1,14 ml) y 1,2-dibromoetano (0,80 ml) como disolución en N,N-dimetilacetamida (1 ml) a una tasa para mantener la temperatura por debajo de 65°C (~15 min.). Se envejeció la suspensión resultante durante 15 min.

15 **Inserción del zinc.** Se añadió lentamente una disolución de Boc-4-yodopiperidina (24,8 g) en N,N-dimetilacetamida (39 ml) a la mezcla descrita anteriormente a una tasa para mantener una temperatura por debajo de 65°C (~20 min.). Entonces se envejeció la mezcla de reacción resultante durante 30 min. a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión a través de una frita bajo argón para eliminar todos los sólidos. Se almacenó la disolución amarilla pálida resultante a temperatura ambiente bajo argón y se usó directamente para las reacciones de acoplamiento.

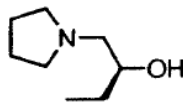
Éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



20 Se cargó un matraz de 500 ml con 2-bromo-3-fluoropiridina (10,0 g), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1,39 g), yoduro de cobre(I) (0,65 g) y N,N-dimetilacetamida seca (80 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas de vacío/ argón alternantes. Entonces se añadió 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (79,7 mmol). Se desgasificó la mezcla una vez más y se calentó hasta 80°C durante la noche. Entonces se evaporó la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida y se llevó el residuo a una mezcla de EtOAc y agua (500 ml de cada uno). Entonces se filtró esto a través de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 250 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (500 ml de cada una), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a

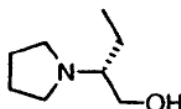
vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido marrón.

(S)-1-Pirrolidin-1-il-butan-2-ol:



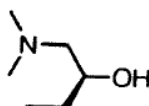
- 5 Se añadió pirrolidina (5,76 ml) a una mezcla de (S)-(-)-1,2-epoxibutano (5,00 ml) y agua (25 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más agua (25 ml) y se extrajeron los materiales orgánicos con dietil éter (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. Con el fin de deshacerse de las impurezas volátiles se llevaron a cabo varias evaporaciones conjuntas con éter y tolueno (cada una con 2 x 10 ml) para proporcionar el compuesto deseado en
- 10 forma de un líquido incoloro.

(R)-2-Pirrolidin-1-il-butan-1-ol:



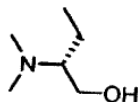
- 15 A una disolución de (R)-(-)-2-amino-1-butanol (5,00 g) y 1,4-dibromobutano (6,61 ml) en CH_3CN (60 ml) se le añadió K_2CO_3 (15,48 g) y se agitó la suspensión resultante a temperatura de reflujo durante 19 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se dividió el residuo entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se extrajeron las fases acuosas con EtOAc. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante destilación de Kugelrohr (12 mbar, 106-150°C) para dar un aceite incoloro transparente.

(S)-1-Dimetilamino-butan-2-ol:



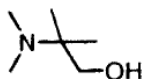
- 20 Se colocó una mezcla de (S)-(-)-1,2-epoxibutano (9,66) y agua (40 ml) en un matraz de 100 ml. Se añadió dimetilamina (disolución al 40% en agua, 20,3 ml) en una porción y se enfrió la mezcla de reacción durante unos pocos minutos con un baño de hielo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió NaCl sólido hasta saturación y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (30 ml de cada una), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó cuidadosamente (20 mbar / 25°C) para dar un líquido incoloro.
- 25

(R)-2-Dimetilamino-butan-1-ol:



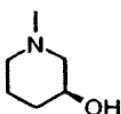
- 30 Se añadió gota a gota (R)-(-)-2-amino-1-butanol (5,00 g) a ácido fórmico enfriado (11,0 ml). Se añadió formaldehído (ac. al 36,5%, 10,73 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. Entonces se calentó hasta 90°C durante 4 h. Se evaporó la reacción a vacío y se repartió el residuo aceitoso entre DCM (150 ml) y NaOH 1 N. Se lavó la fase orgánica con Na_2CO_3 1 N y salmuera. Se secó la fase de DCM sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo. Se purificó mediante destilación de Kugelrohr (60 mbar, 85-130°C). Se obtuvo el producto en forma de un aceite incoloro.

- 35 **2-Dimetilamino-2-metil-propan-1-ol:**



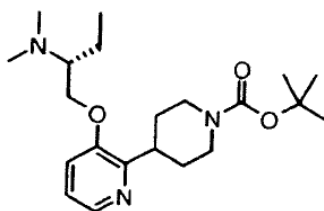
Se agitó una mezcla de 2-amino-2-metil-1-propanol (5,00 g), disolución de formaldehído, al 36,5% en agua (10,73 ml) y ácido fórmico (11,00 ml) en agua (20 ml) a 0°C durante 1 h y entonces se calentó hasta 90°C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó el residuo con agua (20 ml) y se hizo alcalino (pH 14) mediante la adición de NaOH 1 N. Además, se añadió NaCl sólido hasta saturación. Se extrajo la disolución acuosa con diclorometano (3 x 50 ml) y se secó la fase orgánica combinada (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La destilación a presión reducida (40 mbar) proporcionó el compuesto deseado como un aceite incoloro.

(S)-1-Metil-piperidin-3-ol:



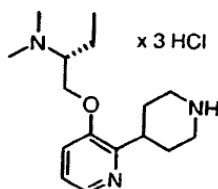
Se mantuvo a reflujo una mezcla de clorhidrato de (S)-3-hidroxipiperidina (4,00 g), disolución de formaldehído, al 36,5% en agua (3,73 ml) y ácido fórmico (2,19 ml) en agua (20 ml) durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó el residuo con agua (20 ml) y se hizo alcalino (pH 14) mediante la adición de NaOH 1 N. Además, se añadió NaCl sólido hasta saturación. Se extrajo la disolución acuosa con diclorometano (3 x 50 ml) y se secó la fase orgánica combinada (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La destilación a presión reducida (10 mbar) proporcionó el compuesto deseado como un líquido incoloro.

Éster terc-butílico del ácido 3-((R)-2-dimetilamino-butoxi)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico:

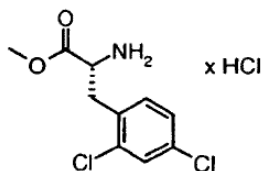


Se añadió (R)-2-dimetilamino-butan-1-ol (1,004 g) bajo argón a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 240 mg) en DMF (30 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se añadió éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,200 g) y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C (temperatura del baño de aceite). Tras agitarse a 120°C durante la noche, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el aceite marrón oscuro restante en acetato de etilo (150 ml) y se lavó la mezcla con Na₂CO₃ 1 N (2 x 60 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (30 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un aceite marrón oscuro. Se purificó mediante cromatografía en columna.

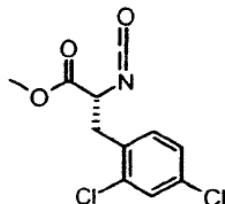
[(R)-1-(1',2',3',4',5',6'-Hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-iloximetil)-propil]-dimetil-amina:



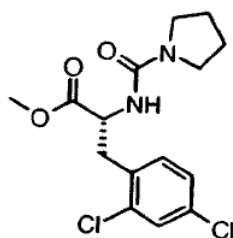
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-((R)-2-dimetilamino-butoxi)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (788 mg) en una mezcla de dioxano (15 ml) y metanol (4 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (15 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. La evaporación de todos los volátiles incluyendo la evaporación conjunta con tolueno (4 x 30 ml) dio un semisólido beis, que se secó adicionalmente a alto vacío durante la noche. Se trituró el sólido restante con 10 ml de dietil éter seco. Se decantó el disolvente y se secó el producto a vacío.

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

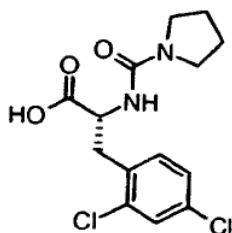
- 5 A una suspensión de D-2,4-diclorofenilalanina (10,00 g) en metanol (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (9,39 ml). Durante el transcurso de la adición se formó una disolución transparente y la reacción inició refluxo. Se mantuvo la mezcla de reacción a refluxo durante 2 h. Tras enfriar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

Producto intermedio B1):

- 15 Se equipó un matraz de fondo plano, de tres bocas de 350 ml con un agitador mecánico y se cargó con DCM (80 ml), disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (80 ml), y el producto intermedio A1) (5,69 g). Se enfrió la mezcla bifásica en un baño de hielo y se agitó mecánicamente mientras se añadía trifosgeno (1,96 g) en una única porción. Se agitó la mezcla de reacción en el baño de hielo durante 45 min. y entonces se vertió en un embudo de decantación de 250 ml. Se recogió la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con tres porciones de 20 ml de DCM. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad para dar el producto bruto como un semisólido. Se purificó el residuo mediante destilación de Kugelrohr (200-240°C, 0,04-0,08 mbar). Se obtuvo el producto como un aceite incoloro transparente.
- 20

Producto intermedio C1):

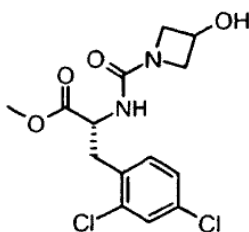
- 25 A una disolución enfriada con hielo del producto intermedio B1) (4,99 g) en DCM (50 ml) se le añadió pirrolidina (4,56 ml). Tras 10 minutos se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación durante 4 h. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Volvió a disolverse el residuo en EtOAc y se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, agua, Na₂CO₃ sat., agua y salmuera. Se extrajeron todas las fases acuosas con EtOAc. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío hasta sequedad.

Resto B-C 1:

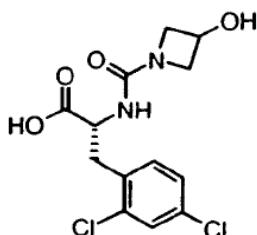
5 Se disolvió el producto intermedio C1) (6,28 g) en MeOH (100 ml) y THF (30 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de litio monohidratado (1,53 g) en agua (30 ml) durante el transcurso de 5 min. Se agitó la mezcla a 0°C durante 60 min. y entonces se acidificó añadiendo HCl 0,5 M. Se extrajo la mezcla de reacción dos veces con EtOAc. Se lavó la fase orgánica combinada dos veces con agua y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. Se trituró el residuo sólido en Et₂O, entonces se separó por filtración y se lavó con Et₂O. Se obtuvo el producto como un sólido blanco.

Resto B-C 2:

10 **Producto intermedio A2):**



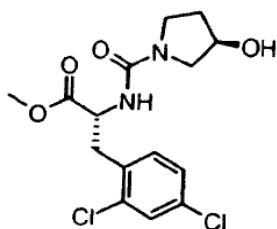
15 A una disolución enfriada con hielo del producto intermedio B1) (200 mg) en DMF anhidra (2,5 ml) se le añadió una disolución de clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (160 ml) y trietilamina (205 µl) en DMF anhidra (2,5 ml) bajo Ar. Se dejó que se agitara la mezcla a 0°C durante 4 h 30 min. Se evaporó la mezcla a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc frío (75 ml), se lavó la fase orgánica con HCl 0,1 M (2 x 25 ml) y salmuera. Volvió a extraerse la fase acuosa con EtOAc y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvo un aceite incoloro que se secó a alto vacío.

Resto B-C 2:

20 Se disolvió el producto intermedio A2) (255 mg) en MeOH (1,5 ml) y THF (4,0 ml) a 0°C. Se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (62 mg) en H₂O (1,5 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 4 h 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 1 N y se evaporaron los disolventes a vacío. Entonces se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N (pH ~1-2). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (~1 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Volvieron a extraerse las fases acuosas con EtOAc, se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar un sólido incoloro.

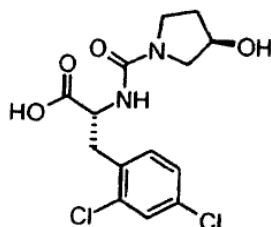
Resto B-C 3:

Producto intermedio A3):



- 5 Se añadió (R)-3-pirrolidinol (1,43 g) a una disolución enfriada con hielo del producto intermedio B1) (1,50 g) en CH_2Cl_2 (25 ml). Tras 2 horas, se retiró el baño de hielo y se continuó con la agitación durante 2 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Volvió a disolverse el residuo en EtOAc y se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, agua, NaHCO_3 sat., agua y salmuera. Volvieron a extraerse todas las fases acuosas con EtOAc. Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO_4 se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad.

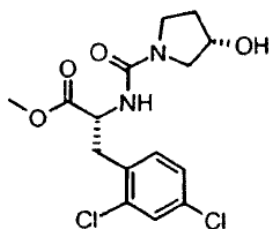
Resto B-C 3:



- 10 Se disolvió el producto intermedio A3) (1,78 g) en MeOH (35 ml) y THF (9,5 ml) a 0°C . Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de litio monohidratado (0,41 g) en H_2O (9,5 ml) durante el transcurso de 5 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas. Se acidificó la mezcla de reacción añadiendo HCl 0,5 M y entonces se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas dos veces con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. Se trituró el residuo sólido en Et_2O , entonces se separó por filtración y se lavó con Et_2O para dar un sólido cristalino, incoloro.

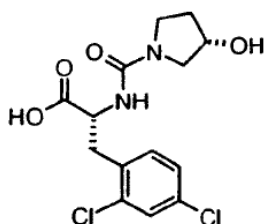
15 **Resto B-C 4:**

Producto intermedio A4):



- 20 Se añadió (R)-3-pirrolidinol (1,43 g) a una disolución enfriada con hielo de isocianato (1,50 g) en CH_2Cl_2 (25 ml). Tras 20 minutos se retiró el baño de hielo y se continuó con la agitación durante 4 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Volvió a disolverse el residuo en EtOAc y se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, agua, NaHCO_3 sat. y salmuera. Volvió a extraerse cada fase acuosa con EtOAc. Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO_4 se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. Se obtuvo el producto en forma de una espuma estable, incolora.

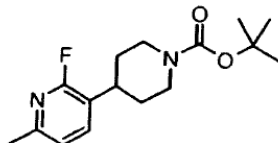
Resto B-C 4:



Se disolvió el producto intermedio A4) (1,97 g) en MeOH (35 ml) y THF (9,5 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de litio monohidratado (0,45 g) en H₂O (9,5 ml) durante el transcurso de 5 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas. Se acidificó la mezcla de reacción añadiendo HCl 0,5 M y entonces se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. Se llevó el residuo a dietil éter y se evaporó de nuevo. Se secó la espuma incolora restante a vacío.

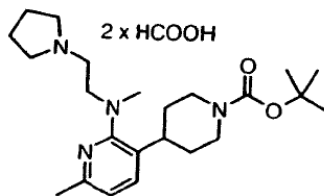
Síntesis del ejemplo 2:

Producto intermedio 2a):



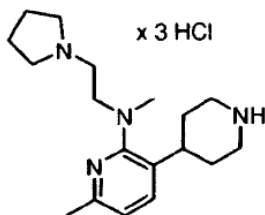
Se cargó un matraz Schlenk secado a la llama con 3-bromo-2-fluoro-6-picolina (434 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (56 mg), yoduro de cobre(I) (26 mg) y N,N-dimetilacetamida seca (3 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas de vacío/argón alternantes. Entonces se añadió 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (3,19 mmol, preparado tal como se describió anteriormente). Se desgasificó la mezcla una vez más y entonces se calentó hasta 80°C durante la noche. Entonces se evaporó la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida y se llevó el residuo a una mezcla de EtOAc y agua (50 ml de cada uno). Entonces se filtró la mezcla a través de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (100 ml de cada una), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

Producto intermedio 2b):

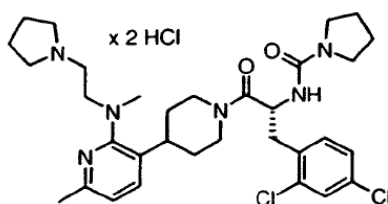


En un tubo sellado se colocaron el producto intermedio 2a) (0,55 g), metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina (2,10 g) y N,N-diisopropiletilamina (286 µl). Se calentó la mezcla de reacción hasta 150°C durante 4 d. Se evaporó la mayor parte de los volátiles y se llevó el residuo a EtOAc (100 ml). Se lavó la disolución con NaHCO₃ (2 x 25 ml) y volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (25 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para aislar el material de partida sin reaccionar y una fracción mixta que contenía el producto deseado. Finalmente se aisló el compuesto deseado mediante HPLC preparativa en condiciones ácidas en forma de una resina de color pardo.

Producto intermedio 2c):



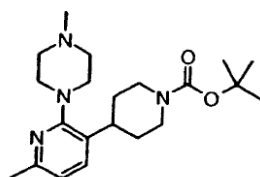
A un producto intermedio 2b) protegido con Boc (69 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno (2 x 5 ml) y acetona (5 ml) condujeron a un sólido beis, que se secó adicionalmente en un desecador sobre Sicapent durante la noche.

Ejemplo 2:

Se disolvieron el producto intermedio 2c) (68 mg) y el resto B-C 1 (60 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (32 mg) y N-metilmorfolina (58 μ l) en DMF (3 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (48 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (12 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (70 ml), se lavó con Na_2CO_3 sat. (3 x 25 ml), H_2O y salmuera (en cada caso con 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna proporcionó la amina correspondiente en forma de una resina amarillenta. Ésta se disolvió en EtOAc (1 ml) y se trató con disolución de cloruro de hidrógeno, 1,0 M en dietil éter (114 μ l). Se diluyó la suspensión resultante con hexano (5 ml) con el fin de obtener una precipitación completa del diclorhidrato correspondiente. Se separó por filtración el sólido, se lavó con hexano y se secó en un desecador sobre Sicapent durante la noche para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino.

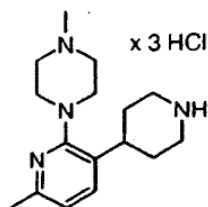
Síntesis del ejemplo 4:

15 **Producto intermedio 4a):**



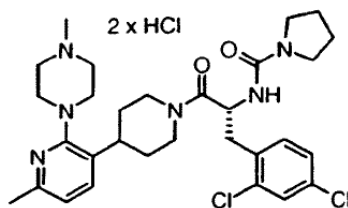
A una disolución enfriada (0°C) de 1-metilpiperazina (257 μ l) en THF seco (2 ml) se le añadió n-butil-litio, 2,5 M en hexano (0,50 ml) gota a gota por medio de una jeringa. Tras agitarse a temperatura ambiente durante 15 min., se añadió entonces gota a gota la amida de litio resultante a una disolución de 2a) (387 mg) en THF seco (2 ml) a 0°C. Tras 2,5 h se hidrolizó la mezcla de reacción con NH_4Cl sat. (2 ml) y se diluyó con EtOAc (70 ml). La extracción de la fase orgánica con NaHCO_3 (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), el secado sobre Na_2SO_4 , la filtración y la concentración a vacío condujeron a un aceite amarillo. Éste se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de una resina amarillenta.

Producto intermedio 4b):



Al producto intermedio 4a) protegido con Boc (117 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno (2 x 5 ml) y acetona (5 ml) condujeron a un sólido beis, que se secó adicionalmente en un desecador sobre Sicapent durante la noche.

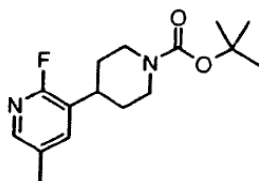
30 **Ejemplo 4:**



Se disolvieron el producto intermedio 4b) (66 mg) y el resto B-C 1 (70 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (37 mg) y N-metilmorfolina (68 μ l) en DMF (3 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (56 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (14 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (70 ml), se lavó con Na_2CO_3 sat. (3 x 25 ml), H_2O y salmuera (en cada caso con 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna proporcionó la amina correspondiente en forma de un sólido amarillento. Ésta se disolvió en EtOAc (1 ml) y se trató con disolución de cloruro de hidrógeno, 1,0 M en dietil éter (214 μ l). Se diluyó la suspensión resultante con hexano (5 ml) con el fin de obtener una precipitación completa del diclorhidrato correspondiente. Se separó por filtración el sólido, se lavó con hexano y se secó en un desecador sobre Sicapent durante la noche para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

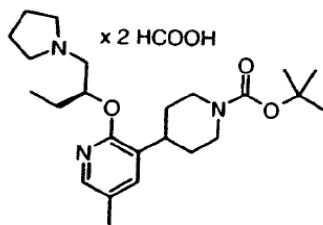
Síntesis del ejemplo 9:

Producto intermedio 9a):

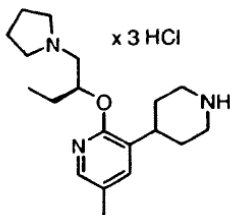


Se cargó un matraz Schlenk secado a la llama con 3-bromo-2-fluoro-5-picolina (1,00 g), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (129 mg), yoduro de cobre(I) (60 mg) y N,N-dimetilacetamida seca (7 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas de vacío/argón alternantes. Entonces se añadió 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (7,37 mmol, preparado tal como se describió anteriormente). Se desgasificó la mezcla una vez más y entonces se calentó hasta 80°C durante la noche. Entonces se evaporó la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida y se llevó el residuo a una mezcla de EtOAc y agua (100 ml de cada uno). Entonces se filtró la mezcla a través de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (100 ml de cada una), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

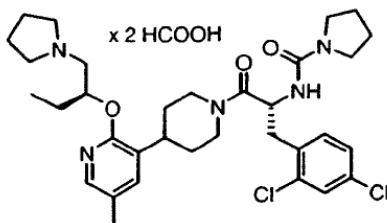
Producto intermedio 9b):



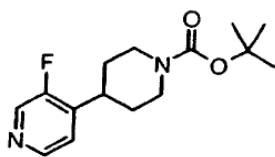
Se añadió una disolución de (S)-1-pirrolidin-1-il-butan-2-ol (191 mg) en DMF (1 ml) bajo argón a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (36 mg) en DMF (1 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añadió una disolución del producto intermedio 9a) (158 mg) en DMF (1 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y entonces se hidrolizó con NH_4Cl sat. (1 ml). Se añadió EtOAc (70 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO_3 (2 x 25 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (25 ml) y entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para proporcionar el diformiato correspondiente en forma de un aceite amarillento.

Producto intermedio 9c):

5 Al producto intermedio 9b) protegido con Boc (125 mg) en una mezcla de DCM (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 30 min. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno, acetona y dietil éter (5 ml de cada uno) condujeron a un sólido blanco, que se secó adicionalmente en un desecador sobre Sicapent durante la noche.

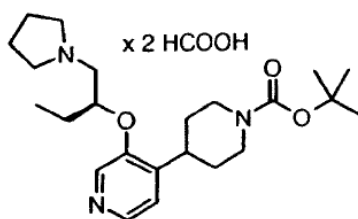
Ejemplo 9:

10 Se disolvieron el producto intermedio 9c) (55 mg) y el resto B-C 1 (55 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (29 mg) y N-metilmorfolina (54 μ l) en DMF (3 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min., se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (44 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (11 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (70 ml), se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 x 25 ml), agua y salmuera (25 ml de cada una).
 15 Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para proporcionar el diformiato correspondiente en forma de una resina de color pardo.

Síntesis del ejemplo 11:**Producto intermedio 11a):**

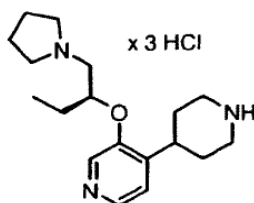
20 Se cargó un matraz Schlenk secado a la llama con 3-fluoro-4-yodopiridina (1,00 g), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (110 mg), yoduro de cobre(I) (51 mg) y N,N-dimetilacetamida seca (6 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas de vacío/argón alternantes. Entonces se añadió 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (6,28 mmol, preparado tal como se describió anteriormente).
 25 Se desgasificó la mezcla una vez más y entonces se calentó hasta 80°C durante la noche. Entonces se evaporó la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida y se llevó el residuo a una mezcla de EtOAc y agua (en cada caso con 100 ml). Entonces se filtró la mezcla a través de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (en cada caso con 75 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo.

30 **Producto intermedio 11b):**



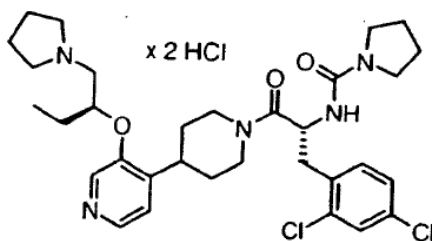
Se añadió una disolución de (S)-1-pirrolidin-1-il-butan-2-ol (156 mg) en DMF (2 ml) bajo argón a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (29 mg) en DMF (1 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se añadió una disolución del producto intermedio 11a) (102 mg) en DMF (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y entonces se hidrolizó con NH₄Cl sat. (1 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO₃ (2 x 25 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (25 ml) y entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para proporcionar el diformiato correspondiente en forma de una resina amarillenta.

Producto intermedio 11c):



Al producto intermedio 11b) protegido con Boc (111 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 15 min. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno (2 x 5 ml) y acetona (5 ml) condujeron a un sólido beis, que se secó adicionalmente en un desecador sobre Sicapent durante la noche.

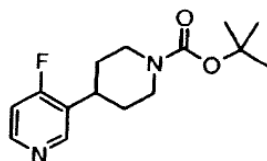
Ejemplo 11:



Se disolvieron el producto intermedio 11c) (69 mg) y el resto B-C 1 (58 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (31 mg) y N-metilmorfolina (57 μl) en DMF (5 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (47 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (12 μl) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (70 ml), se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 x 25 ml), H₂O y salmuera (en cada caso con 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna proporcionó la amina correspondiente en forma de una resina amarillenta. Ésta se disolvió en EtOAc (1 ml) y se trató con disolución de cloruro de hidrógeno, 1,0 M en dietil éter (143 μl). Se diluyó la suspensión resultante con hexano (5 ml) con el fin de obtener una precipitación completa del diclorhidrato correspondiente. Se separó por filtración el sólido, se lavó con hexano y se secó en un desecador sobre Sicapent durante la noche para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido beis.

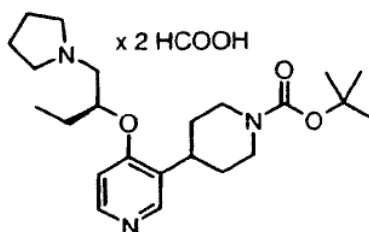
Síntesis del ejemplo 12:

Producto intermedio 12a):



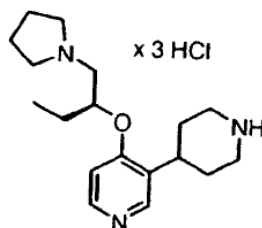
Se cargó un matraz Schlenk secado a la llama con 4-fluoro-3-yodo-piridina (1,00 g), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (110 mg), yoduro de cobre(I) (51 mg) y N,N-dimetilacetamida seca (6 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas de vacío/argón alternantes. Entonces se añadió 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (6,28 mmol, preparado tal como se describió anteriormente). Se desgasificó la mezcla una vez más y entonces se calentó hasta 80°C durante la noche. Entonces se evaporó la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida y se llevó el residuo a una mezcla de EtOAc y agua (en cada caso con 100 ml). Entonces se filtró la mezcla a través de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (en cada caso con 75 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo.

Producto intermedio 12b):



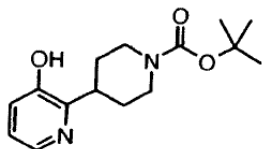
Se añadió una disolución de (S)-1-pirrolidin-1-il-butan-2-ol (187 mg) en DMF (2 ml) bajo argón a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (35 mg) en DMF (1 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se añadió una disolución del producto intermedio 12a) (122 mg) en DMF (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y entonces se hidrolizó con NH₄Cl sat. (1 ml). Se añadió EtOAc (70 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO₃ (2 x 25 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (25 ml) y entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para proporcionar el diformiato correspondiente en forma de una resina amarillenta.

Producto intermedio 12c):



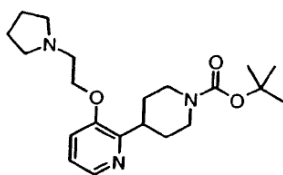
Al producto intermedio 12b) protegido con Boc (151 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno (2 x 5 ml), acetona y éter (5 ml de cada uno) condujeron a un sólido beis, que se secó adicionalmente en un desecador sobre Sicapent durante la noche.

Ejemplo 12:



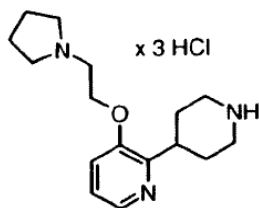
- 5 Se enfrió una disolución del producto intermedio 14b) (1,97 g) en MeOH (60 ml) hasta 0°C. Se añadió una disolución de hidróxido de litio (368 mg) en agua (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 min. Se ajustó el pH a ~7 mediante la adición gota a gota de HCl 0,5 M a 0°C. Se añadió agua (100 ml) y se llevó a cabo una extracción con EtOAc (3 x 100 ml). Tras el lavado con salmuera (150 ml), el secado (Na₂SO₄), la filtración y la evaporación se obtuvo el compuesto deseado como una espuma de color pardo.

Producto intermedio 14d):



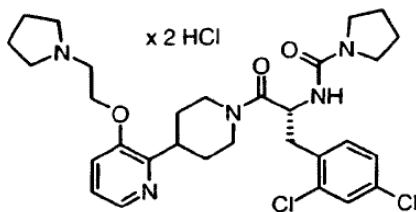
- 10 Se agitó una disolución del producto intermedio 14c) (207 mg), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (190 mg) y carbonato de cesio (969 mg) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron todos los volátiles y se repartió el residuo entre EtOAc y NaHCO₃ sat. (50 ml de cada uno). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (25 ml de cada una), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar el compuesto deseado como una resina de color pardo.

Producto intermedio 14e):



- 15 Al producto intermedio 14d) protegido con Boc (253 mg) en una mezcla de DCM (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 15 min. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno, acetona y éter (5 ml de cada uno) condujeron a un sólido beis, que se secó adicionalmente en un desecador sobre Sicapent durante la noche.

20 **Ejemplo 14:**

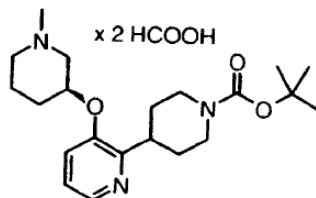


- 25 Se disolvieron el producto intermedio 14e) (180 mg) y el resto B-C 1 (201 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (107 mg) y N-metilmorfolina (195 µl) en DMF (5 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (161 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (41 µl) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml), se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 x 50 ml), agua y salmuera (en cada caso con 50 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna proporcionó la amina correspondiente en forma de una resina de color pardo. Ésta se disolvió en EtOAc (1 ml) y se trató con disolución de cloruro de hidrógeno, 1,0 M en dietil éter (564

μl). Se diluyó la suspensión resultante con hexano (5 ml) con el fin de obtener una precipitación completa del diclorhidrato correspondiente. Se separó por filtración el sólido, se lavó con hexano y se secó en un desecador sobre Sicapent durante la noche para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

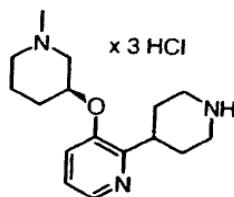
Síntesis del ejemplo 21:

5 **Producto intermedio 21a):**



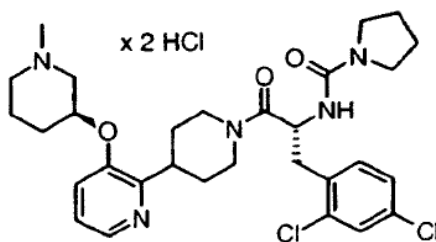
Se añadió una disolución de (S)-1-metil-piperidin-3-ol (228 mg) en DMF (2 ml) bajo argón a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (53 mg) en DMF (1 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (185 mg) en DMF (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y entonces se hidrolizó con NH₄Cl sat. (1 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO₃ (2 x 25 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (25 ml) y entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para proporcionar el diformiato correspondiente en forma de una resina amarillenta.

15 **Producto intermedio 21b):**

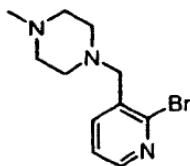


Al producto intermedio 21a) protegido con Boc (148 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 15 min. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno (2 x 5 ml) y acetona (5 ml) condujeron a un sólido beis, que se secó adicionalmente en un desecador sobre Sicapent durante la noche.

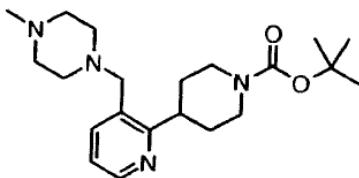
20 **Ejemplo 21:**



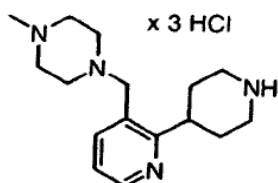
Se disolvieron el producto intermedio 21b) (93 mg) y el resto B-C 1 (83 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (44 mg) y N-metilmorfolina (81 μl) en DMF (5 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (67 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (17 μl) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (70 ml), se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 x 25 ml), agua y salmuera (en cada caso con 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna proporcionó la amina correspondiente en forma de una resina amarillenta. Ésta se disolvió en EtOAc (1 ml) y se trató con disolución de cloruro de hidrógeno, 1,0 M en dietil éter (238 μl). Se diluyó la suspensión resultante con hexano (5 ml) con el fin de obtener una precipitación completa del diclorhidrato correspondiente. Se separó por filtración el sólido, se lavó con hexano y se secó en un desecador sobre Sicapent durante la noche para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

Síntesis del ejemplo 28:**Producto intermedio 28a):**

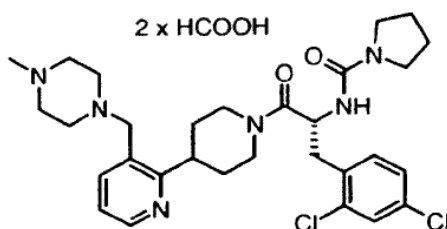
5 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1512 mg) a una disolución de 2-bromo-3-piridincarboxaldehído (948 mg) y 1-metilpiperazina (566 μ l) en 1,2-dicloroetano (20 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO_3 sat. (2 x 50 ml), H_2O y salmuera (en cada caso con 50 ml). Tras el secado sobre Na_2SO_4 , la filtración y la evaporación del disolvente se obtuvo un aceite de color pardo. La purificación mediante cromatografía proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite amarillento.

Producto intermedio 28b):

10 Se cargó un matraz Schlenk secado a la llama con el producto intermedio 28a) (729 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (66 mg), yoduro de cobre(I) (31 mg) y N,N-dimetilacetamida seca (4 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas de vacío/argón alternantes. Entonces se añadió 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (3,78 mmol, preparado tal como se describió anteriormente).
 15 Se desgasificó la mezcla una vez más y entonces se calentó hasta 80°C durante la noche. Entonces se evaporó la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida y se llevó el residuo a una mezcla de EtOAc y agua (en cada caso con 50 ml). Ésta se filtró entonces a través de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (75 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para proporcionar el
 20 compuesto deseado en forma de un aceite marrón.

Producto intermedio 28c):

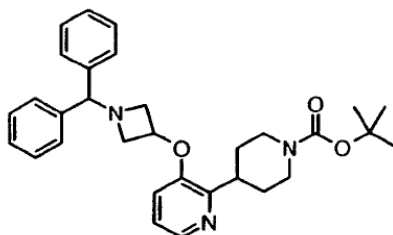
25 Al producto intermedio 28b) protegido con Boc (383 mg) en una mezcla de DCM (3 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (6 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno y acetona (en cada caso con 20 ml) condujeron a un sólido marrón claro, que se secó adicionalmente en un desecador (Sicapent) durante la noche.

Ejemplo 28:

Se disolvieron el producto intermedio 28c) (165 mg) y el resto B-C 1 (152 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (80 mg) y N-metilmorfolina (147 μ l) en DMF (2 ml). Tras agitarse durante 30 min. a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (121 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (31 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (70 ml), se lavó con Na_2CO_3 sat. (3 x 25 ml), agua y salmuera (en cada caso con 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el diformiato correspondiente como una resina de color ligeramente pardo.

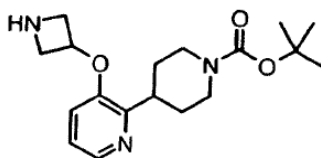
Síntesis del ejemplo 41:

Producto intermedio 41a):



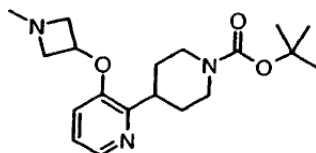
Se añadió una disolución de 1-benzhidrilazetan-3-ol (674 mg) en DMF (2 ml) bajo argón a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (75 mg) en DMF (2 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (263 mg) en DMF (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y entonces se hidrolizó con NH_4Cl sat. (1 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO_3 (2 x 25 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (25 ml) y entonces se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (en cada caso con 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado como una espuma amarillenta.

Producto intermedio 41b):



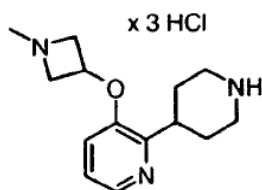
Se hidrogenó el producto intermedio 41a) (122 mg) durante la noche en presencia de hidróxido de paladio, al 20% en peso sobre carbono (10 mg) en una mezcla de MeOH (2 ml) y AcOH (0,2 ml) a 1 bar de hidrógeno a temperatura ambiente. La filtración a través de un filtro de jeringa y la evaporación completa del disolvente condujeron al compuesto deseado como un aceite incoloro.

Producto intermedio 41c):



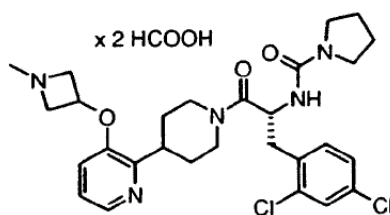
Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (72 mg) a una disolución del producto intermedio 41b) (137 mg) y formaldehído, al 36,5% en agua (18,5 μ l) en 1,2-dicloroetano (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 sat. (2 x 25 ml) y H_2O (25 ml). Se combinaron las fases acuosas y volvieron a extraerse con EtOAc (25 ml). Se combinaron todas las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro.

Producto intermedio 41d):



Al producto intermedio 41c) protegido con Boc (50 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno y acetona (5 ml de cada uno) condujeron a un sólido blanco, que se secó adicionalmente en un desecador (Sicapent) durante la noche.

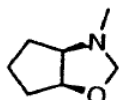
Ejemplo 41:



Se disolvieron el producto intermedio 41d) (51 mg) y el resto B-C 1 (62 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (33 mg) y N-metilmorfolina (60 μ l) en DMF (2 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (50 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (13 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (70 ml) y se lavó con Na_2CO_3 sat. (3 x 25 ml), agua y salmuera (en cada caso con 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el diformiato correspondiente como un sólido vítreo, incoloro.

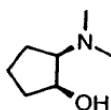
Síntesis del ejemplo 57:

Producto intermedio 57a):



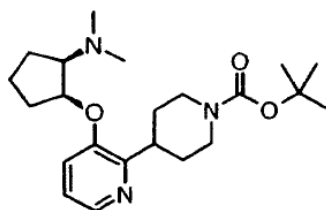
Se calentó hasta reflujo una mezcla de clorhidrato de cis-(1S,2R)-2-aminociclopentanol (6,55 g), disolución de formaldehído al 36,5% en agua (12,2 ml) y ácido fórmico (7,18 ml) en agua (30 ml) durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se hizo el residuo alcalino (pH 14) mediante la adición de NaOH 1 N. Además, se añadió NaCl sólido hasta saturación. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 50 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (en cada caso con 30 ml), entonces se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un líquido amarillento.

Producto intermedio 57b):



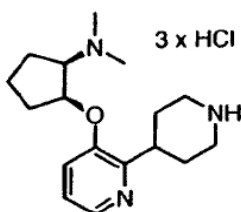
Se disolvió el producto intermedio 57a) (1,27 g) en EtOH abs. (50 ml). Se añadió borohidruro de sodio (1,13 g) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Tras agitarse durante la noche, se añadió NH_4Cl sat. (10 ml) y se eliminó la mayor parte del EtOH a vacío. Se diluyó el residuo con NaOH 0,25 N (50 ml) y se añadió NaCl sólido hasta saturación. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 25 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (en cada caso con 25 ml), entonces se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de cristales incoloros.

Producto intermedio 57c):



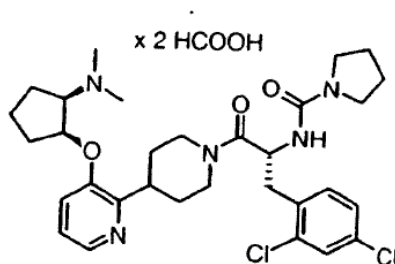
Se añadió una disolución del producto intermedio 57b) (333 mg) en DMF (1 ml) bajo argón a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (69 mg) en DMF (3 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (241 mg) en DMF (1 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y entonces se extinguió con NH₄Cl sat. (1 ml). Se añadió EtOAc (70 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO₃ (2 x 30 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (30 ml) y entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado como un aceite de color pardo.

Producto intermedio 57d):



Al producto intermedio 57c) protegido con Boc (270 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 10 min. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno y acetona (en cada caso con 5 ml) condujeron a un sólido beis, que se secó adicionalmente en un desecador (Sicapent) durante la noche.

Ejemplo 57:



Se disolvieron el producto intermedio 57d) (110 mg) y el resto B-C 1 (100 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (53 mg) y N-metilmorfolina (97 μl) en DMF (2 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (80 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (20 μl) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (70 ml) y se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 x 25 ml), agua y salmuera (en cada caso con 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el diformiato correspondiente como un sólido vítreo, incoloro.

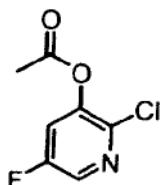
Síntesis del ejemplo 59:

Producto intermedio 59a):

Se disolvieron el producto intermedio 59c) (150 mg) y el resto B-C 1 (129 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (69 mg) y N-metilmorfolina (125 μ l) en DMF (5 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (103 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (26 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con Na_2CO_3 sat. (3 x 25 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (25 ml). Entonces se combinaron todas las fases orgánicas y se lavaron con salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el formiato correspondiente como una resina amarillenta.

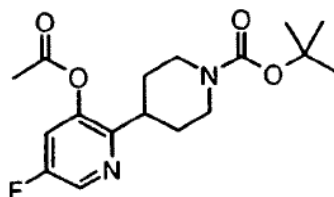
Síntesis de los ejemplos 60 y 61:

10 **Producto intermedio 60 y 61a):**



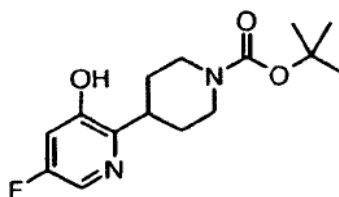
Se enfrió una disolución de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-ol (2,50 g) y piridina (5,61 ml) en DCM (60 ml) a 0°C. A esto se le añadió gota a gota anhídrido acético (4,96 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron todos los volátiles y se diluyó el residuo con agua (30 ml) y se agitó durante 1 h para hidrolizar el anhídrido acético sin reaccionar. Se diluyó esta mezcla con EtOAc (100 ml) y NaHCO_3 0,5 M (150 ml). Tras la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Volvió a extraerse la fase orgánica combinada con NaHCO_3 0,5 M y salmuera (100 ml de cada uno), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación mediante cromatografía proporcionó el compuesto deseado en forma de un líquido incoloro.

Producto intermedio 60 y 61b):



Se cargó un matraz Schlenk secado a la llama con el producto intermedio 60 y 61a) (2,38 g), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (307 mg), yoduro de cobre(I) (143 mg) y N,N-dimetilacetamida seca (15 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas de vacío/argón alternantes. Entonces se añadió 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (17,6 mmol, preparado tal como se describió anteriormente). Se desgasificó la mezcla una vez más y entonces se calentó hasta 80°C durante la noche. Entonces se evaporó la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida y se llevó el residuo a una mezcla de EtOAc y agua (en cada caso con 75 ml). Ésta se filtró entonces a través de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (75 ml de cada una), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite de color pardo.

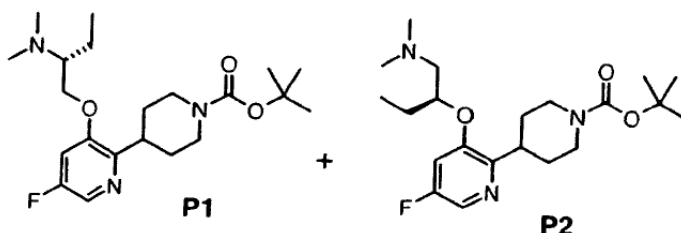
Producto intermedio 60 y 61c):



Se enfrió una disolución del producto intermedio 60 y 61b) (1,82 g) en MeOH (50 ml) hasta 0°C. Se añadió de una vez una disolución de hidróxido de litio (0,32 g) en agua (25 ml) y se continuó con la agitación a 0°C. Tras 15 min. se ajustó el pH a ~7 mediante la adición gota a gota de HCl 0,5 M. Entonces se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se

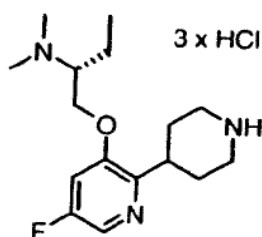
evaporó para proporcionar una espuma de color pardo.

Producto intermedio 60 y 61d):



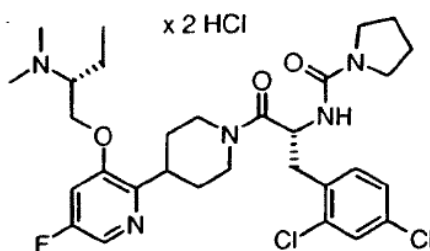
5 Se enfrió bajo argón una disolución del producto intermedio 60 y 61c) (375 mg), (R)-2-dimetilamino-butan-1-ol (297 mg) y trifenilfosfina (664 mg) en THF (15 ml) hasta 0°C. A esto se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo, al 40% en tolueno (1,16 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se continuó con la agitación durante 3 h a temperatura ambiente. La evaporación de todos los volátiles proporcionó un aceite marrón, que se purificó en primer lugar mediante cromatografía (eliminación de Ph₃PO) y luego mediante HPLC preparativa para separar los isómeros. Se obtuvieron ambos isómeros como resinas de color pardo.

10 **Producto intermedio 60e):**



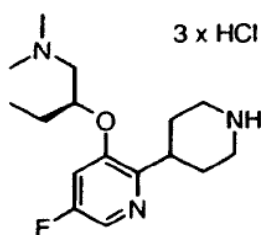
15 Al producto intermedio 60 y 61d) protegido con Boc P1 (82 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 10 min. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno y acetona (en cada caso con 5 ml) condujeron al producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 60:



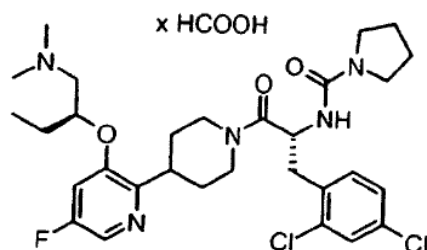
20 Se disolvieron el producto intermedio 60e) (95 mg) y el resto B-C 1 (89 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (47 mg) y N-metilmorfolina (86 µl) en DMF (3 ml). Tras agitarse durante 30 min. a temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (71 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (18 µl) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 x 25 ml) y agua (25 ml). Se combinaron todas las fases acuosas y volvieron a extraerse con EtOAc (25 ml). Entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar la amina correspondiente como una resina amarillenta. Ésta se disolvió en EtOAc (1 ml) y se trató con disolución de cloruro de hidrógeno, 1,0 M en dietil éter (207 µl). Se diluyó la suspensión resultante con hexano (5 ml) con el fin de obtener una precipitación completa del diclorhidrato correspondiente. Se separó por filtración el sólido, se lavó con hexano y se secó en un desecador (Sicapent) durante la noche para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco.

30 **Producto intermedio 61e):**



5 Al producto intermedio 60 y 61d) protegido con Boc P2 (40 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 10 min. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno y acetona (en cada caso con 5 ml) condujeron al producto deseado como un sólido blanco.

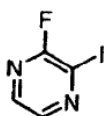
Ejemplo 61:



10 Se disolvieron el producto intermedio 61e) (48 mg) y el resto B-C 1 (43 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (23 mg) y N-metilmorfolina (42 μ l) en DMF (3 ml). Tras agitarse durante 30 min. a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (35 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (9 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con Na_2CO_3 sat. (3 x 25 ml) y agua (25 ml). Se combinaron todas las fases acuosas y volvieron a extraerse con EtOAc (25 ml). Entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para proporcionar el formiato correspondiente como una resina incolora.

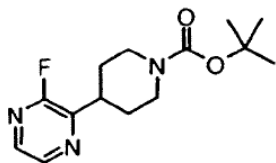
Síntesis del ejemplo 63:

Producto intermedio 63a):



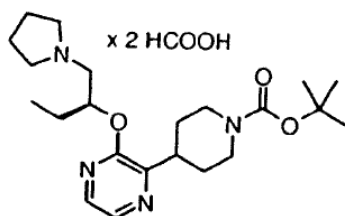
20 Se añadió una disolución de n-butil-litio, 2,5 M en hexano (8,97 ml) a THF seco, agitado y enfriado (-50°C) (200 ml) bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiridina (4,13 ml). Se calentó la mezcla hasta 0°C durante 20 minutos. Entonces se llevó la mezcla hasta -78°C. A esta mezcla se le añadió una disolución de fluoropirazina (2,00 g) en THF (50 ml). Se continuó con la agitación a esta temperatura durante 5 minutos. Entonces se introdujo una disolución de yodo (10,4 g) en THF (50 ml) y se continuó con la agitación durante 1 h a -78°C. Entonces se llevó a cabo la hidrólisis a -78°C usando una disolución de ácido clorhídrico acuoso al 35% (20 ml), EtOH (20 ml) y THF (50 ml). Se calentó la disolución hasta temperatura ambiente, se hizo ligeramente básica (pH 10) con NaHCO_3 sat. Se decoloró la disolución con tiosulfato de sodio y se evaporó para eliminar los disolventes orgánicos. Se diluyó el residuo con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se secó el extracto orgánico (Na_2SO_4) y se evaporó. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado como cristales amarillentos (p.f. 41-44°C).

30 **Producto intermedio 63b):**



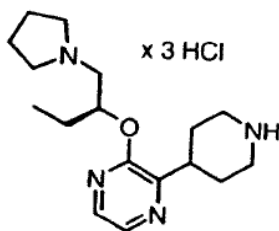
Se cargó un matraz Schlenk secado a la llama con el producto intermedio 63a) (1,00 g), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (109 mg), yoduro de cobre(I) (51 mg) y N,N-dimetilacetamida seca (6 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas de vacío/argón alternantes. Entonces se añadió 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (6,25 mmol, preparado tal como se describió anteriormente). Se desgasificó la mezcla una vez más y entonces se calentó hasta 80°C durante la noche. Entonces se evaporó la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida y se llevó el residuo a una mezcla de EtOAc y agua (100 ml de cada uno). Entonces se filtró la mezcla a través de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (75 ml de cada una), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite de color pardo.

Producto intermedio 63c):



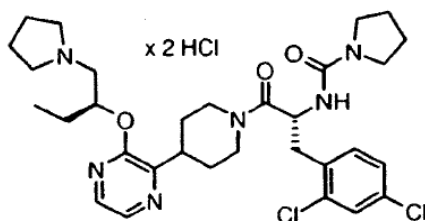
Se añadió una disolución de (S)-1-pirrolidin-1-il-butan-2-ol (211 mg) en DMF (2 ml) bajo argón a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (39 mg) en DMF (1 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se añadió una disolución del producto intermedio 63b) (138 mg) en DMF (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y entonces se hidrolizó con NH₄Cl sat. (1 ml). Se añadió EtOAc (70 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO₃ (2 x 25 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (25 ml) y entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para proporcionar el formiato correspondiente en forma de una resina amarillenta.

Producto intermedio 63d):



Al producto intermedio 63c) protegido con Boc (181 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno (2 x 5 ml), acetona (5 ml) y éter (5 ml) condujeron a un sólido beis, que se secó adicionalmente en un desecador sobre Sicapent durante la noche.

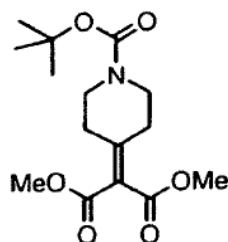
Ejemplo 63:



Se disolvieron el producto intermedio 63d) (67 mg) y el resto B-C 1 (68 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (36 mg) y N-metilmorfolina (66 μ l) en DMF (3 ml). Tras agitarse durante 30 min. a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (14 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (70 ml), se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 x 25 ml), agua y salmuera (en cada caso con 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna proporcionó la amina correspondiente en forma de una resina de color pardo. Ésta se disolvió en EtOAc (1 ml) y se trató con disolución de cloruro de hidrógeno, 1,0 M en dietil éter (178 μ l). Se diluyó la suspensión resultante con hexano (5 ml) con el fin de obtener una precipitación completa del clorhidrato correspondiente. Se separó por filtración el sólido, se lavó con hexano y se secó en un desecador sobre Sicapent durante la noche para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanquecino.

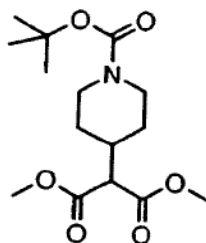
Síntesis del ejemplo 64:

Producto intermedio 64a):



Se cargó un matraz de tres bocas equipado con un termómetro interno, con THF seco (80 ml) y se enfrió hasta -10°C bajo una atmósfera de argón. Mientras se agitaba con un agitador magnético, se añadió gota a gota una disolución 1 M de tetracloruro de titanio (40 ml) en un plazo de 30 min. para mantener la temperatura entre -10°C y -5°C. Tras agitar 30 min. adicionales a -5°C, se añadieron malonato de dimetilo (2,286 ml) y N-Boc-piperidin-4-ona (4,384 g) a de -15°C a -10°C. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión marrón. Se añadió una disolución de piridina anhidra (6,632 ml) en THF (14 ml) en un plazo de 30 min. mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C. La reacción pasó a ser una disolución marrón transparente. Se retiró el baño de enfriamiento y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 46 h. Se evaporó el THF y se suspendió el aceite restante en NaHCO₃ 1 N. Se separaron por filtración las sales de titanio que precipitaron y se lavaron con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con una segunda porción de NaHCO₃ 1 N y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite naranja. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

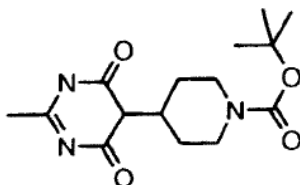
Producto intermedio 64b):



En un matraz de 250 ml de dos bocas, se disolvió el producto intermedio 64a) (3,16 g) en una mezcla de metanol (70 ml) y agua (0,5 ml). Se evacuó el matraz y se enjuagó con argón. Se añadió paladio al 5% sobre carbón activado (400 mg) y se evacuó el matraz y se enjuagó con hidrógeno. Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.). Se filtró el catalizador a través de Celite

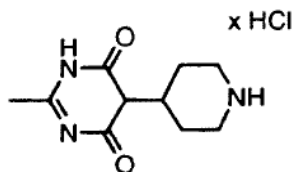
y se lavó el filtro con metanol (150 ml). Se evaporó el filtrado a vacío. Se llevó el producto bruto a DCM (15 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μm y se evaporó a vacío. Se obtuvo un aceite incoloro, transparente, que se secó a alto vacío durante la noche.

Producto intermedio 64c):



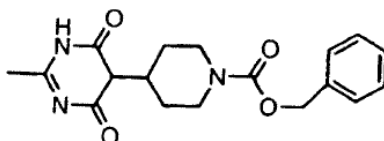
5
10
Se preparó metóxido de sodio disolviendo sodio (306 mg) en metanol enfriado (6,0 ml). Se añadió clorhidrato de acetamidina (415 mg) a esta mezcla y se eliminó el cloruro de sodio que precipita mediante filtración a través de un filtro de jeringa de 25 mm. Se añadió el producto intermedio 64b) (1,40 g) a la disolución agitada energicamente. Se formó una disolución ligeramente turbia que se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días. Se evaporaron los disolventes a vacío. Se disolvió el residuo en agua (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con tolueno (6 ml). Se desechó la fase orgánica. Se enfrió la fase acuosa hasta 0°C y se añadió gota a gota HCl 6 N hasta que se alcanzó pH 4. Precipitó un sólido incoloro que se recogió mediante filtración por succión y se lavó con agua fría (4 ml). Se secó el producto a vacío.

Producto intermedio 64d):



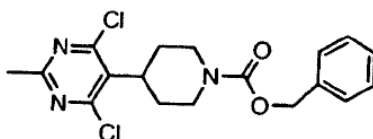
15
20
Se suspendió el producto intermedio 64c) protegido con Boc en una mezcla de dioxano (6 ml) y metanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (6 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. La evaporación de todos los volátiles incluyendo la evaporación conjunta con tolueno (2 x 20 ml) proporcionó un sólido blanco, que se secó a alto vacío durante la noche. Se trituró el producto bruto con dietil éter seco (6 ml). Se decantó el disolvente y se secó el producto a vacío.

Producto intermedio 64e):



25
Se trató una disolución de Z-OSu (546 mg) en DMF (10 ml) con trietilamina (0,55 ml). Se añadió una suspensión del producto intermedio 64d) en DMF (3 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se trituró el sólido blanquecino restante con dietil éter (2 x). Se aisló el producto mediante filtración y se secó a vacío.

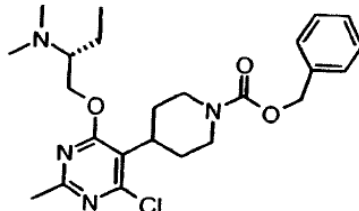
Producto intermedio 64f):



30
Se suspendió el producto intermedio 64e) en acetonitrilo (4 ml) y se trató con sim-colidina (0,231 ml). Se añadió gota a gota una disolución de POCl₃ (0,54 ml) en acetonitrilo (2 ml) a 0°C y se agitó la reacción a temperatura de reflujo durante 8 h. Se eliminaron el disolvente y los reactivos en exceso mediante destilación a vacío. Se disolvió el sólido

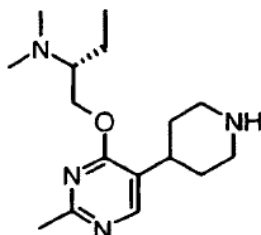
marrón restante en acetato de etilo enfriado con hielo y se extrajo con agua, NaHCO_3 1 N y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a vacío.

Producto intermedio 64g):



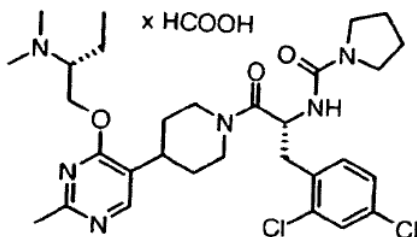
5 En un matraz secado a la llama, se suspendió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 18,9 mg) en THF (5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota (R)-2-dimetilamino-butan-1-ol (110 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h para formar el alcóxido de sodio correspondiente. Se disolvió el producto intermedio 64f) de dicloropirimidina en THF (3 ml) bajo una atmósfera de argón. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió gota a gota el alcoholato de sodio preparado anteriormente en un plazo de 30 min. Se dejó que se calentara la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron 0,15 equivalentes adicionales del alcóxido descrito anteriormente a 0°C y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío para dar un aceite viscoso, ámbar, que se disolvió en acetato de etilo. Se lavó la disolución con NaHCO_3 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía.

15 **Producto intermedio 64h):**



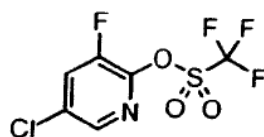
Se disolvió el producto intermedio 64g) (115 mg) en metanol (5 ml). Se añadió óxido de calcio (84 mg), seguido por paladio al 10% sobre carbono (100 mg). Se desgasificó repetidamente la mezcla a vacío y se enjuagó con argón y finalmente con hidrógeno. Se agitó la reacción bajo un globo de hidrógeno durante la noche. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó el filtro con 80 ml de metanol. Se evaporaron los disolventes y se diluyó el residuo blanco turbio con acetato de etilo y se extrajo con Na_2CO_3 1 N y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el producto deseado como un aceite incoloro.

Ejemplo 64:

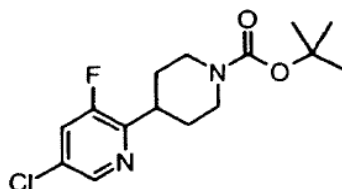


25 Se agitaron el resto B-C 1 (84,5 mg), HOBt (42,8 mg), EDCI (76 mg) y N-metilmorfolina (56,4 μl) en DMF (2,6 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió el producto intermedio 64h) (68,0 mg) a la disolución amarilla brillante y se continuó con la agitación durante la noche. Se evaporó la DMF a vacío y se disolvió el aceite amarillo restante en acetato de etilo (100 ml). Se extrajo la disolución orgánica con Na_2CO_3 1 N (2 x 30 ml) y salmuera. Volvió a extraerse una vez cada fase acuosa con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica combinada (MgSO_4), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa.

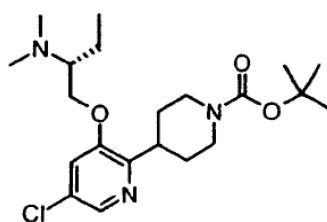
30

Síntesis del ejemplo 73:**Producto intermedio 73a):**

5 Se disolvió 5-cloro-3-fluoro-piridin-2-ol (1,04 g) en piridina (13 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo argón. Entonces se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,36 ml) por medio de una jeringa. Tras agitarse a temperatura ambiente durante la noche se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se repartió el residuo entre agua y dietil éter (100 ml cada uno). Se extrajo la fase acuosa con dietil éter (2 x 50 ml) y se lavó el extracto de éter combinado con agua y salmuera (50 ml de cada una). El secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación del disolvente proporcionaron un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía en columna condujo al producto deseado en forma de un líquido amarillento.

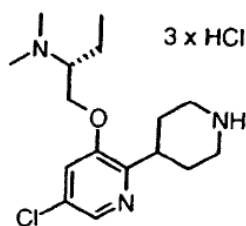
Producto intermedio 73b):

15 Se cargó un matraz Schlenk secado a la llama con el producto intermedio 73a) (956 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (84 mg), yoduro de cobre(I) (39 mg) y N,N-dimetilacetamida seca (5 ml). Se desgasificó la mezcla resultante con purgas de vacío/argón alternantes. Entonces se añadió 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)(yodo)zinc (4,89 mmol, preparado tal como se describió anteriormente). Se desgasificó la mezcla una vez más y entonces se calentó hasta 80°C durante la noche. Entonces se evaporó la mayor parte de la N,N-dimetilacetamida y se llevó el residuo a una mezcla de EtOAc y agua (en cada caso con 75 ml). Entonces se filtró la mezcla a través de Celite y se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera (en cada caso con 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo.

Producto intermedio 73c):

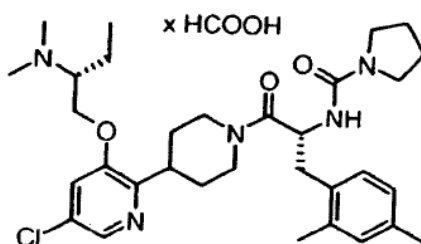
25 Se añadió una disolución de (R)-2-dimetilamino-butan-1-ol (252 mg) en DMF (1 ml) bajo argón a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (64 mg) en DMF (2 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se añadió una disolución del producto intermedio 73b) (338 mg) en DMF (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y entonces se hidrolizó con NH₄Cl sat. (1 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO₃ (2 x 25 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa combinada con EtOAc (25 ml) y entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillento.

Producto intermedio 73d):



Al producto intermedio 73c) protegido con Boc (380 mg) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, disolución 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno y acetona (en cada caso con 5 ml) condujeron a un sólido blanco, que se secó adicionalmente en un desecador (Sicapent) durante la noche.

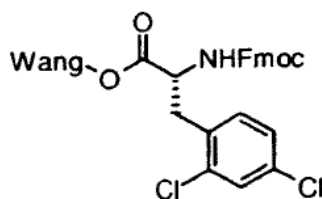
Ejemplo 73:



Se disolvieron el producto intermedio 73d) (166 mg) y el ácido (R)-3-(2,4-dimetil-fenil)-2-[(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-propiónico (130 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (79 mg) y N-metilmorfolina (143 μ l) en DMF (5 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (118 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (30 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con Na_2CO_3 sat. (3 x 25 ml) y agua (25 ml). Se combinaron todas las fases acuosas y volvieron a extraerse con EtOAc (2 x 25 ml). Entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar el formiato correspondiente como resina amarillenta.

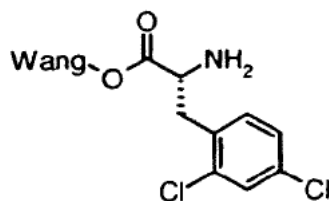
Síntesis del ejemplo 85:

Producto intermedio 85a):



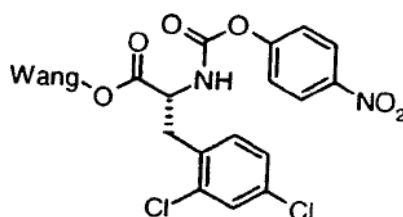
Se trató la resina de Wang (500 mg, Wang resin co. 100-200 mesh (Nova, 01-64-5027), 1,1 mmol/g) con una disolución de Fmoc-D-2,4-diclorofenilalanina (753 mg) activada con DIC (255 μ l) en presencia de DMAP (5 mg) en DMF (5 ml). Se hizo reaccionar la mezcla durante la noche. Se eliminó el exceso de los reactivos mediante filtración. Se lavó la resina con DMF (3 x 4 ml). Se añadió DMF (3 ml) seguida por anhídrido acético (260 μ l). Se hizo reaccionar la mezcla durante 1 h. Se eliminó el exceso del reactivo mediante filtración. Se lavó sucesivamente el producto intermedio unido a resina con DMF (3 x 4 ml), MeOH (3 x 4 ml), THF (3 x 4 ml), DCM (3 x 4 ml) y dietil éter (3 x 4 ml). Se secó la resina a presión reducida.

Producto intermedio 85b):



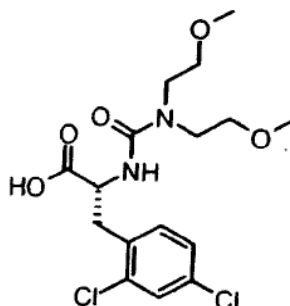
5 Se trató el producto intermedio 85a) (200 mg) con una disolución de piperidina al 20% en DCM (4 ml). Se hizo reaccionar la mezcla durante 30 min. Se eliminó el exceso de los reactivos mediante filtración. Se lavó sucesivamente el producto intermedio unido a resina con DMF (3 x 2 ml), MeOH (3 x 2 ml), THF (3 x 2 ml), DCM (3 x 2 ml) y dietil éter (3 x 2 ml). Se secó la resina a presión reducida.

Producto intermedio 85c):



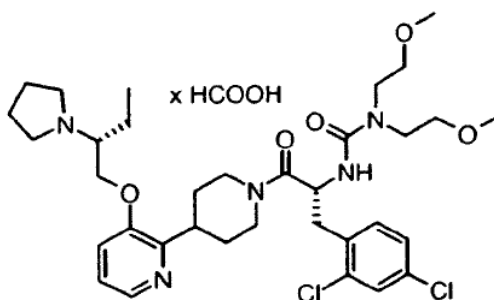
10 Se trató el producto intermedio 85b) (200 mg) con una disolución fría de cloroformiato de 4-nitrofenilo (222 mg) y trietilamina (216 μ l) en DCM (2,5 ml). Se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el exceso de los reactivos mediante filtración. Se lavó sucesivamente el producto intermedio unido a resina con DCM (3 x 2 ml), THF (3 x 2 ml), DCM (3 x 2 ml) y dietil éter (3 x 2 ml). Se secó la resina a presión reducida.

Producto intermedio 85d):



15 Se trató el producto intermedio 85c) (200 mg) con una disolución de bis(2-metoxietil)-amina (322 μ l) en DCM (2 ml). Se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el exceso del reactivo mediante filtración. Se lavó sucesivamente el producto intermedio unido a resina con DMF (3 x 3 ml), MeOH (3 x 3 ml), THF (3 x 3 ml), DCM (3 x 3 ml) y dietil éter (3 x 3 ml). Se secó la resina a presión reducida. Se añadió TFA al 20 % en DCM (3 ml) a la resina y se hizo reaccionar la mezcla durante 30 min. Se separó por filtración el producto y se eliminó el disolvente.

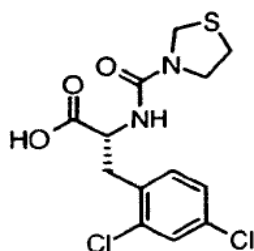
20 **Ejemplo 85:**



Al producto intermedio 85d) (95 mg) en DMF (2 ml) se le añadieron el producto intermedio triclorhidrato de 3-((R)-2-pirrolidin-1-il-butoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo (91 mg), N-metilmorfolina (109 μ l) y HOBt (37 mg) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió EDCI (46 mg) y se continuó con la agitación durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera (20 ml), se diluyó con acetato de etilo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con disolución de bicarbonato de sodio saturada, dos veces con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el producto bruto con CL-EM preparativa y se liofilizó posteriormente de tBuOH al 80% en agua para dar un sólido amarillo pálido.

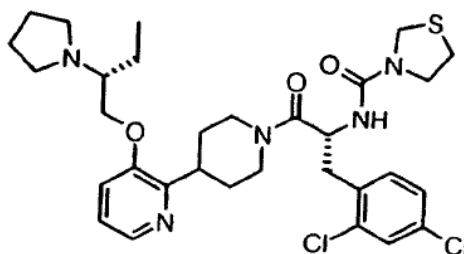
Síntesis del ejemplo 88:

10 *Producto intermedio 88a):*



Se trató el producto intermedio 85c) (200 mg) con una disolución de tiazolidina (172 μ l) en DCM (2 ml). Se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió DBU (164 μ l) y se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el exceso de los reactivos mediante filtración. Se lavó sucesivamente el producto intermedio unido a la resina con DMF (3 x 3 ml), MeOH (3 x 3 ml), THF (3 x 3 ml), DCM (3 x 3 ml) y dietil éter (3 x 3 ml). Se secó la resina a presión reducida. Se añadió TFA al 20 % en DCM (3 ml) a la resina y se hizo reaccionar la mezcla durante 30 min. Se separó por filtración el producto y se eliminó el disolvente.

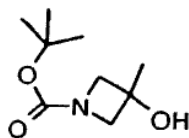
Ejemplo 88:



Al producto intermedio 88a) (60 mg) en DMF (2 ml) se le añadieron triclorhidrato de 3-((R)-2-pirrolidin-1-il-butoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo (66 mg), N-metilmorfolina (79 μ l) y HOBt (28 mg), y se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió EDCI (35 mg) y se continuó con la agitación durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera (20 ml), se diluyó con acetato de etilo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con disolución de bicarbonato de sodio saturada, dos veces con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el producto bruto con CL-EM preparativa y se liofilizó posteriormente de tBuOH al 80% en agua para dar un sólido blanco.

Síntesis del ejemplo 99:

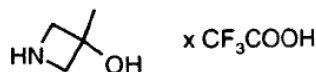
Producto intermedio 99a):



En un matraz secado a la llama, se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-oxo-azetidin-1-carboxílico (500 mg) en THF (6 ml) bajo argón y se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en dietil éter, 1,95 ml) y se agitó la suspensión lechosa durante 3 h. Se hidrolizó cuidadosamente la reacción con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (80 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre

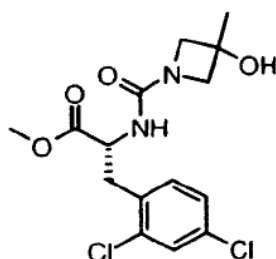
Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto como un sólido incoloro.

Producto intermedio 99b):



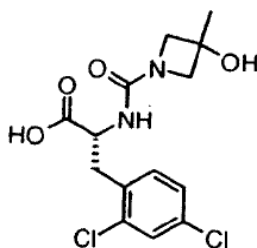
- 5 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (4 ml) a una disolución del producto intermedio 99a) en DCM (40 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 90 min. Se evaporó la mitad del disolvente, entonces se añadió tolueno y se continuó la evaporación. Se repitió este procedimiento de evaporación conjunta dos veces antes de evaporar todo el disolvente. Se secó todo el producto restante a alto vacío durante la noche.

Producto intermedio 99c):



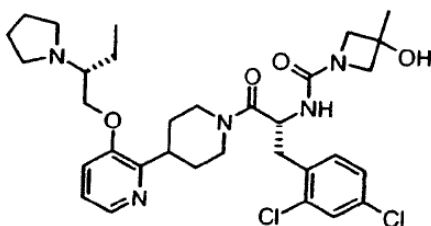
- 10 A la disolución enfriada con hielo del producto intermedio 99b) (4,451 g) y trietilamina (2,34 ml) en DMF (30 ml) se le añadió una disolución del éster metílico del ácido (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-isocianato-propiónico (3,048 g) en DMF anhidra (50 ml) bajo Ar. Se dejó que se agitara la mezcla a 0°C durante 4 h. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Se diluyó el residuo en EtOAc (300 ml), se lavó la fase orgánica con HCl 0,1 N (2 x 90 ml), NaOCH₃ 0,1 N y salmuera. Volvió a extraerse la fase acuosa con EtOAc, se secaron las fases orgánicas combinadas bajo Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto bruto con cromatografía en columna para obtener una espuma estable, incolora.
- 15

Producto intermedio 99d):



- 20 Se disolvió el producto intermedio 99c) en una mezcla de MeOH (2 ml) y THF (6 ml) a 0°C. Se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (73 mg) en H₂O (2 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 1 N y se evaporaron el MeOH y THF a vacío. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N (pH ~ 1-2). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (30 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Volvieron a extraerse las fases acuosas con EtOAc, se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se secó el producto bruto a alto vacío para dar una espuma blanca.

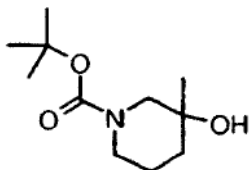
- 25 **Ejemplo 99:**



5 Se agitaron el producto intermedio 99d) (2,523 mg), HOBt (1,113 g), EDCI (1,974 g) y NMM (1,47 ml) en DMF (50 ml) durante una hora a temperatura ambiente. Se añadieron triclohidrato de 3-((R)-2-pirrolidin-1-il-butoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo (2,050 g) y una segunda porción de NMM (1,33 ml) y se continuó con la agitación durante la noche. Se evaporó la DMF a vacío y se disolvió el aceite naranja restante en acetato de etilo (300 ml). Se lavó la disolución orgánica con Na₂CO₃ 1 N (2 x 150 ml) y salmuera. Volvió a extraerse una vez cada fase acuosa con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa.

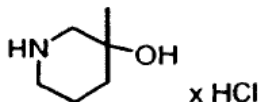
Síntesis del ejemplo 125:

Producto intermedio 125a):



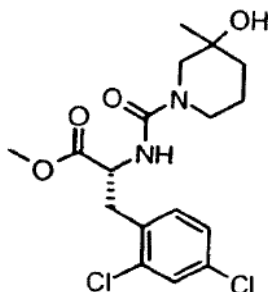
10 Se disolvió acetato de mercurio (1,625 g) en agua (6 ml). Se añadió gota a gota una disolución de 3-metileno-N-Boc-piperidina (0,986 g) en THF (6 ml) a temperatura ambiente. Tras 20 min. se había disuelto el acetato de mercurio y la disolución inicialmente amarilla se volvió transparente e incolora. Se agitó la mezcla otros 40 min. a temperatura ambiente. Se enfrió la reacción en agua con hielo y se añadió una disolución de hidróxido de sodio 3 N (5 ml).
 15 Apareció un color marrón. Entonces se añadió una disolución de borohidruro de sodio (0,19 g) en NaOH 3 N (5 ml) y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió ácido acético hasta que se alcanzó pH 6 y cesó el desprendimiento de hidrógeno. Se decantó la mezcla del mercurio precipitado y se evaporó. Se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Quedó un aceite amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvo el producto en forma de un aceite viscoso, incoloro, transparente que se secó a alto vacío.
 20

Producto intermedio 125b):



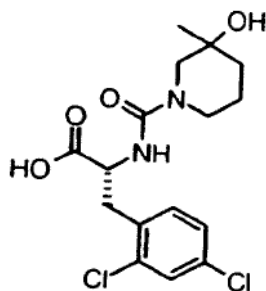
25 Se disolvió el producto intermedio 125a) (846 mg) en dioxano (30 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (30 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se evaporaron los disolventes y se sometió a evaporación conjunta el residuo varias veces con tolueno. Se lavó el sólido amarillo pálido restante y se secó a alto vacío durante la noche.

Producto intermedio 125c):



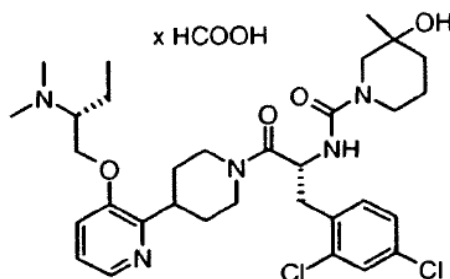
30 A una disolución enfriada con hielo del éster metílico del ácido (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-isocianato-propiónico (271 mg) en DMF (2,5 ml) se le añadió una disolución del producto intermedio 125b) (300 mg) y Et₃N (279 μl) en DMF (3 ml). Se dejó que se agitara la mezcla a 0°C durante 4 h. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml), se lavó la fase orgánica con HCl 0,1 N (2 x 20 ml) y salmuera. Volvió a extraerse la fase acuosa con EtOAc y se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó.

Producto intermedio 125d):



- 5 Se disolvió el producto intermedio 125c) (404 mg) en MeOH (1,5 ml) y THF (5,0 ml) a 0°C. Se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (83 mg) en H₂O (1,5 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1,5 h. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 1 N y se evaporaron el MeOH y THF a vacío. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N (pH ~ 1-2). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Volvieron a extraerse las fases acuosas con EtOAc, se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar una espuma incolora.

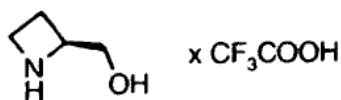
Ejemplo 125:



- 10 Se agitaron el producto intermedio 125d) (190 mg), HOBt (64,7 mg), EDCI (138 mg) y NMM (102 μl) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron triclorhidrato de [(R)-1-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-iloximetil)-propil]-dimetil-amina (163 mg) y una segunda porción de NMM (93 μl) y se continuó con la agitación durante la noche. Se evaporó la DMF a vacío y se disolvió el aceite amarillo restante en acetato de etilo (100 ml). Se lavó la disolución orgánica con Na₂CO₃ 1 N (2 x 30 ml) y salmuera. Volvió a extraerse una vez cada
15 fase acuosa con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa.

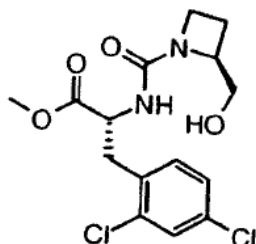
Síntesis del ejemplo 127:

Producto intermedio 127a):



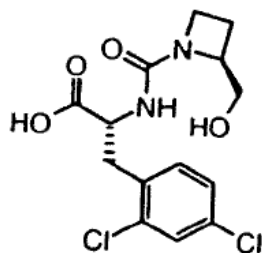
- 20 Al Boc-(S)-1-azetidin-2-il-metanol (J.Med.Chem. 2005, 48, 7637-7647) (1,47 g) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (10 ml) a 0°C y se agitó la disolución a dicha temperatura durante 1,5 h. La evaporación de todos los volátiles y la evaporación conjunta con tolueno (2 x 20 ml) condujeron al compuesto deseado como un aceite amarillo turbio.

Producto intermedio 127b):



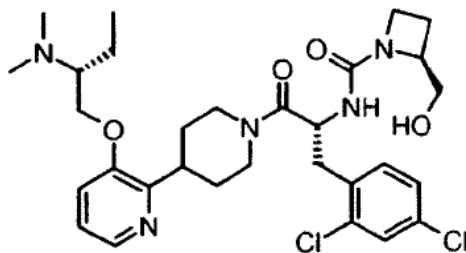
A una disolución enfriada con hielo del éster metílico del ácido (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-isocianato-propiónico (síntesis descrita anteriormente) (587 mg) en DCM abs. (6 ml) se le añadió una disolución del producto intermedio 127a) (1,51 g) y trietilamina (0,90 ml) en DMF abs. (4 ml) bajo argón. Se dejó que se agitara la mezcla a 0°C durante 5 h, antes de que se evaporaran todos los volátiles. Se diluyó el residuo con EtOAc (100 ml) y se lavó la fase orgánica con HCl 0,1 M (2 x 50 ml) y agua (50 ml). Se combinaron todas las fases acuosas y volvieron a extraerse con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para proporcionar el éster deseado como un sólido blanco.

10 **Producto intermedio 127c):**



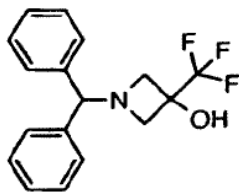
Se añadió una disolución de hidróxido de litio (36 mg) en agua (0,9 ml) bajo argón a 0°C a una disolución del producto intermedio 127b) (274 mg) en MeOH (2,0 ml) y THF (4,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h. Se neutralizó la mezcla mediante la adición de HCl 1 M y se eliminó la mayor parte de MeOH y THF a vacío. Entonces se acidificó el residuo con HCl 1 M hasta pH 3-4 y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera (en cada caso con 25 ml). Volvieron a extraerse las fases acuosas con EtOAc (25 ml), se secó la fase orgánica combinada (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar el ácido correspondiente como espuma incolora.

Ejemplo 127:

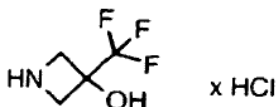


Se disolvieron triclorhidrato de [(R)-1-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-iloximetil)-propil]-dimetil-amina (125 mg) y el producto intermedio 127c) (123 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (62 mg) y N-metilmorfolina (114 µl) en DMF (5 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (94 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (24 µl) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 25 ml). Se combinaron todas las fases acuosas y volvieron a extraerse con EtOAc (25 ml). Entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar la amina deseada como resina amarillenta.

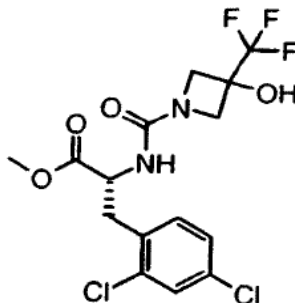
30 **Síntesis del ejemplo 129:**

Producto intermedio 129a):

5 Se añadieron trifluorometiltrimetilsilano (0,93 ml) y fluoruro de cesio (0,96 g) a una disolución de benzhidril-azetidina-3-ona (1,00 g) en THF (12.5 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron NH_4Cl sat. (12,5 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (498 mg) y se continuó con la agitación durante otras 6 h. Se extrajo la mezcla con dietil éter (3 x 50 ml) y se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 . La concentración a vacío proporcionó un aceite naranja, que se purificó mediante cromatografía para proporcionar el alcohol deseado en forma de un aceite amarillo.

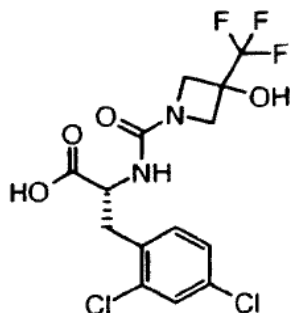
Producto intermedio 129b):

10 Se añadieron hidróxido de paladio, al 20% en peso sobre carbono (202 mg) y HCl 1 M (1,52 ml) a una disolución del producto intermedio 129a) (466 mg) en MeOH. Se hidrogenó la mezcla de reacción a 1 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el catalizador a través de Celite y se lavó con metanol. Se concentró y se secó el filtrado a vacío. Entonces se lavó el residuo con hexanos. Se decantó la fase orgánica y se obtuvo un sólido beis.

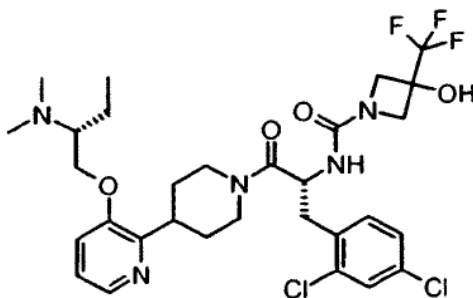
Producto intermedio 129c):

20 A una disolución enfriada con hielo del éster metílico del ácido (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-isocianato-propiónico (síntesis descrita anteriormente) (178 mg) en DCM abs. (3 ml) se le añadió una disolución del producto intermedio 129b) (230 mg) y trietilamina (0,27 ml) en DMF abs. (2 ml) bajo argón. Se dejó que se agitara la mezcla a 0°C durante 3 h. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lavó la fase orgánica con HCl 0,1 M (2 x 25 ml) y agua (25 ml). Se combinaron todas las fases acuosas y volvieron a extraerse con EtOAc (2 x 50 ml). Entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para proporcionar el éster deseado como una espuma incolora.

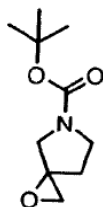
25

Producto intermedio 129d):

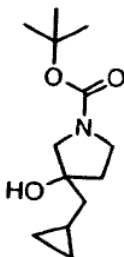
5 Se añadió una disolución de hidróxido de litio (17 mg) en agua (0,5 ml) bajo argón a 0°C a una disolución del producto intermedio 129c) (151 mg) en MeOH (0,9 ml) y THF (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 3 h. Se neutralizó la mezcla mediante la adición de HCl 1 M y se eliminó la mayor parte del MeOH y THF a vacío. Entonces se acidificó el residuo con HCl 1 M hasta pH 3-4 y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera (en cada caso con 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar el ácido correspondiente como una resina incolora.

Ejemplo 129:

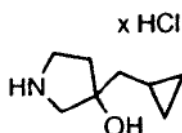
10 Se disolvieron triclorhidrato de [(R)-1-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-iloximetil)-propil]-dimetil-amina (111 mg) y el producto intermedio 129d) (125 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (55 mg) y N-metilmorfolina (100 µl) en DMF (5 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (82 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (100 µl) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 25 ml). Se combinaron todas las fases acuosas y volvieron a extraerse con EtOAc (25 ml). Entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar la amina deseada como una resina amarillenta.

20 Síntesis del ejemplo 130:**Producto intermedio 130a):**

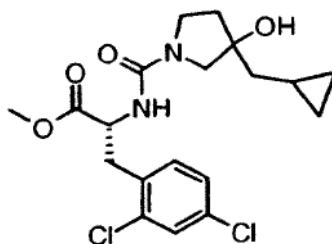
25 En un matraz secado a la llama se suspendieron yoduro de trimetilsulfoxonio (2,57 g) e hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 476 mg) en DMSO (8,8 ml) a 10°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota una disolución de terc-butil-3-oxopirrolidin-1-carboxilato (2,00 g) en DMSO (2,2 ml) en un plazo de 15 min. Se continuó con la agitación durante 1 hora. Se hidrolizó la reacción mediante la adición de agua con hielo (50 ml) y salmuera (50 ml). Se extrajo la suspensión acuosa con dietil éter (2 x 50 ml). Se lavó la disolución de éter combinada con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado a vacío para dar un aceite marrón viscoso que se purificó mediante destilación de Kugelrohr. Se obtuvo el producto como un aceite incoloro.

Producto intermedio 130b):

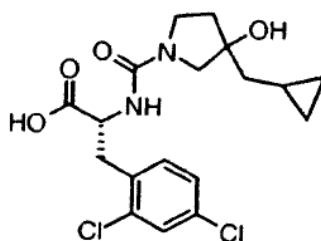
5 En un matraz secado a la llama se suspendió cianuro de cobre(I) (105 mg) en THF anhidro (2 ml). Se enfrió la suspensión hasta -76°C y se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 9,34 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora, seguido por la adición lenta de una disolución del producto intermedio 130a) (155 mg) en THF anhidro (1 ml). Se calentó lentamente la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se repartió la mezcla entre NH_4Cl acuoso saturado y dietil éter. Se lavó la fase de éter con agua y salmuera. Volvió a extraerse cada fase acuosa una vez con dietil éter. Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna.

10 **Producto intermedio 130c):**

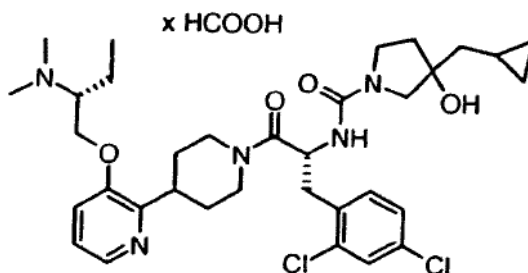
Se disolvió el producto intermedio 130b) (116 mg) en dioxano (6 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (6 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se evaporaron los disolventes y se sometió a evaporación conjunta el residuo varias veces con tolueno. Se secó el sólido rojo pálido restante a alto vacío.

15 **Producto intermedio 130d):**

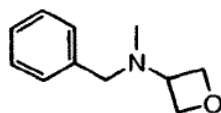
20 A una disolución enfriada con hielo del éster metílico del ácido (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-isocianato-propiónico (125 mg) en DMF (4 ml) se le añadió una disolución del producto intermedio 130c) (89 mg) y trietilamina (134 μl) en DMF anhidra (2 ml) bajo argón. Se dejó que se agitara la mezcla a 0°C durante 2 horas y 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Se diluyó el residuo con DCM (80 ml), se lavó la fase orgánica con HCl 0,1 N (20 ml), NaHCO_3 1 N (20 ml) y salmuera. Volvió a extraerse cada fase acuosa con DCM, entonces se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo un aceite marrón pálido y se secó a alto vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna.

Producto intermedio 130e):

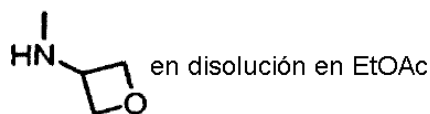
5 Se disolvió el producto intermedio 130d) (171 mg) en MeOH (1 ml) y THF (5 ml) a 0°C. Se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (34,6 mg) en H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 4 h. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 1 N y se evaporaron el MeOH y THF a vacío. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N (pH ~ 1-2) y se extrajo con EtOAc (1 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Volvieron a extraerse las fases acuosas con EtOAc, se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar una espuma blanca. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna.

Ejemplo 130:

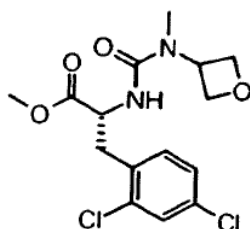
10 Se mezclaron triclorhidrato de [(R)-1-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-iloximetil)-propil]-dimetil-amina (123 mg), el producto intermedio 130e) (165 mg) y HOBt (73 mg) en DCM (6 ml). Se añadieron EDCI (73 mg) y NMM (132 µl). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una segunda porción de NMM (28 µl) y se continuó con la agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lavó con Na₂CO₃ 1 N (3 x 25 ml) y salmuera. Volvió a extraerse una vez cada fase acuosa con EtOAc. Se secó la fase orgánica combinada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa.

Síntesis del ejemplo 133:**Producto intermedio 133a):**

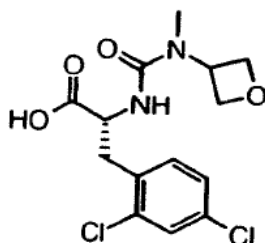
20 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,88 g) a una disolución de 3-oxetanona (1,00 g) y N-bencil-metilamina (2,52 g, 2,7 ml) en 1,2-dicloroetano (300 ml), seguido inmediatamente por la adición de ácido acético (1,6 ml). Tras agitarse vigorosamente durante 18 h a temperatura ambiente, se enfrió la suspensión fina resultante hasta 0°C y se extinguió la reacción mediante la adición cuidadosa de 200 ml de agua. Se dejó que se agitara el sistema durante 1 h hasta alcanzar la hidrólisis completa del reactivo que quedaba. Entonces se recogió la fase orgánica y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (2 x 50 ml). Entonces se lavó la fase orgánica combinada con NaHCO₃ sat. (2 x 50 ml), H₂O (50 ml) y salmuera (75 ml). Tras el secado sobre Na₂SO₄, la filtración y la evaporación del disolvente, se obtuvo el compuesto como un jarabe naranja bruto. La purificación mediante cromatografía proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite amarillento.

Producto intermedio 133b):

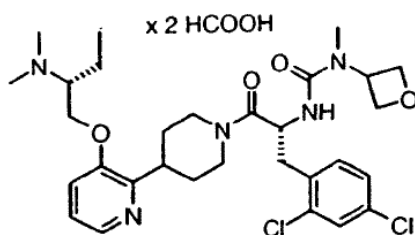
- 5 Se hidrogenó el producto intermedio 133a) (1,94 g) en disolución en EtOAc (25 ml) durante la noche en presencia de hidróxido de paladio, al 20% en peso sobre carbono (195 mg) a 1 bar de hidrógeno a temperatura ambiente. La filtración a través de un filtro de jeringa del sobrenadante y el lavado adicional del catalizador con EtOAc (5 ml) dieron una disolución pura del compuesto deseado en 30 ml de EtOAc.

Producto intermedio 133c):

- 10 A una disolución enfriada con hielo del éster metílico del ácido (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-isocianato-propiónico (síntesis tal como se describió anteriormente) (450 mg) en DCM abs. (10 ml) se le añadió una disolución del producto intermedio 133b) en EtOAc (6 ml; 2,62 mmol). Se dejó que se agitara la mezcla a 0°C durante 1 h, entonces se dejó que volviera hasta temperatura ambiente durante 17 h. En ese momento se evaporaron todos los volátiles y se secó exhaustivamente la cera incolora resultante a vacío para eliminar el exceso del producto intermedio 133b) y dar el éster deseado en una forma pura.

15 Producto intermedio 133d):

- 20 Se añadió una disolución de hidróxido de litio (80 mg) en agua (1,5 ml) bajo argón a 0°C a una disolución del producto intermedio 133c) (698 mg) en MeOH (9,0 ml) y THF (1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h. Se neutralizó la mezcla mediante la adición de ácido trifluoroacético (380 mg; 260 µl) y se eliminó la mayor parte de MeOH y THF a vacío. Entonces se diluyó el residuo con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar el ácido correspondiente como una espuma incolora tras un secado exhaustivo a alto vacío.

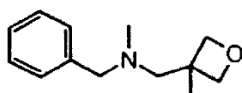
Ejemplo 133:

- 25 Se disolvieron el triclhidrato de [(R)-1-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-iloximetil)-propil]-dimetil-amina (120 mg) y el producto intermedio 133d) (153 mg), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (61 mg) y N-metilmorfolina (119

5 μ l) en DMF (15 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (88 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (26 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se evaporaron los volátiles y se repartió el residuo entre EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ sat. (25 ml). Se recogió la fase orgánica y se lavó adicionalmente con NaHCO₃ sat. (2 x 25 ml). Se combinaron las fases acuosas y se extrajeron de nuevo con DCM (10 ml). Entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar la sal de bis-formiato del derivado deseado como una resina amarillenta.

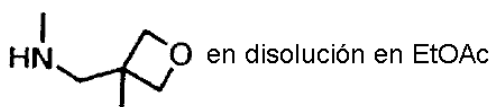
Síntesis del ejemplo 134:

10 **Producto intermedio 134a)**



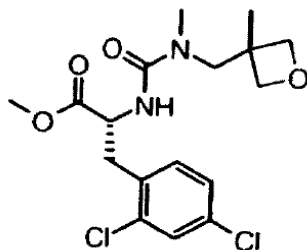
15 Se añadió N-bencil-metilamina (1,05 g, 1,12 ml) a una disolución de p-tosilato de 3-hidroximetil-3-metiloxetano (2,23 g) en acetonitrilo (35 ml), en presencia de Na₂CO₃ anhidro sólido (2,00 g). Entonces se agitó vigorosamente la suspensión a temperatura ambiente durante 6 días, momento en el cual no pudo observarse ningún progreso más en la conversión. Se evaporaron todos los volátiles y se repartió el residuo entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se recogió la fase orgánica y se lavó adicionalmente con agua y salmuera (25 ml cada una). Se extrajo de nuevo la fase orgánica combinada con DCM (25 ml). Entonces se seco la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un jarabe bruto parcialmente cristalizado. La purificación mediante cromatografía proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite amarillento.

20 **Producto intermedio 134b)**

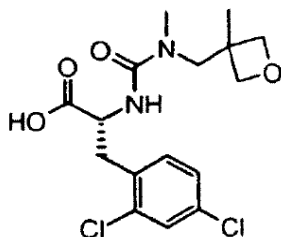


25 Se hidrogenó el producto intermedio 134a) (360 mg) en disolución en EtOAc (10 ml) durante la noche en presencia de hidróxido de paladio, al 20% en peso sobre carbono (60 mg) a 1 bar de hidrógeno a temperatura ambiente. La filtración a través de un filtro de jeringa y el lavado adicional del catalizador con EtOAc (5 ml) dieron una disolución pura del compuesto deseado en 15 ml de EtOAc.

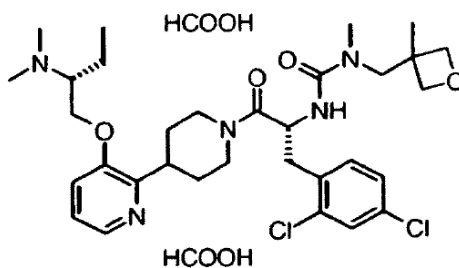
Producto intermedio 134c)



30 A una disolución enfriada con hielo de éster metílico del ácido (R)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-isocianato-propiónico (síntesis tal como se describió anteriormente) (300 mg) en DCM abs. (9 ml) se le añadió una disolución del producto intermedio 134b) en EtOAc (15 ml; 1,75 mmol). Se dejó que se agitara la mezcla a 0°C durante 1 h, entonces se dejó que volviera a temperatura ambiente durante 17 h. En ese momento se evaporaron todos los volátiles para dar una cera/jarabe amarillo pálido. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía para proporcionar el éster deseado como un jarabe transparente que cristalizaba al almacenarlo a temperatura ambiente.

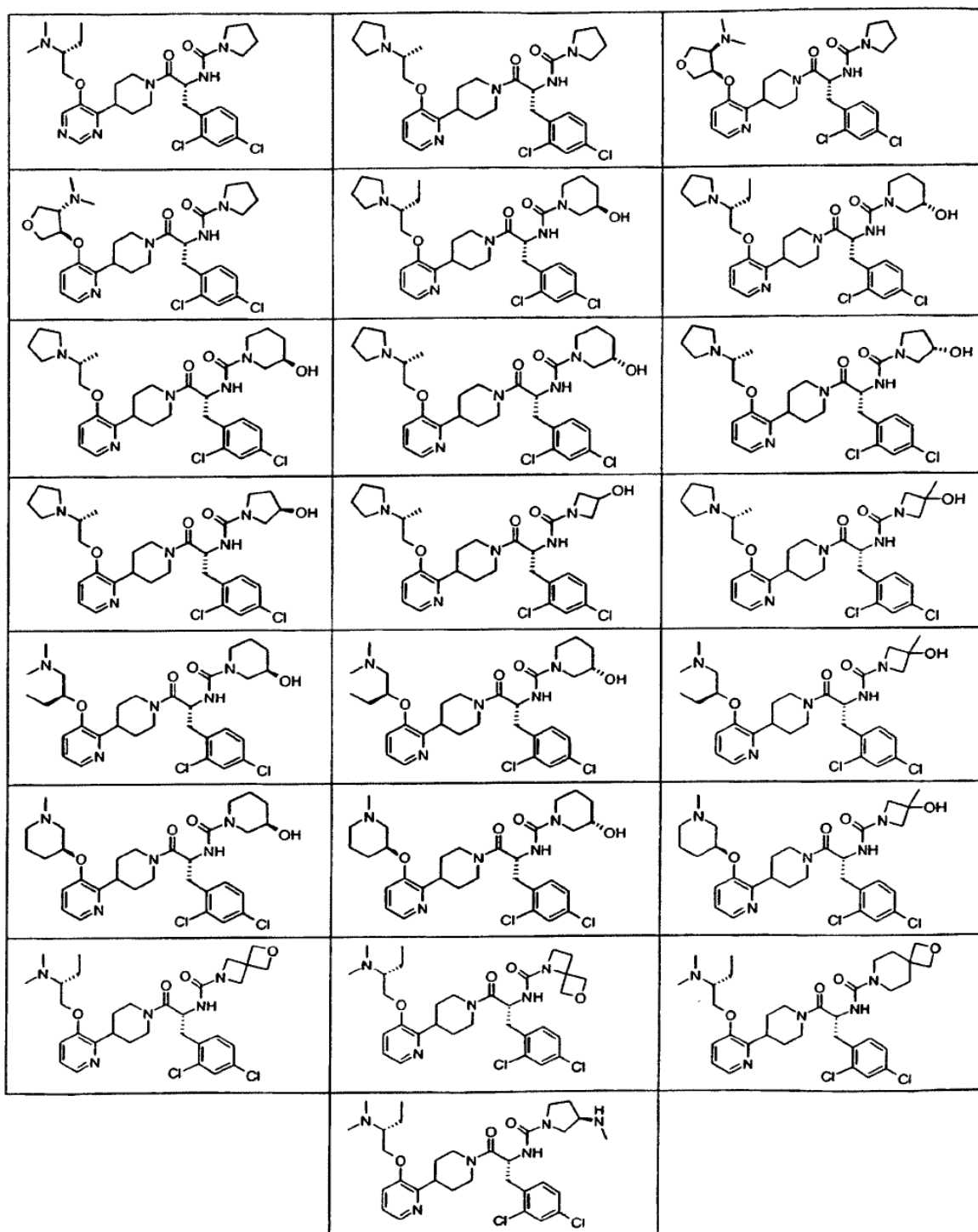
Producto intermedio 134d)

5 Se añadió una disolución de hidróxido de litio (42 mg) en agua (0,8 ml) bajo argón a 0°C a una disolución del producto intermedio 134c) (305 mg) en MeOH (5,0 ml) y THF (0,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h. Se neutralizó la mezcla mediante la adición de ácido trifluoroacético (200 mg; 135 μ l) y se eliminó la parte principal de MeOH y THF a vacío. Entonces se diluyó el residuo con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para proporcionar el ácido correspondiente como un jarabe viscoso incoloro que forma una espuma inestable a alto vacío.

Ejemplo 134:

10 Se disolvieron clorhidrato de [(R)-1-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-iloximetil)-propil]-dimetil-amina (100 mg) y el producto intermedio 134d) (115 mg), 1-hidroxi-benzotriazol hidratado (52 mg) y N-metilmorfolina (100 μ l) en DCM (15 ml). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 30 min. se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (75 mg) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se añadió una
 15 cantidad adicional de N-metilmorfolina (22 μ l) y se continuó con la agitación durante la noche. Se evaporaron los volátiles y se repartió el residuo entre EtOAc (50 ml) y NaHCO_3 sat. (25 ml). Se recogió la fase orgánica y se lavó adicionalmente con NaHCO_3 sat. (2 x 25 ml). Se combinaron las fases acuosas y se extrajeron de vuelta con DCM (10 ml). Entonces se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío.
 20 Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar la sal de bis-formiato del derivado deseado como una resina amarillenta.

A continuación se muestran, a modo de ejemplo, ejemplos adicionales:



Ensayos biológicos

A. Ensayo de unión

5 Se usó un ensayo de unión a membrana para identificar los inhibidores competitivos de NDP-alfa-MSH marcada con fluorescencia que se une a preparaciones de membrana celular de HEK293 que expresan receptores de melanocortina humanos.

Se dispensa el compuesto de prueba o NDP-alfa-MSH sin marcar a diversas concentraciones a una placa de microtitulación de 384 pocillos. Se dispensa NDP-alfa-MSH marcada con fluorescencia a una sola concentración, seguido por la adición de preparaciones de membrana. Se incuba la placa durante 5 h a temperatura ambiente.

Se determina el grado de polarización de fluorescencia con un lector de microplacas de polarización de fluorescencia.

B. Ensayo funcional

5 Se determina la actividad agonística de los receptores de melanocortina humanos en un ensayo a base de membranas homogéneas. Se revela la competición entre AMPc sin marcar y una cantidad fija de AMPc marcado con fluorescencia para un número limitado de sitios de unión en un anticuerpo específico para AMPc mediante polarización de fluorescencia.

10 Se dispensa el compuesto de prueba o NDP-alfa-MSH sin marcar a diversas concentraciones a una placa de microtitulación de 384 pocillos. Se añaden preparaciones de membrana de células HEK293 que expresan los receptores de melanocortina humanos. Tras un corto periodo de preincubación, se añade una cantidad apropiada de ATP, GTP y el anticuerpo de AMPc y se incuba adicionalmente la placa antes de dispensar el conjugado de AMPc marcado con fluorescencia. Se incuba la placa durante 2 h a 4°C antes de someterla a lectura en un lector de microplacas de polarización de fluorescencia. La cantidad de AMPc producida como respuesta a un compuesto de prueba se compara con la producción de AMPc que resulta de la estimulación con NDP-alfa-MSH.

15 Se sometieron a prueba compuestos representativos de la presente invención y se encontró que se unían al receptor 4 de la melanocortina. Generalmente se encontró que estos compuestos tienen valores de CI₅₀ inferiores a 2 µM.

Tabla 16: Datos biológicos para ejemplos seleccionados de la invención

En la tabla se listan los valores de CI₅₀ del ensayo de unión a MC-4Rh y los valores de CE₅₀ del ensayo funcional. Se agruparon los valores de CI₅₀ y CE₅₀ en 3 clases:

20 a ≤ 0,1 µM; b > 0,1 µM y ≤ 1,0 µM; c > 1,0 µM

<u>Ejemplo</u>	Ensayo de unión a MC-4Rh CI ₅₀ /µM	Ensayo funcional de MC-4Rh CE ₅₀ /µM	% de activación del ensayo funcional
SHU-9119	a	-	7
NDP-α-MSH	a	a	100
1	a	-	0
2	a	-	0
3	b	-	0
4	a	-	0
5	a	-	0
6	a	-	0
7	a	-	0
8	a	-	0
9	a	-	0
10	b	-	0
11	a	-	0
12	a	-	0
13	b	-	0
14	b	-	0
15	a	-	0

ES 2 371 626 T3

16	a	-	0
17	a	-	0
18	a	-	0
19	a	-	0
20	a	-	0
21	a	-	0
22	a	-	0
23	b	-	0
24	a	-	0
25	a	-	0
26	b	-	0
27	a	-	0
28	b	-	0
29	b	-	0
30	a	-	-8
31	a	-	-3
32	a	c	36
33	b	-	0
34	c	-	-3
35	b	-	7
36	a	-	8
37	b	-	-2
38	b	-	-5
39	a	-	-13
40	a	-	-11
41	b	-	-1
42	b	-	-1
43	b	-	0
44	b	-	-4
45	a	b	-27
46	c	-	-13
47	a	b	-36
48	a	-	0
49	b	-	-3
50	a	-	0

ES 2 371 626 T3

51	b	-	0
52	b	-	4
53	c	-	1
54	b	-	10
55	b	-	2
56	a	-	-5
57	a	-	5
58	b	-	4
59	a	-	-1
60	a	-	-12
61	a	-	1
62	a	-	-10
63	a	-	0
64	a	-	13
65	a	-	0
66	b	-	0
67	c	c	33
68	a	-	-5
69	a	-	-7
70	a	-	-2
71	a	-	-4
72	a	-	0
73	a	-	-15
74	a	-	-5
75	a	-	-1
76	a	-	0
77	a	-	0
78	a	-	0
79	a	-	0
80	a	-	0
81	a	-	0
82	a	-	0
83	a	-	0
84	a	-	0
85	a	-	0

ES 2 371 626 T3

86	a	-	0
87	a	-	0
88	a	-	0
89	a	-	0
90	a	-	0
91	a	-	0
92	a	-	0
93	a	-	0
94	a	-	0
95	a	-	0
96	a	-	0
97	a	-	8
98	a	-	13
99	a	-	0
100	a	-	-7
101	a	-	5
102	a	-	-1
103	a	a	-9
104	a	-	3
105	a	-	-3
106	a	-	-1
107	a	-	-2
108	a	-	0
109	a	-	-11
110	a	-	0
111	a	-	-23
112	a	-	-8
113	a	-	-14
114	a	-	-3
115	a	-	-8
116	a	-	-1
117	a	-	0
118	a	-	11
119	a	-	11
120	a	-	5

121	a	-	-6
122	a	-	0
123	a	-	3
124	a	-	-2
125	a	-	-8
126	a	-	-8
127	a	-	-3
128	a	-	-8
129	a	-	-5
130	a	-	-2
131	a	-	-2
132	a	-	-4
133	a	-	-6
134	a	-	-2
135	a	-	3
136	a	-	10
137	a	-	8
138	a	-	9
139	a	-	-10
140	a	-	6
141	a	-	-3
142	a	a	-32
143	a	-	-1
144	a	-	2

C. Modelos de ingesta de comida *in vivo*

1. Paradigma de alimentación espontánea

Se mide la ingestión de comida en ratas tras la administración i.p., s.c. o p.o. del compuesto de prueba (véase por ejemplo A.S. Chen *et al.* Transgenic Res 2000 Apr; 9(2):145-154).

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

Se determina la prevención o mejora de la anorexia inducida por la administración de lipopolisacárido (LPS) o la caquexia inducida por el crecimiento tumoral tras la administración i.p. o p.o. de compuestos de prueba a ratas (véase por ejemplo D.L. Marks, N. Ling, y R.D. Cone, Cancer Res 2001 15 de febrero;61 (4):1432-1438).

D. Ensayo *ex copula* en ratas

10 Se usan ratas Sprague Dawley derivadas de cesárea (CD) macho sexualmente maduras (más de 60 días de edad) con el ligamento suspensorio retirado quirúrgicamente para evitar la retracción del pene de vuelta al prepucio durante las evaluaciones *ex copula*. Los animales reciben comida y agua a voluntad y se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad normal. Se realizan los estudios durante el ciclo de luz.

1. Acondicionamiento a la restricción supina para las pruebas de reflejos *ex copula*

Este acondicionamiento dura aproximadamente 4 días. Día 1, se colocan los animales en un restrictor a oscuras y se dejan durante 15 - 30 minutos. Día 2, se limitan los animales en posición supina en el restrictor durante 15 - 30 minutos. Día 3, se limitan los animales en posición supina con el prepucio retraído durante 15 - 30 minutos. Día 4, se limitan los animales en posición supina con el prepucio retraído hasta que se observan respuestas del pene. Algunos animales requieren días adicionales de acondicionamiento antes de estar completamente aclimatados a los procedimientos; los que no responden se eliminan de la evaluación posterior. Después de cualquier manipulación o evaluación, se les administra a los animales una recompensa para garantizar un refuerzo positivo.

2. Pruebas de reflejos *ex copula*

Se limitan suavemente las ratas en posición supina con su torso anterior ubicado dentro de un cilindro de tamaño adecuado para permitir una limpieza normal de las patas y de la cabeza. Para una rata de 400 - 500 gramos, el diámetro del cilindro es de aproximadamente 8 cm. Se limitan el torso inferior y las extremidades posteriores con un material no adhesivo (vetrap). Se sujeta un trozo adicional de vetrap con un orificio en el mismo, a través del que se hará pasar el glande, sobre el animal para mantener el prepucio en una posición retraída. Se observarán las respuestas del pene, denominadas normalmente pruebas de reflejos genitales *ex copula*. Normalmente, se producirán espontáneamente una serie de erecciones del pene en el plazo de unos pocos minutos tras la retracción del prepucio. Los tipos de respuestas eréctiles reflexogénicas normales incluyen alargamiento, engrosamiento, encopamiento y basculación. Un alargamiento se clasifica como una extensión del cuerpo del pene. Un engrosamiento es una dilatación del glande. Un encopamiento se define como una erección intensa en la que el margen distal del glande se ensancha momentáneamente formando una copa. Una basculación es una dorsiflexión del cuerpo del pene.

Se realizan evaluaciones de referencia y/o con vehículo para determinar cómo, y si, un animal responderá. Algunos animales tienen una duración larga hasta la primera respuesta mientras que otros no responden en general. Durante esta evaluación de referencia se registran la latencia hasta la primera respuesta, el número y el tipo de respuestas. El marco de tiempo de prueba es de 15 minutos tras la primera respuesta.

Tras un mínimo de 1 día entre evaluaciones, se les administra a estos mismos animales el compuesto de prueba a 20 mg/kg y se evalúan para determinar los reflejos del pene. Todas las evaluaciones se graban en vídeo y se puntúan posteriormente. Se recogen los datos y se analizan usando pruebas de la t de 2 colas para datos apareados para comparar las evaluaciones de referencia y/o con vehículo con respecto a las evaluaciones tratadas con fármaco para animales individuales. Se utilizan grupos de un mínimo de 4 animales para reducir la variabilidad.

Se incluyen controles de referencia positiva en cada estudio para garantizar la validez del estudio. Se les puede dosificar a los animales mediante varias vías de administración dependiendo de la naturaleza del estudio que vaya a realizarse. Las vías de administración incluyen intravenosa (i.v.), intraperitoneal (i.p.), subcutánea (s.c.) e intracerebroventricular (i.c.v.).

E. Modelos de disfunción sexual femenina

Los ensayos en roedores relevantes para la receptividad sexual femenina incluyen los modelos de comportamiento de lordosis y las observaciones directas de la actividad copulatoria. También hay un modelo de reflejos uretrogenitales en ratas con sección medular completa anestesiadas para medir el orgasmo en ratas tanto macho como hembra. Estos y otros modelos animales establecidos de disfunción sexual femenina se describen en K.E. McKenna *et al*, A Model For The Study of Sexual Function In Anesthetized Male And Female Rats, *Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol)* 30: R1276-R1285, 1991; K.E. McKenna *et al*, Modulation By Peripheral Serotonin of The Threshold For Sexual Reflexes In Female Rats, *Pharm. Bioch. Behav.*, 40:151-156, 1991; y L.K. Takahashi *et al*, 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

Como realización específica de una composición oral de un compuesto de la presente invención, se formulan 23 mg del ejemplo 6 con lactosa dividida de manera suficientemente fina 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 28 mg del ejemplo 14 con lactosa dividida de manera suficientemente fina para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

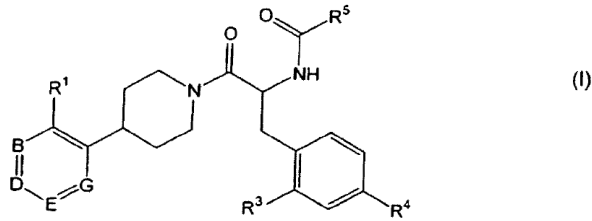
Aunque la invención se ha descrito e ilustrado en referencia a ciertas realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones y sustituciones en las mismas sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, pueden ser aplicables dosificaciones eficaces distintas de las dosis preferidas tal como se expusieron anteriormente, como consecuencia de las

respuestas farmacológicas específicas observadas y pueden variar dependiendo del compuesto activo particular seleccionado, así como del tipo de formulación y modo de administración empleados, y tales variaciones o diferencias en los resultados esperadas están contempladas según los objetos y las prácticas de la presente invención. Por tanto, se pretende que la invención esté limitada solamente por el alcance de las reivindicaciones a continuación.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I)



5 y los enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que

R¹ es -N(R¹⁰)-(C(R⁶)₂)_m-T
 -(C(R⁶)₂)_l-T o
 -O-(C(R⁶)₂)_m-T;

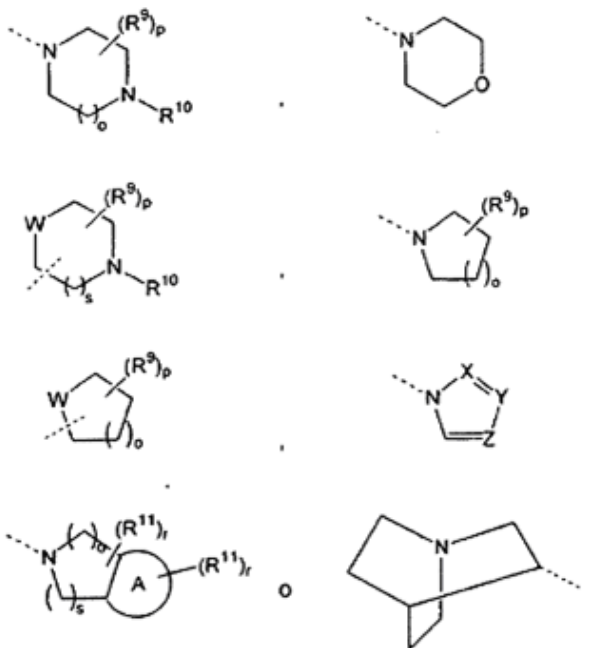
10 R⁶ se selecciona independientemente de

- H,
- F,
- OH,
- OCH₃,

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

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

T es NR⁷R⁸,



20

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre sí de

H,

alquilo C₁₋₆,

alqueno C₂₋₆,

alquino C₂₋₆ y

5 alquilen C₂₋₆-O-alquilo C₁₋₆,

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

R⁹ se selecciona independientemente de

halógeno,

10 CN,

OH,

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

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

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

NR¹²R¹³;

R¹⁰ es H o

20 alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona independientemente de

halógeno,

CN,

OH,

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

alqueno C₂₋₆,

alquino C₂₋₆,

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

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

alquil C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₆,

-OC(O)-alquilo C₁₋₆,

35 -NH₂,

-NH(alquilo C₁₋₆) y

-N(alquilo C₁₋₆)₂;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre sí de

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con OH,

alqueno C₂₋₆,
 alquino C₂₋₆,
 alquilo C₂₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y
 alquilo C₂₋₆-N-(alquilo C₁₋₆)₂;

- 5 W es CH, O o NR¹⁰;
 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;
 10 B es CR² o N;
 G es CR² o N;
 D es CR² o N;
 E es CR² o N;

con la condición de que una o dos de las variables B, G, D y E deben ser N;

- 15 R² se selecciona independientemente de

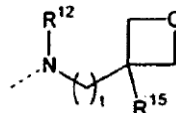
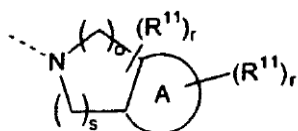
H,
 F,
 Cl,
 CH₃,
 20 OCH₃ y
 CF₃;

- R³ es H,
 Cl,
 F o

- 25 CH₃;

- R⁴ es Cl
 F o
 CH₃;

R⁵ es



- 30 morfolina, opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes R¹⁴ iguales o diferentes,

heterociclo saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 7 miembros, que contiene en el anillo un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes R¹¹ iguales o diferentes, o

- 35 NR¹²R¹³;

5 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
 alquilen C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂;

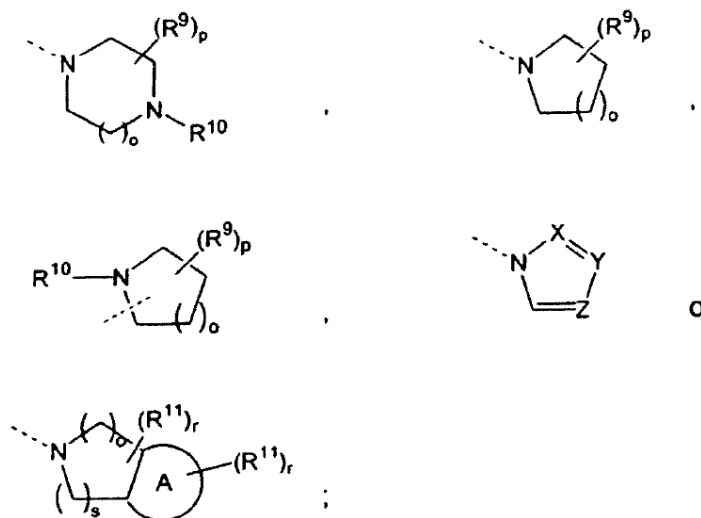
10 R¹⁵ es H o
 alquilo C₁₋₆;
 l es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 o es 0, 1 ó 2;
 p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 r es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 s es 1 ó 2, y
 15 t es 0 ó 1.

2. Compuesto según la reivindicación 1,
 en el que

20 R¹ es -N(R¹⁰)-(C(R⁶)₂)_m-T
 -(C(R⁶)₂)_l-T o
 -O-(C(R⁶)₂)_m-T;

R⁶ se selecciona independientemente de

25 H,
 F,
 OH,
 OCH₃,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN,
 OH y OCH₃, y
 cicloalquilo C₃₋₆, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno,
 CN, OH y OCH₃;
 30 T es NR⁷R⁸,
 morfolina,



R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre sí de

- H,
 - alquilo C₁₋₆,
 - alquenilo C₂₋₆,
 - 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

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

R¹⁰ es H o

- alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona independientemente de

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

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

-NH₂,

-NH(alquilo C₁₋₆) y

5

-N(alquilo C₁₋₆)₂;

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;

10

B es CR² o N;

G es CR² o N;

D es CR² o N;

E es CR² o N;

con la condición de que una o dos de las variables B, G, D y E deben ser N;

15

R² se selecciona independientemente de

H,

F,

Cl,

CH₃,

20

OCH₃ y

CF₃;

R³ es H,

Cl,

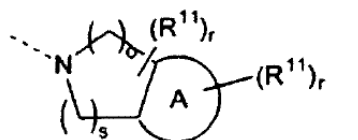
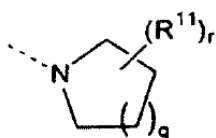
F o

25

CH₃;

R⁴ es Cl o F;

R⁵ es



30

morfolina, opcionalmente sustituida con de 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,

alquilen C₂₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y
 alquilen C₂₋₆-N-(alquilo C₁₋₆)₂;
 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
 alquilen C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂;

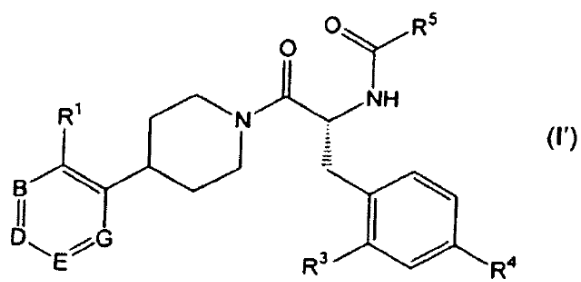
5

l es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 m 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

10

15

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 según la fórmula (I')



en la que B, G, D, E, R¹, R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definieron en la reivindicación 1 ó 2.

20

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que al menos uno de R⁷ y R⁸ se selecciona de

alqueno C₂₋₆,
 alquino C₂₋₆ y
 alquilen C₂₋₆-O-alquilo C₁₋₆.

25

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² se selecciona de H, F, Cl y CH₃.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

l es 2 ó 3, o
 m es 2 ó 3.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como medicamento.

30

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento o la profilaxis de caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ansiedad y/o depresión.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento o la profilaxis de obesidad, diabetes mellitus, disfunción sexual masculina o femenina y/o disfunción eréctil.
- 5 10. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de caquexia cancerosa, desgaste muscular, anorexia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ansiedad y/o depresión.
11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de obesidad, diabetes mellitus, disfunción sexual masculina o femenina y/o disfunción eréctil.
- 10 12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.