

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 871**

51 Int. Cl.:

C07D 211/60	(2006.01)	C07D 211/72	(2006.01)	A61K 31/438	(2006.01)
C07D 211/56	(2006.01)	C07D 491/10	(2006.01)	A61K 31/445	(2006.01)
C07D 471/10	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07D 498/10	(2006.01)	C07D 513/10	(2006.01)	A61P 1/08	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 211/32	(2006.01)	A61P 25/06	(2006.01)
C07D 207/14	(2006.01)	C07D 211/28	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 211/76	(2006.01)	C07D 487/10	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/4025	(2006.01)		
C07D 211/42	(2006.01)	A61K 31/407	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07118674 .6**

96 Fecha de presentación: **17.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1882686**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2008**

54

Título: **DERIVADOS DE PIRROLIDINA Y PIPERIDINA COMO ANTAGONISTAS DE NK1.**

30

Prioridad:
18.12.2001 US 341452 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

73

Titular/es:
**OPKO HEALTH, INC.
4400 BISCAYNE BLVD. SUITE 1180
MIAMI, FL 33137, US**

72

Inventor/es:
**Paliwal, Sunil;
Reichard, Gregory A.;
Wang, Cheng;
Xiao, Dong;
Tsui, Hon-Chung;
Shih, Neng-Yang;
Arredondo, Juan D.;
Wroblewski, Michelle Laci y
Palani, Anandan**

74

Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 871 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 pirrolidina y piperidina como antagonistas de NK1

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 La invención se refiere a un antagonista del receptor de neuroquinina-1 (NK₁ o NK-1) neuropéptido.

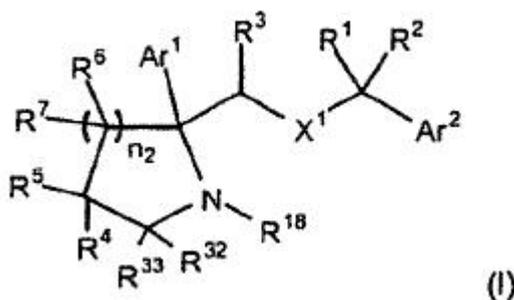
2. Descripción de la técnica relacionada

10 Las taquiquininas son ligandos péptidos para receptores de neuroquininas. Los receptores de neuroquininas, como NK₁, NK₂ y NK₃, están involucrados en una diversidad de procedimientos biológicos. Se pueden encontrar en los sistemas nervioso y circulatorio de un mamífero, así como en tejidos periféricos. Consecuentemente, la modulación de estos tipos de receptores ha sido estudiada para tratar o prevenir potencialmente diversos estados de enfermedad de mamíferos. Por ejemplo, los receptores de NK₁ se ha informado que están involucrados en la pérdida microvascular y la secreción de mucosas. Los tipos representativos de antagonistas de receptores de neuroquininas y sus usos se pueden encontrar en los documentos: US 5.760.018 (1998) (dolor, inflamación, migraña y emesis), US 5.620.989 (1997) (dolor, nocicepción e inflamación), WO 95/19344 (1995) (igual), WO 94/13639 (1994) (igual) y WO 94/10165 (1994) (igual). Otros tipos de antagonistas de receptores de NK₁ se pueden encontrar en la publicación de WU et al, Tetrahedron 56, 3043-3051 (2000); Rombouts et al, Tetrahedron Letters 42, 7397-7399 (2001); y Rogiers et al, Tetrahedron 57, 8971-8981 (2001).

20 Sería ventajoso proporcionar un antagonista de NK₁ que sea potente, selectivo y posea propiedades terapéuticas y farmacológicas ventajosas y una buena estabilidad metabólica. Sería adicionalmente ventajoso proporcionar un antagonista de NK₁ que sea eficaz para tratar una diversidad de trastornos psicológicos, síntomas y enfermedades mientras se minimizan los efectos secundarios. La invención busca proporcionar estas y otras ventajas, que resultarán evidentes a medida que progrese la descripción.

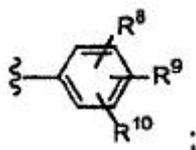
Sumario de la invención

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual

Ar¹ y Ar² son cada uno



X¹ es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴-, -N(COR¹²)- o -N(SO₂R¹⁵)-;

30 cuando X¹ es -SO-, -SO₂-, -N(COR¹²)- o -N(SO₂R¹⁵)-, entonces:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxi(alquilo C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₈, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃; o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos, forman un anillo alquileo de C₃ a C₆ químicamente factible; o

cuando X₁ es -O-, -S- o -NR³⁴-, entonces:

35 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxi(alquilo

C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₈, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃; o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos, forman un anillo alquileno C₃ a C₆ químicamente factible; o R¹ y R², uno junto a otro y el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;

5 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H alquilo C₁-C₆, hidroxí-(alquilo C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₈, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y -OH;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆;

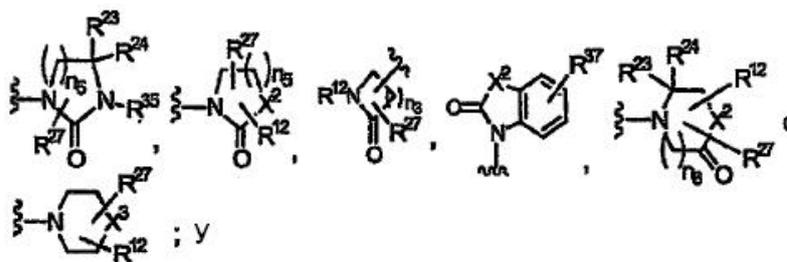
n₂ es 1 a 4;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -(CR²⁸R²⁹)_{n1}-G;

10 en el cual

n₁ es 0 a 5; y

15 G es H, -CF₃, -CHF₂-, -CH₂F, -O-(alquilo C₁-C₆), -OCH₂F, -CH₂F, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -O-(cicloalquilo C₃-C₈), -O-alquilo (C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈), -NR¹³R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²SO₂R¹³, -NR¹²C(O)R¹⁴, -NR¹²C(O)OR¹³, -NR¹²(C(O)NR¹³R¹⁴), -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)OR¹³, cicloalquilo C₃-C₈, (R¹⁹)-arilo, (R¹⁸)-heteroarilo, -OC(O)R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)(R¹³), -C(O)R¹³, -C(OR¹²)(R¹³)(R¹⁴), heterocicloalqueno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en R³⁰ y R³¹,

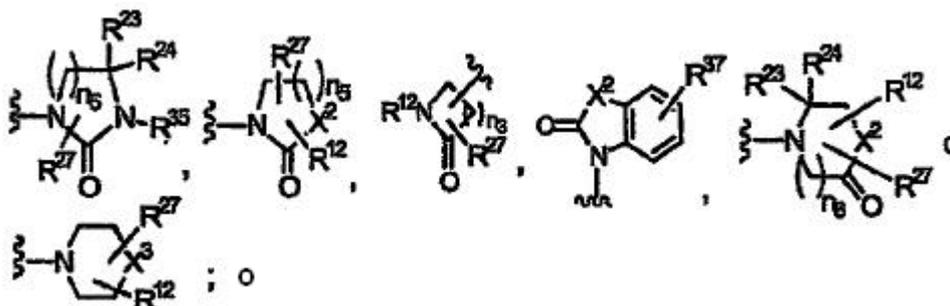


R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en -(CR²⁸R²⁹)_{n1}-G,

en la cual

20 n₁ es 0 a 5; y

25 G es H, -CF₃, -CHF₂-, -CH₂F, -O-(alquilo C₁-C₆), -OCH₂F, -CH₂F, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -O-(cicloalquilo C₃-C₈), -O-alquilo (C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈), -NR¹³R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²SO₂R¹³, -NR¹²C(O)R¹⁴, -NR¹²C(O)OR¹³, -NR¹²(C(O)NR¹³R¹⁴), -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)OR¹³, cicloalquilo C₃-C₈, (R¹⁹)-arilo, (R¹⁸)-heteroarilo, -OC(O)R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -C(=NOR¹⁴)(R¹³), -C(O)R¹³, -C(OR¹²)(R¹³)(R¹⁴), heterocicloalqueno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en R³⁰ y R³¹,



R⁴ y R⁵ juntos son =O, =NOR¹²;

30 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -OR¹², halógeno, -CN, -NO₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -COOR¹², -CONR²¹R²², -OC(O)NR²¹R²², -OC(O)R¹², -NR²¹COR¹², -NR²¹CO₂R¹⁵, -NR²¹CONR²¹R²², -NR²¹SO₂R¹⁵, -NR²¹R²², -SO₂NR²¹R²², -S(O)_{n6}R¹⁵, (R¹⁹)-arilo y (R¹⁹)-heteroarilo;

R¹² es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

- R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), -CH₂CF₃, arilo o heteroarilo; o
- R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros químicamente factible que está opcionalmente sustituido con -OR¹², en el que uno de los átomos de carbono en anillo está opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NR³⁴-;
- 5 n₆ es 0,1 ó 2;
- R¹⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -CF₃ o -CH₂CF₃;
- R¹⁸ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₂-C₆) o -P(O)(OH)₂;
- 10 cada R¹⁹ es un sustituyente en el anillo arilo o heteroarilo al que está unido y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, -OH, halógeno, -CN, -NO₂, CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(cicloalquilo C₃-C₈), -COOR¹², -CONR²¹R²², -OC(O)NR²¹R²², -OC(O)R¹², -NR²¹R²², -NR²¹COR¹², -NR²¹CO₂R¹², -NR²¹CONR²¹R²², -NR²¹SO₂R¹⁵ y -S(O)_{n6}R¹⁵;
- R²¹ y R²² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y bencilo; o
- 15 R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros químicamente factible, en el que uno de los átomos de carbono en el anillo está opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NR³⁴-;
- R²³ y R²⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; o
- 20 R²³ y R²⁴, junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un grupo C=O o ciclopropilo;
- R²⁷ es H, -OH o alquilo C₁-C₆;
- R²⁸ y R²⁹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂;
- R³⁰ y R³¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH-, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo(C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆) y -C(O)NR¹³R¹⁴; o
- 25 R³⁰ y R³¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆) y -C(O)NR¹³R¹⁴; o
- R³⁰ y R³¹, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo =O, =S, un anillo ciclopropilo o =NR³⁶;
- R³² y R³³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆;
- 30 R³⁴ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆) o hidroxialquilo (C₂-C₆);
- R³⁵ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), -P(O)(OH)₂, alilo, hidroxialquilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), -SO₂R¹⁵ o -(CH₂)₂-N(R¹²)-SO₂-R¹⁵;
- R³⁶ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), -NO₂, -CN o OR¹²;
- R³⁷ es 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆ y halógeno;
- 35 r es 1 a 3;
- X² es -NR³⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH₂-, -CF₂- o -CR¹²F-;
- X³ es -NR³⁴-, -N(CONR¹³R¹⁴)-, -N(CO₂R¹³)-, -N(SO₂R¹⁶)-, -N(COR¹²)-, -N(SO₂NHR¹³)-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH₂-, -CF₂- o -CR₁₂F-;
- 40 n₃ es 1 a 5; y
- n₅ es 1 a 3.
- La invención comprende al menos un compuesto que tienen la fórmula (I), que incluye cualquiera y la totalidad de los diastereómeros, enantiómeros, estereoisómeros, regioestereómeros, rotómeros y tautómeros de los compuestos que tienen la fórmula (I) y sus correspondientes sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), ésteres y similares. Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden ser útiles para tratar una diversidad de enfermedades, síntomas ay
- 45

trastornos psicológicos como emesis, depresión, ansiedad y tos.

Otro aspecto de la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) solo o con otro agente activo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo. Los compuestos y composiciones de la invención pueden ser usados solos o en combinación con otros agentes activos y/o métodos de tratamiento para tratar una diversidad de enfermedades, síntomas y trastornos psicológicos como los descritos en la presente memoria descriptiva.

Descripción detallada

Las siguientes definiciones y términos son usados en la presente memoria descriptiva o son conocidos de algún otro modo por un experto en la técnica. Excepto cuando se establezca otra cosa las siguientes definiciones se aplican en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Estas definiciones se aplican independientemente de si el termino es usado por sí mismo en combinación con otros términos, salvo que se indique otra cosa. Por tanto, la definición de "alquilo" se aplica "alquilo" así como a partes de "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi", etc.

El término "sustituido", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa la sustitución de uno o más átomos, habitualmente átomos de hidrógeno, en una estructura dada con un átomo o radical seleccionado entre un grupo especificado. En las situaciones en las que más de un átomo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el mismo grupo especificado, los sustituyentes pueden ser, salvo que se especifique otra cosa, iguales o diferentes en cada posición.

El término "heteroátomo", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los heteroátomos múltiples en el mismo grupo pueden ser iguales o diferentes.

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Si el número de átomos de carbono no está indicado, la cadena carbonada es de uno a veinticuatro átomos de carbono, más preferentemente de uno a doce átomos de carbono y lo más preferentemente de uno a seis átomos de carbono.

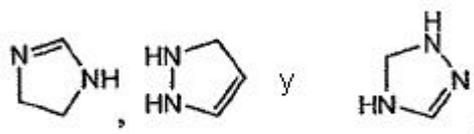
El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un anillo carbocíclico no aromático estable y saturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono. El cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono endocíclico que de lugar a una estructura estable. Los anillos carbocíclicos preferidos tienen de tres a seis átomos de carbono. Ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un sistema de anillos carbocíclico aromático mono- o bi-cíclico que tiene de uno a dos anillos aromáticos. El resto arilo tendrá generalmente de seis a catorce átomos de carbono de forma que todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del resto arilo están previstos como posibles puntos de unión. Ejemplos representativos incluyen fenilo, cumenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un sistema de anillos químicamente factible mono- o bi-cíclico que contiene uno o dos anillos aromáticos y 1 a 4 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo aromático. Normalmente, un grupo heteroarilo representa un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de nueve o diez miembros, de los que al menos uno es carbono es y que tiene al menos un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno que interrumpe un anillo carbocíclico que tiene un número suficiente de electrones π (π) para proporcionar el carácter aromático. Grupos heteroarilo representativos (heteroaromáticos) son los grupos pirinidilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, diadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, 1,3,5-triazinilo e indolilo. El grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un enlace en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible.

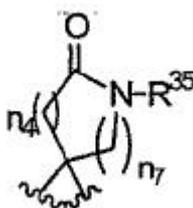
El término "heterocicloalquilo" como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un anillo cíclico saturado que tiene de 3 a 8 miembros preferentemente 5 ó 6 miembros, y que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂- y -NR³⁵-. Los anillos heterocicloalquilo típicos son pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfonilino y similares. El anillo heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la estructura a través de un átomo de carbono del anillo sustituible o un átomo de nitrógeno sustituible.

El término "heterocicloalquenilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un anillo cíclico que tiene de 3 a 8 miembros, preferentemente 5 ó 6 miembros y que comprende 2 a 7 átomos de carbono y uno a 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂- y -NR³⁵- y que tiene al menos un enlace doble en el anillo, pero que no tiene características aromáticas. Ejemplos de estos anillos son:

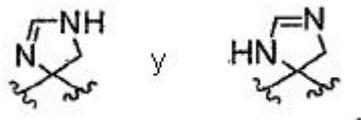


5 en los que el anillo puede estar unido al resto de la estructura a través de un átomo de carbono del anillo sustituible o un átomo de nitrógeno del anillo sustituible (por ejemplo, en R^4 , cuando G es heterocicloalqueniilo, puede estar unido al grupo $(CR^{28}R^{29})_{n1}$ a través de un átomo de carbono del anillo sustituible o un átomo de nitrógeno del anillo sustituible).

Cuando R^4 y R^5 forman un anillo con 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados entre X^2 y 1 ó 2 X^2 son carbono, el tamaño variable del anillo puede estar definido por n_4 y n_7 , que se seleccionan independientemente entre 0-5, con la condición de que la suma de n_4 y n_7 es 1 a 5. Una estructura típica en la que el heteroátomo es $-NR^{35}$, X^2 es $-CH_2-$, y R^{30} y R^{31} forman conjuntamente un grupo carbonilo está representada por la fórmula



10 Cuando R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocicloalqueniilo, ejemplos de estos anillos son



15 El término "alcoxi" como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un átomo de oxígeno unido a una cadena hidrocarbonada, como un grupo alquilo o alqueniilo (por ejemplo, -O-alquilo o -O-alqueniilo). Grupos alcoxi representativos incluyen los grupos metoxi, etoxi e isopropoxi.

El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa una cadena hidrocarbonada sustituida, preferentemente un grupo alquilo, que tiene al menos un sustituyente hidroxilo (es decir, -OH). Grupos hidroxialquilo representativos incluyen los grupos hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo.

20 El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un radical de un átomo de cloro, bromo, flúor o yodo.

25 Salvo que se conozca, establezca o muestre otra cosa en sentido contrario, el punto de unión para un sustituyente de términos múltiples (términos múltiples que son combinados para identificar un único resto) a una estructura objeto es a través del último término nombrado del término múltiple. Por ejemplo, un sustituyente "arilaquilo" se une a una estructura diana a través de la parte de "alquilo" del sustituyente. Inversamente, cuando el sustituyente es "alquilarilo", se une a una estructura diana a través de la parte de "arilo" del sustituyente. Análogamente, un sustituyente cicloalquilalquilo se une a una diana a través de esta última parte "alquilo" del sustituyente (por ejemplo, la estructura alquil-cicloalquilo).

30 Cuando una variable aparece más de una vez en una fórmula estructural, por ejemplo, R^8 , su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición.

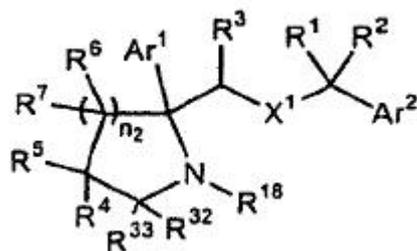
35 Los compuestos de la invención pueden ser administrados en la forma de profármacos. El término "profármaco" como se usa en la presente memoria descriptiva, representa compuestos que son precursores de fármacos que, a continuación de una administración a un paciente, liberan el fármaco *in vivo* a través de un procedimiento químico fisiológico (por ejemplo, un profármaco que es llevado a un pH fisiológico o a través de una acción enzimática es convertido en la forma del fármaco deseado). Una explicación de los profármacos es proporcionada por T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of A. C. S. Symposium Series (1987), y en Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "composición" está previsto que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que

resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

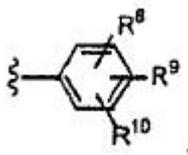
Aparte de lo mostrado en los ejemplos de funcionamiento cuando se indique de algún otro modo, todos los números usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción etc., se entiende que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

Haciendo referencia al compuesto que tiene la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son preferidos compuestos en los cuales

Ar¹ y Ar² son cada uno



en la que R⁸, R⁹ y R¹⁰ se definen cada uno independientemente como anteriormente en el sumario de la invención. Más preferentemente, para Ar², R¹⁰ es H y R⁸ y R⁹ seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, halógeno, alquilo (C₁-C₆), -OCF₃ y -OR¹²; para Ar¹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente el grupo que consiste en H, -OH y halógeno. La variable n₂ es preferentemente 1 ó 2.

X¹ es preferentemente -O- o -NR³⁴-. Más preferentemente, X¹ es -O-.

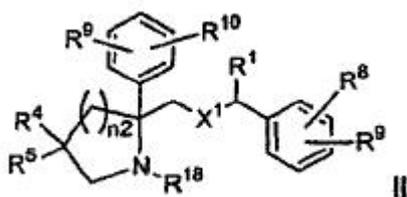
R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de forma preferente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆. Más preferentemente, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y CH₃.

R³ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆. Más preferentemente, R³ es H.

Cada R⁶ se selecciona independientemente de forma preferente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆. Incluso más preferentemente, cada R⁶ es H.

Cada R⁷ se selecciona independientemente de forma preferente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆. Incluso más preferentemente, cada R⁷ es H.

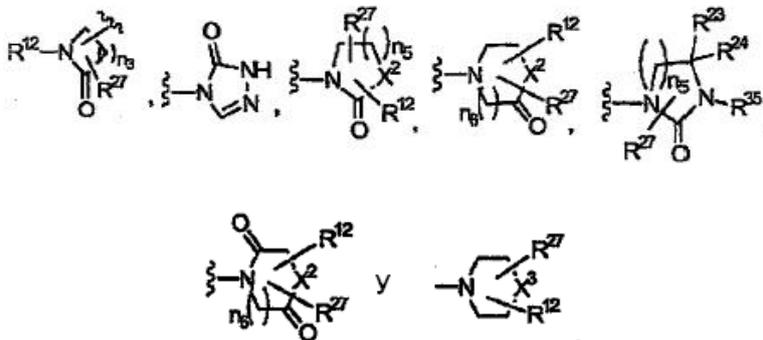
Son más preferidos los compuestos de estructura II



en la que X¹ es -O-; R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, halógeno, alquilo C₁-C₆, -OCF₃ y -OR¹²; R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH y halógeno; y n₂ es 1 ó 2.

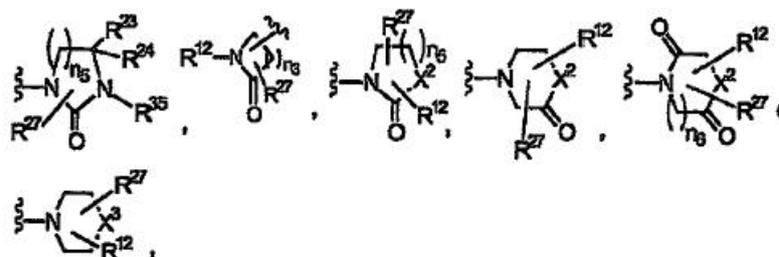
Los compuestos preferidos de fórmula I y fórmula II son aquellos en los que uno de R⁴ y R⁵ es H y el otro es -C(R²⁸R²⁹)_{n1}-G, en que n₁ es 0, 1 ó 2. Son más preferidos compuestos en los que uno de R⁴ y R⁵ es H y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en -NR¹³R¹⁴, -NR¹²C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹³,

$-C(O)OR^{13}$, $-NR^{12}(C(O)NR^{13}R^{14})$, $-NR^{12}SO_2R^{13}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, R^{19} -heteroarilo,



5 Son incluso más preferidos compuestos en los que R^{12} y R^{27} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 , especialmente H y $-CH_3$ y, más especialmente, los dos son H, n_3 es 2 ó 3 y n_5 es 1 ó 2.

En otra realización, los compuestos preferidos de fórmula I y fórmula II son aquellos en los que R^4 es $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{13}$, $-NR^{12}(C(O)NR^{13}R^{14})$, $-O$ -alquilo (C_1-C_6), $-O$ -cicloalquilo (C_3-C_8), $-OC(O)R^{14}$, $-NR^{12}SO_2R^{13}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, R^{19} -heteroarilo,



10 en los que X^2 es $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$ o $-NR^{35}$; y R^5 es $-C(O)NR^{13}R^{14}$. Son más preferidos compuestos en los que R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 ; R^{27} es H, N_3 es 2 ó 3 y n_5 es 1 ó 2.

15 Todavía, en otra realización de la invención, es preferible que al menos uno de R^4 y R^5 este en una orientación cis respecto al sustituyente Ar^1 .

R^{15} es preferentemente alquilo C_1-C_6 o $-CF_3$. Más preferentemente, R^{15} es alquilo C_1-C_6 .

R^{18} es preferentemente H o alquilo C_1-C_6 o $-CF_3$. Más preferentemente, R^{18} es H o CH_3 . Incluso más preferentemente R^{18} es H.

20 Cada R^{18} es un sustituyente en el anillo arilo o hetero arilo al que está unido y se selecciona independientemente, de forma preferente, entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $OCHF_2$ y $-OCH_2F$. Más preferentemente, cada R^{19} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 .

Preferentemente, r es 1 ó 2. Más preferentemente, r es 1.

25 R^{21} y R^{22} se seleccionan cada uno independientemente, de forma preferente, entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 . Más preferentemente, R^{21} y R^{22} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de H y CH_3 .

R^{23} y R^{24} se seleccionan preferentemente cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 , o R^{23} y R^{24} son conjuntamente $=O$. Más preferentemente, R^{23} y R^{24} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de H y CH_3 .

R^{28} y R^{29} preferentemente se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y $-CH_3$.

30 R^{30} y R^{31} se seleccionan independientemente, de forma preferente, entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_2 . o R^{30} y R^{31} son conjuntamente $=O$. Mas preferentemente, R^{30} y R^{31} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en de H y $-CH_3$.

R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente, de forma preferente, entre el grupo que consiste en H y $-CH_3$. Incluso más preferentemente, R^{32} y R^{33} son cada uno H.

R³⁶ es preferentemente H o alquilo C₁-C₆. Más preferentemente, R³⁶ es H o -CH₃.

R³⁷ es preferentemente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en H, -CH₃ y nitrógeno.

Los compuestos preferidos de la invención son los que se muestran a continuación en los Ejemplos 3, 9, 12a, 13, 14, 15, 20, 23, 29, 36, 40, 60a, 62, 63, 90, 96, 105 y 109. Son más preferidos los compuestos de los Ejemplos 12A y 109.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden ser antagonistas eficaces del receptor de NK₁, y de un efecto de su agonista endógeno, sustancia P, en el sitio de receptor de NK₁ y, por lo tanto, pueden ser útiles para tratar estados provocados a grabados por la actividad de dicho receptor. Las actividades *in vitro* es *in vivo* NK₁, NK₂ y NK₃ de los compuestos que tienen la fórmula (I) puede ser determinada mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, como un ensato para su capacidad para inhibir la actividad de la sustancia P agonista de NK₁. El porcentaje de inhibición de actividad de agonista de neuroquinina es la diferencia entre el porcentaje de la unión específica máxima ("MSB") y 100%. El porcentaje de MSB es definido mediante la siguiente ecuación, en la que "dpm" representa "desintegraciones por minuto":

$$\% \text{ MSB} = \frac{(\text{dpm de desconocido}) - (\text{dpm de unión no específica})}{(\text{dpm de unión total}) - (\text{dpm de unión no específica})} \times 100$$

La concentración a la que el compuesto produce inhibición de 50% de la unión es seguidamente usada para determinar una constante de inhibición ("K_i") usando al ecuación de Chang-Prusoff.

La actividad *in vivo* puede ser medida mediante la inhibición de un golpeteo de patas inducido por agonista en un gerbo como se describe en la publicación Science, 281,1640-1695 (1998), que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad. Se reconocerá que los compuestos que tienen la fórmula (I) puede exhibir actividades antagonistas de NK₁ de grados diversos. Por ejemplo, ciertos compuestos pueden exhibir actividades antagonistas de NK₁ más fuertes que otros.

Los compuestos de la invención exhiben potentes afinidades para receptor de NK₁ al ser medidas mediante los valores de K_i (en nM). Las actividades (potencias) para los compuestos de la invención determinadas midiendo sus valores de K_i. Cuanto más pequeño es el valor de K_i, más activo es un compuesto para antagonizar el receptor de NK₁. Los compuestos de la invención exhiben una amplia gama de actividades. Los valores de K_i medios de NK₁ para compuestos que tienen la fórmula (I) varían generalmente en el intervalo de 0,01 nM a aproximadamente 1000 nM, preferentemente de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 500 nM, siendo más preferidos valores de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 100 nM. Son incluso más preferidos compuestos que tienen valores medios de K_i de 0,01 nM a aproximadamente 10 nM para el receptor de NK₁. Los compuestos más preferidos tienen valores de K_i medios de NK₁ de 0,1 nM a aproximadamente 3 nM.

El compuesto preferido del Ejemplo 109 anteriormente indicado tiene el siguiente valor de K_i: 0,1 nM.

Los compuestos de la invención son también altamente selectivos para antagonizar un receptor de NK₁ en oposición a antagonizar receptores de (i) NK₂ y/o (ii) NK₃. Cuando la relación es mayor que aproximadamente 100 para la K_i del receptor de NK₁ respecto a la K_i del receptor de NK₂ y/o independientemente, la K_i del receptor de NK₃ entonces el compuesto es definido en la presente memoria descriptiva como un antagonista selectivo del receptor de NK₁, en oposición a los receptores de NK₂ y/o NK₃, respectivamente.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden tener al menos un átomo de carbono asimétrico. Todos los isómeros incluidos los estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros, regioestereómeros, tautómeros e isómeros rotacionales, están contemplados como parte de la invención. Profármacos, sales como solvatos, etc. derivados de los compuestos que tienen la fórmula (I) o sus precursores están también dentro del alcance de la invención. La invención incluye isómeros *d* e *i* en forma pura y en una mezcla, incluida las mezclas racémicas. Los isómeros pueden ser preparados usando técnicas convencionales, haciendo reaccionar materiales de partida ópticamente puros y ópticamente enriquecidos o separando isómeros de un compuesto que tienen la fórmula (I). Los expertos en la técnica apreciarán que para algunos compuestos que tienen la fórmula (I), unos isómeros particulares pueden mostrar mayor actividad farmacológica que otros isómeros.

Hay muchos usos para los compuestos que tienen la fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden ser útiles como antagonistas de receptores de neuroquininas, particularmente receptores de NK₁ en un mamífero, como un ser humano. Como tales, pueden ser útiles para tratar y prevenir uno o más de una diversidad de estados de enfermedad (trastornos psicológicos, síntomas y enfermedades) en un mamífero (ser humano y animal) por ejemplo, enfermedades respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, bronquitis, neumonía, alergia, tos o broncoespasmo) enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis y soriasis), trastornos de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis de contacto), trastornos oftalmológicos (por ejemplo, retinitis, hipertensión ocular y cataratas), estados de sistema nervioso central como depresiones (por ejemplo, depresión neurótica), ansiedades (por ejemplo, ansiedad general, ansiedad social y trastornos de pánico por ansiedad) fobias (por

ejemplo, fobia social) y trastorno bipolar, adicciones (por ejemplo, dependencia del alcohol y abuso de sustancias psicoactivas), epilepsia, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Towne, trastornos relacionados con el estrés (por ejemplo, trastorno de estrés post-traumático), trastornos obsesivo/compulsivo, trastornos de la alimentación (por ejemplo, bulimia, anorexia nerviosa y trastorno de la alimentación e binge), manía, síndrome premenstrual, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, síndrome de irritación intestinal, enfermedad de Crohn, colitis y emesis), aterosclerosis, trastornos fibrosantes (por ejemplo, fibrosis pulmonar), obesidad diabética de tipo II, trastornos relacionados con el dolor (por ejemplo, dolores de cabeza, como migrañas, dolor neuropático, dolor post-operatorio y síndromes de dolor crónico), trastorno de la vejiga y genitourinario (por ejemplo, cistitis intersticial e incontinencia urinaria) y náuseas. En particular, los contextos que tienen la fórmula (I) son útiles para tratar estados de enfermedad relacionados con una pérdida microvascular y una secreción de mucosas. Consecuentemente, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y la prevención del asma, emesis, náuseas, depresiones, ansiedad, tos y trastornos relacionados con el dolor.

Los compuestos de la invención pueden ser usados en un método para antagonizar un efecto de una sustancia P en un sitio de receptor de neuroquinina-1 o para el bloqueo de uno o más receptores de neuroquininas-1 en un mamífero que necesita este tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la fórmula (I).

En otra realización de la invención, una cantidad eficaz de uno o más antagonistas de receptores de NK_1 de la invención puede ser combinada con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina ("SSRI") para tratar depresión o ansiedad. Los SSRI alteran la disponibilidad sináptica de la serotonina a través de su inhibición de la reaccumulación presináptica de serotonina liberada por vía neuronal. El documento US 6.162.805, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad, describe un método para tratar la obesidad con una terapia de combinación de un antagonista de receptores de NK_1 y un SSRI. Un(os) compuesto(s) de la invención que tiene(n) la fórmula (I) puede(n) ser combinado(s) junto con un SSRI en una única composición farmacéutica o puede ser administrado de forma simultánea, concurrente o secuencial con un SSRI.

Se conoce que numerosas sustancias químicas alteran la disponibilidad sináptica de serotonina a través de su inhibición de la reaccumulación presináptica de la serotonina liberada por vía neuronal. Los SSRI representativos incluyen, sin limitación, los siguientes: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros compuestos pueden ser fácilmente evaluados para determinar su capacidad para inhibir selectivamente la reabsorción de serotonina. Por tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista de receptor NK_1 que tiene la fórmula (I) y al menos un SSRI. Un método para tratar los estados de enfermedades de mamíferos anteriormente identificados comprende administrar a un paciente que necesita este tratamiento una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende al menos un antagonista de receptor de MK_1 que tiene la fórmula (I) en combinación con al menos un SSRI, como uno de los anteriormente citados.

Los compuestos de la invención pueden ser usados en un método para tratar la emesis, que comprende administrar a un paciente que necesita este tratamiento una cantidad eficaz de al menos un antagonista de receptor de NK_1 que tiene la fórmula (I). Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para tratar la aparición retrasada de la emesis como la experimentada desde 24 horas hasta varios días después de la administración de quimioterapia. Véase la publicación de Gonzales et al, Oncology Special Edición, Vol. 5 (2002), pág 53-58. La combinación de al menos un antagonista de receptor NK_1 y al menos otro agente antiemético como un antagonista de receptor 5-HT₃ de serotonina, un corticoesteroide o una benzamida sustituida pueden ser usadas para tratar otras formas de emesis, por ejemplo, emesis aguda inducida por quimioterapia, radiación, movimiento y alcohol (por ejemplo, etanol) y náuseas y vómitos post-operatorios. Ejemplos de antagonistas de receptores 5-HT₃ de serotonina son palonsetron, dolasetron, ondansetron y granisetron, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo de un corticoesteroide adecuado es dexametasona. Un ejemplo de una benzamida sustituida es metoclopramida.

Las combinaciones preferidas para el tratamiento de la emesis incluyen un compuesto de fórmula (I) y un antagonista de receptor 5-HT₃ de serotonina; un compuesto de fórmula (I) y un corticoesteroide; un compuesto de fórmula (I) y una benzamida sustituida; un compuesto de fórmula (I), un antagonista de receptores 5-HT₃ de serotonina y un corticoesteroide; un compuesto de fórmula (I), una benzamida sustituida y un corticoesteroide.

Cuando un antagonista de receptor de NK_1 de la invención es combinado con un SSRI, un antagonista de receptor 5-HT₃ de serotonina, un corticoesteroide o una benzamida sustituida para una administración a un paciente que necesita este tratamiento, los dos o más ingredientes activos pueden ser administrados de forma simultánea, consecutiva, una después del otra en un período de tiempo relativamente corto) o secuencial (primero uno y seguidamente el otro durante un período de tiempo).

Por tanto, los compuestos de la invención pueden ser empleados solos o en combinación con otros agentes, además del antagonista de receptor de NK_1 /SSRI anteriormente descritos o terapia de combinación de antagonista de receptor 5-HT₃ de serotonina, los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden ser combinados con otros agentes activos, como otros tipos de antagonistas de receptores de NK_1 , protanoides, antagonistas de receptores H₁,

agonistas de receptores α -adrenérgicos, agonistas de receptores de dopamina, agonistas de receptores de melanocortina, antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de enzimas de conversión de endotelina, antagonistas de receptores de angiotensina II, inhibidores de enzimas de conversión de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasas neutras, antagonistas de ET_A , inhibidores de renina, agonistas de receptores 5-HT_{2C} de serotonina, agonistas de receptores de nociceptina, inhibidores de rho quinasa, moduladores de canales de potasio y/o inhibidores de proteína de resistencia multifármacos. Los agentes terapéuticos preferidos para una terapia de combinación con compuestos de la invención son los siguientes: prostanoides, como prostaglandina E₁; agonistas α -adrenérgicos, como mesilato de fentolamina; agonistas de receptores de dopamina, como apomorfina; agonistas de angiotensina II como losartano, irbesartano, valsartano y candesartano; y antagonistas ET_A , como bosentano ABT-627. Los intervalos de dosificación para los otros agentes pueden ser determinados a partir de la bibliografía.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en esta invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, bolsitas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden ser comprimidos a partir de aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, bolsitas y cápsulas pueden ser usados como formas de dosificación sólidas adecuadas para una administración oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de elaboración para las diversas composiciones se pueden encontrar en la publicación de A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Las preparaciones en forma líquida soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo pueden ser mencionadas soluciones en agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o la adición de edulcorantes o agentes de opacidad para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida pueden incluir también soluciones para una administración intranasal.

Las preparaciones en aerosoles adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Están incluidas también preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de ser usadas, en preparaciones en forma líquida para una administración oral o parenteral. Estas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden ser también suministrables por vía transdermal. Las composiciones transdermales pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden ser incluidas en un parche transdermal de tipo matriz o depósito como es convencional en la técnica para estos fines.

Preferentemente, el compuesto es administrado por vía oral.

Preferentemente, la preparación farmacéutica esta en una forma de dosificación unitaria. En esta forma, las preparaciones son subdivididas en dosis unitarias adecuadamente dimensionadas que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede ser varía o ajustada desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 4.000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 1.000 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,03 mg a aproximadamente 500 mg y lo más preferentemente de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 250 mg según la aplicación particular.

La dosificación real empleada se puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad del estado que esté siendo tratado. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de los conocimientos de la técnica. Por motivos de conveniencia, la dosificación diaria total puede ser dividida y administrada en partes durante el día en la medida necesaria.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables estará regulada según el criterio del facultativo encargado, considerando factores como la edad, estado y talla del paciente así como de la gravedad de los síntomas que estén siendo tratados. Un régimen de dosificación diario recomendado típico para una administración oral puede variar en el intervalo de aproximadamente 0,02 mg/día a aproximadamente 2.000 m/día, en dos a cuatro dosis divididas.

La cantidad de antagonista de receptor de NK₁ en combinación con un SSRI o antagonista de receptor 5-HT₃ de serotonina (5-HT₃) en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar desde aproximadamente 10 a hasta aproximadamente 300 mg de antagonista de receptor NK₁ combinado con aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de SSRI o 5-HT₃. Una cantidad adicional de antagonista de receptor NK₁ en combinación con un SSRI o 5-HT₃ en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 300 mg de antagonista de receptor de NK₁, combinado con aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de SSRI o 5-HT₃. Incluso una cantidad adicional de antagonista de receptor de NK₁, en combinación con SSRI o 5-HT₃ en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar desde

aproximadamente 50 hasta aproximadamente 300 mg de antagonista de receptor de NK₁ combinado con aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg de SSRI o 5-HT₃, dependiendo de la aplicación particular. Los niveles de dosificación para los corticoesteroides y bezamidas sustituidas pueden ser determinados a partir de la bibliografía.

- 5 Alternativamente, pueden ser proporcionadas formas de dosificación separadas de los compuestos de fórmula I y los otros agentes en un envase único como un estuche de ensayo para la conveniencia del paciente. Esto es particularmente útil cuando los componentes separados deben ser administrados en formas de dosificaciones diferentes (por ejemplo, un comprimido y una cápsula) o en esquemas de dosificaciones diferentes.

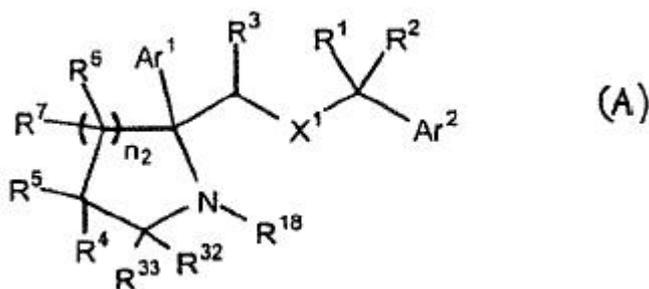
- 10 Tras la mejora del estado del paciente, puede ser administrada una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la invención, si es necesario. Posteriormente, la dosificación frecuencia de administración, o ambas, pueden ser reducidas como una función de los síntomas, hasta un nivel al que se retenga el estado mejorado. Cuando los síntomas han sido aliviados hasta el nivel deseado, el tratamiento debe cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

- 15 Los compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de esta invención.

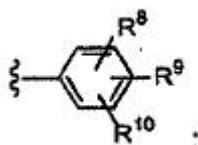
- 20 Los compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales son los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales son preparadas poniendo en contacto las formas de bases libres con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de una manera convencional. Las formas de bases libres pueden ser regeneradas tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada, como hidróxido de sodio acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco o bicarbonato de sodio.
- 25 Las formas de bases libres pueden diferir algo de sus respectivas formas de sales en ciertas propiedades físicas, la solubilidad en disolventes polares, pero las sales son por lo demás equivalentes a sus respectivas formas de bases libres para los fines de la invención.

- 30 Los compuesto ácidos de la invención (por ejemplo, los compuestos que poseen un grupo carboxilo) forman sales farmacéutica ménate aceptables con bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos representativos de estos tipos de sales son las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. Están incluidas también sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquil-aminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares.

Los compuestos de fórmula (I) caen dentro del grupo más amplio de compuestos representados por la fórmula (A):



- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la cual Ar¹ y Ar² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en R¹⁷-heteroarilo y



X¹ es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴-, -N(COR¹²)- o -N(SO₂R¹⁵)-;
cuando X¹ es -SO-, -SO₂-, -N(COR¹²)- o -N(SO₂R¹⁵)-, entonces:

R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxi-(alquilo C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₈, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃; o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un anillo alquileno de C₃ a C₆ químicamente factible; o

cuando X¹ es -O-, -S- o -NR³⁴-, entonces:

5 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ hidroxi-(alquilo C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₈ -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃; o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alquileno de C₃ a C₆ químicamente factible; o R¹ y R², uno junto al otro y junto al átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un grupo C=O;

10 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H alquilo C₁-C₆, hidroxi-(alquilo C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₈, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y -OH;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆;

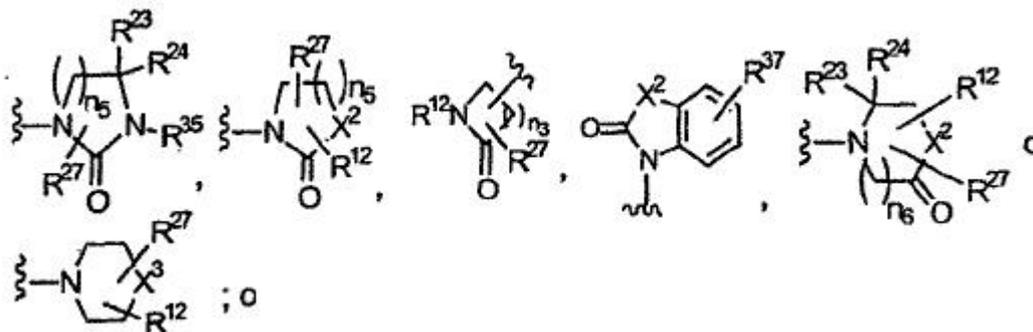
n₂ es 1 a 4;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -(CR²⁸R²⁹)_{n1}-G,

15 en la cual

n₁ es 0 a 5; y

20 G es H, -CF₃-, -CHF₂-, -CH₂F, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -OCH₂F, -OCHF₂-, -OCF₃-, -OCH₂CF₃-, -O-(cicloalquilo C₃-C₈), -O-(alquilo C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈), -NR¹³R¹⁴, NR¹²SO₃R¹³-, -NR¹²C(O)R¹⁴-, -NR¹²C(O)OR¹³-, -NR¹²(C(O)NR¹³R¹⁴), -C(O)NR¹³R¹⁴-, -C(O)R¹³-, -C(OR¹²)(R¹³)(R¹⁴), heterocicloalqueno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en R³⁰ y R³¹,



R₄ y R₅ son conjuntamente =O, =NOR¹²; o

25 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un anillo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros químicamente factible que contienen 1 a 3 grupos independientemente seleccionados entre X², con la condición de que al menos un X² es -NR³⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-, estando opcionalmente sustituido el anillo químicamente factible con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en R³⁰ y R³¹;

con la condición de que R⁵ y R⁵ no se seleccionan ambos entre el grupo que consiste en H, alquilo y cicloalquilo;

30 con la condición adicionalmente de que cuando uno de R⁴ y R⁵ es -OH, entonces el otro de R⁴ y R⁵ no es alquilo o (R¹⁹)_r-arilo;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -OR¹², halógeno, -CN, -NO₂-, -CF₃-, -CHF₂-, -CH₂F, -CH₂CF₃-, -OCF₃-, -OCHF₂-, -OCH₂F, -OCH₂CF₃-, -COOR¹²-, -CONR²¹R²²-, -OC(O)NR²¹R²²-, -OC(O)R¹²-, -NR²¹COR¹²-, -NR²¹CO₂R¹⁵-, -NR²¹CONR²¹R²²-, -NR²¹SO₂R¹⁵-, -NR²¹R²²-, -SO₂NR²¹R²²-, -S(O)_{n6}R¹⁵-, (R¹⁹)_r-arilo y (R¹⁹)_r-heteroarilo;

35 R¹² es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), -CH₂CF₃, arilo o heteroarilo; o

R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros químicamente factible que está opcionalmente sustituido con -OR¹², en el que uno de los átomos de

carbono en anillo está opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en -O-, -S- y NR^{34} -;

n_6 es 0,1 ó 2;

R^{15} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, -CF_3 o $\text{-CH}_2\text{CF}_3$;

5 R^{18} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$) o -P(O)(OH)_2 ;

cada R^{19} es un sustituyente en el anillo arilo o heteroarilo al que está unido y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, -OH, halógeno, -CN, -NO_2 , CF_3 , -CHF_2 , $\text{-CH}_2\text{F}$, -OCF_3 , -OCHF_2 , $\text{-OCH}_2\text{F}$, $\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{-O}(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_8)$, -COOR^{12} , $\text{-CONR}^{21}\text{R}^{22}$, $\text{-OC(O)NR}^{21}\text{R}^{22}$, -OC(O)R^{12} , $\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$, $\text{-NR}^{21}\text{COR}^{12}$, $\text{-NR}^{21}\text{CO}_2\text{R}^{12}$, $\text{-NR}^{21}\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, $\text{-NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ y $\text{-S(O)}_{n_6}\text{R}^{15}$;

10 R^{21} y R^{22} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ y bencilo; o

R^{21} y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros químicamente factible, en el que uno de los átomos de carbono en el anillo está opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NR^{34} -;

15 R^{23} y R^{24} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o

R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un grupo C=O o ciclopropilo;

R^{27} es H, -OH o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{28} y R^{29} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$;

20 R^{30} y R^{31} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y $\text{-C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$; o

R^{30} y R^{31} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo =O , =S , un anillo ciclopropilo o =NR^{36} ;

R^{32} y R^{33} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{34} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$);

25 R^{35} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), -P(O)(OH)_2 , alilo, hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{-SO}_2\text{R}^{15}$ o $\text{-(CH}_2)_2\text{-N(R}^{12})\text{-SO}_2\text{-R}^{15}$;

R^{36} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), -NO_2 , -CN o OR^{12} ;

R^{37} es 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, -OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y halógeno;

30 r es 1 a 3; y

X^2 es -NR^{35} -, -O-, -S-, -S(O)- , -SO_2 -, -CH_2 -, -CF_2 - o -CR^{12} ;

X^3 es -NR^{34} , $\text{-N(CONR}^{13}\text{R}^{14})$ -, $\text{-N(CO}_2\text{R}^{13})$ -, $\text{-N(SO}_2\text{R}^{15})$ -, $\text{-N(COR}^{12})$ -, $\text{-N(SO}_2\text{NHR}^{13})$ -, -O-, -S-, -S(O)- , -SO_2 -, -CH_2 -, CF_2 - o $\text{-CR}^{12}\text{F}$ -;

n_3 es 1 a 5; y

35 n_5 es 1 a 3.

A continuación están los métodos generales y específicos para preparar compuestos que tienen la fórmula (A). Como se usan en la presente memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas se definen como sigue:

RBF es un matraz de fondo redondeado;

TA es temperatura ambiente;

40 Me es metilo;

Bu es butilo;

Ac es acetilo;

Et es etilo;

Ph es fenilo;

THF es tetrahidrofuran;

OAc es acetato;

5 (Boc)₂O es dicarbonato de di-terc-butilo;

(Boc) es terc-butoxi-carbonilo;

TLC es cromatografía de capa fina;

LAH es hidruro de litio-aluminio;

LDA es diisopropilamina de litio;

10 CDI es 1,1-carbonil-diimidazol;

HOBT es hidroxibenzotriazol;

DEC es hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida;

TFA es ácido trifluoroacético;

MTBE es t-butil-metil-éter;

15 DIEA o i-Pr₂EtN es diisopropiletil-amina;

Placa *Prep* es cromatografía de capa fina preparativa;

DMF dimetilformamida;

DMPU es 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona;

TEMPO es un radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi;

20 BuLi es butil-litio;

KHMDS es bis(trimetilsilil)amida de potasio; y

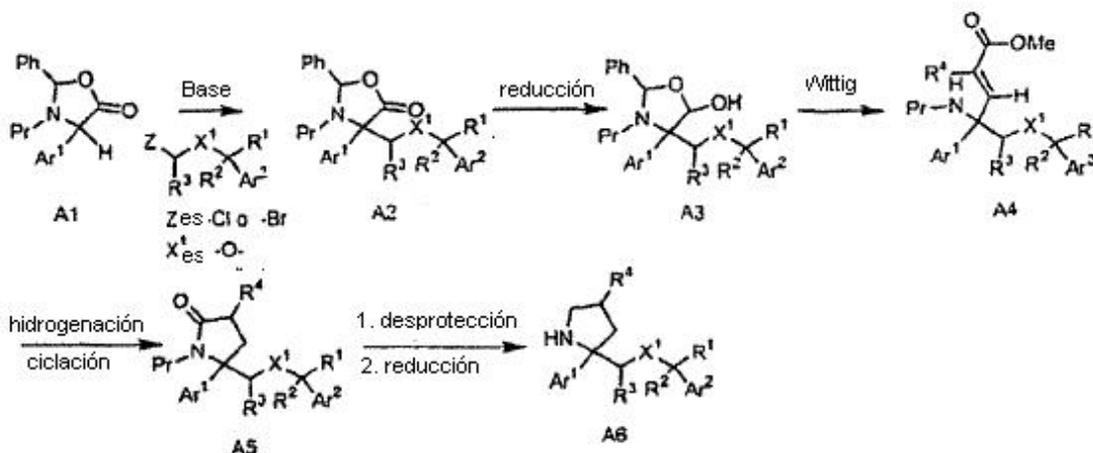
DBU es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

25 Los compuestos que tienen la fórmula (A) pueden ser preparados usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Son descritos a continuación procedimientos típicos aun que un experto en la técnica reconocerá que pueden ser aplicables otros procedimientos, y que el procedimiento puede ser adecuadamente modificado para preparar otros contextos dentro del alcance de la fórmula (A).

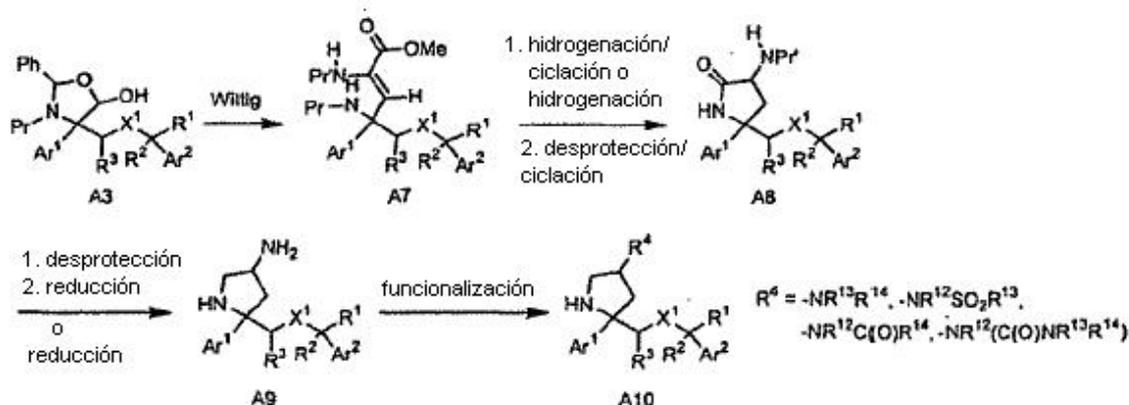
Métodos generales de preparación

30 Los compuestos que tienen la fórmula (A) pueden ser preparados de forma general a partir del correspondiente derivado de oxazolidinona protegido A1 como se muestra bajo las siguientes condiciones, en las que Ar¹ y Ar² son cada uno como se definieron con anterioridad; X¹ es -O-; R¹ a R³³, independientemente unos de otros son cada uno como se definieron en el sumario de la invención; y n² es 1.

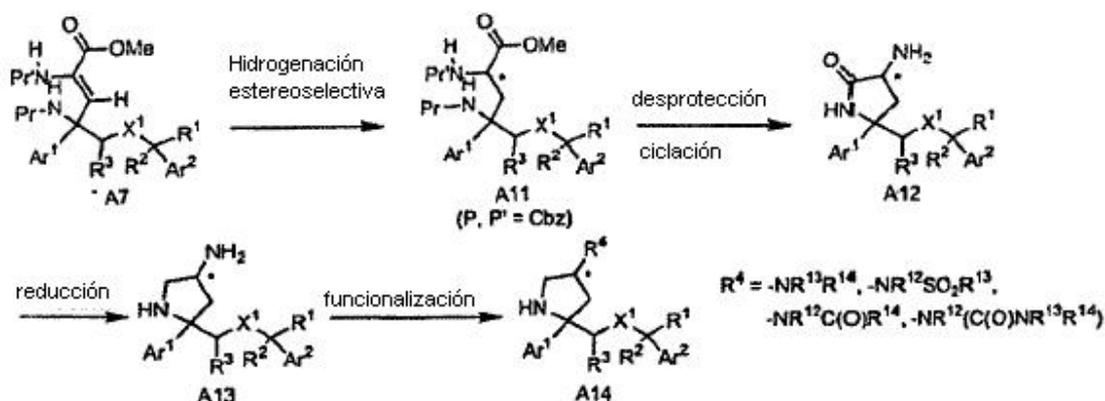
35 La alquilación estereoselectiva de una oxazolidinona A1 protegida proporciona la oxazolidinona A2 protegida. La reducción parcial con un agente reductor, como el LAH, proporciona el lactol A3. Una reacción de Wittig proporciona la correspondiente olefina A4. La hidrogenación de la olefina A4 y la ciclación proporciona la lactama A5. Si el grupo protector (Pr) en el átomo de nitrógeno es Cbz entonces se puede escindir bajo condiciones de hidrogenación. La desprotección del átomo de nitrógeno de la lactama A5 si es necesario, seguido de reducción de la lactama con agente reductores como LAH como LAH/AlCl₃, preferentemente LAH/AlCl₃ proporciona pirrolidinas A6 sustituidas.



Los compuestos que tienen la fórmula (A) en la que n_2 es uno y R^4 es $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, o $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ pueden ser preparados también mediante conversión de un lactol A3 en una olefina A7 a través de una reacción de Wittig usando un reactivo de Wittig de éster de glicina protegido con nitrógeno (NPr') en el que Pr' puede ser un grupo protector Boc o Cbz y Pr es preferentemente un grupo protector Cbz. Una hidrogenación catalizada con paladio y desprotección (sí Pr es un grupo Cbz) de la olefina A7, seguido de una ciclación espontánea, proporcionará la lactama A8. Cuando Pr no es Cbz o un grupo protector fácilmente escindido bajo condiciones estándar de hidrogenación, entonces la hidrogenación de la olefina A7 está seguida de desprotección de -NHPy y posterior ciclación para proporcionarla lactama A8. La desprotección del grupo N-Pr', si es necesario, seguido de la reducción de la lactama como agentes reductores como LAH o LAH/ AlCl_3 , preferentemente LAH/ AlCl_3 proporciona amino-pirrolidinas A9 que pueden ser adicionalmente funcionalizadas usando condiciones estándar para proporcionar pirrolidinas A10 sustituidas en N.

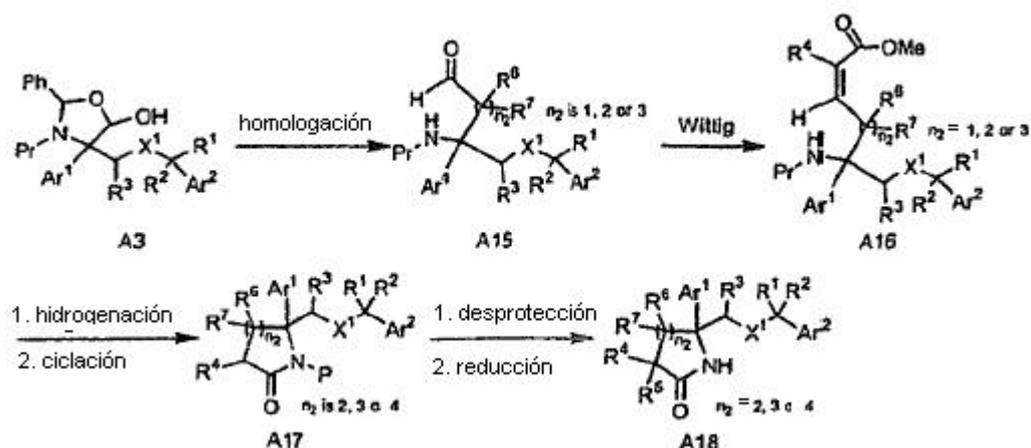


Los expertos en la técnica apreciarán que la hidrogenación estereoselectiva del enlace doble de la olefina A7 se puede realizar también usando un catalizador de hidrogenación quiral como un catalizador de rodio quiral que puede proporcionar el éster quiral A11. La desprotección del grupo protector (si Pr y Pr' son grupos Cbz) bajo condiciones estándar de hidrogenación seguida de una ciclación espontánea proporcionará la amino-lactama A12 quiral. La reducción de la amino-lactama A12 quiral con agentes reductores como LAH/ AlCl_3 , preferentemente LAH/ AlCl_3 proporciona amino-pirrolidinas A13 quirales que pueden ser adicionalmente funcionalizadas usando condiciones estándar para proporcionar pirrolidinas A14 sustituidas en N.



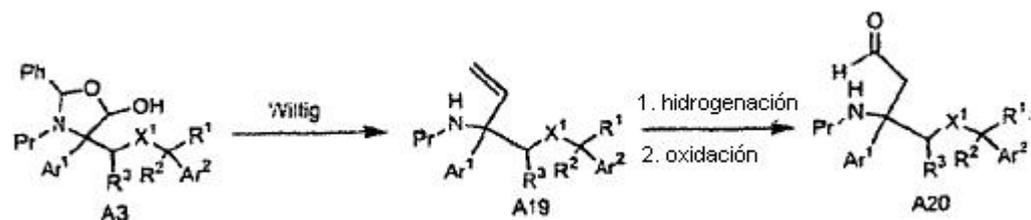
Los compuestos que tienen la fórmula (A), en la que n_2 es 2, 3 ó 4, pueden ser preparados mediante conversión de lactol A3 en derivados de carbono homologados A15 (n es 1, 2 ó 3) usando una química rutinaria conocida por los expertos en la técnica. Los reactivos particularmente útiles para esta homologación de cadenas carbonadas incluyen: química de Wittig usando bromuro de metoximetil-trifenilfosfonio o un reactivo análogo, bromuro de cianometil-trifenilfosfonio y protocolos de Horner-Emmons y una química aldólica. La hidrogenación y ciclación de lactama A17 de 6,7 y 8 miembros respectivamente, y la desprotección y reducción de las lactamas A18 reducidas y sustituidas de 6,7 y 8 miembros, son análogos a los procedimientos previamente descritos.

5



Otro método para preparar el aldehído A15 en el que R^6 y $R^7 = H$ incluye una homologación de Wittig del lactol A3 en derivado A19 de etileno, que tras una hidroboración, preferentemente con 9-BBN y una posterior oxidación proporciona el aldehído A20.

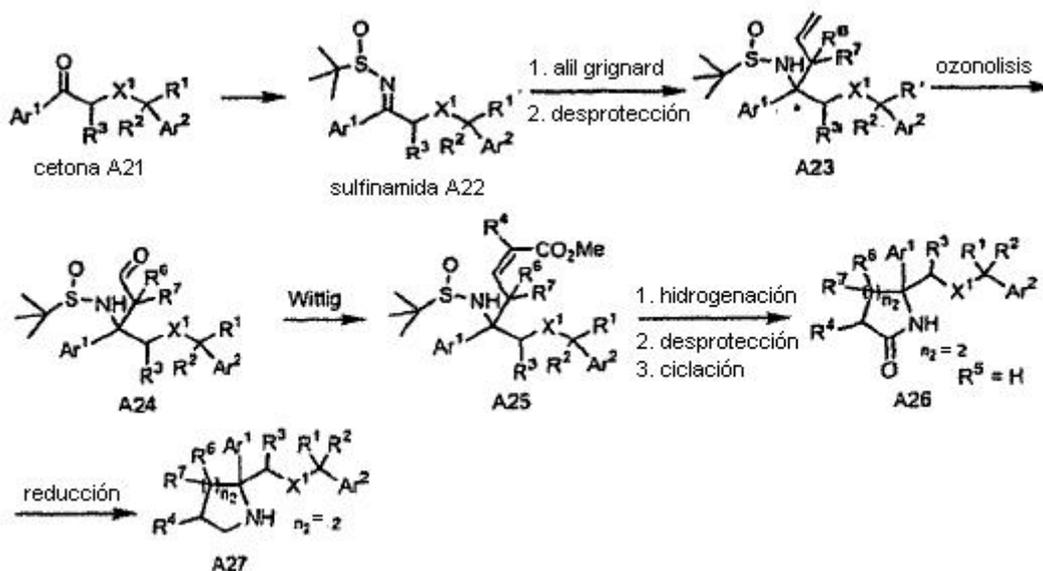
10



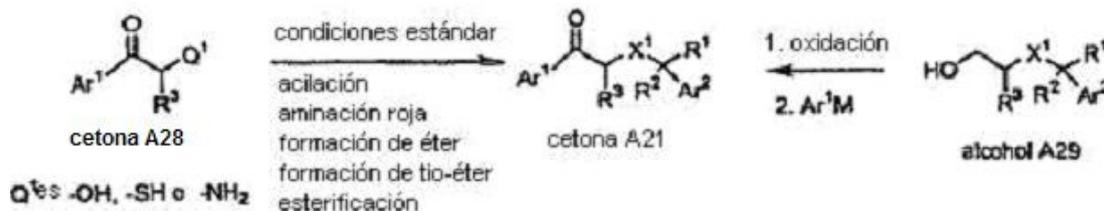
Alternativamente, los compuestos que tienen la fórmula (A) en la que n_2 es 2 y X^1 es -O- pueden ser preparados por medio de la transformación de la cetona A21 en la sulfonamida usando la sulfonamida apropiada (racémica o quiral) e isopropóxido de titanio, según el protocolo descrito por Cogan et al, Tetrahedron, 55,8883 (1999). La sulfonamida A22 es seguidamente tratada con un reactivo de grignard de alilo adecuado, seguido de ozonólisis para proporcionar el aldehído A24. Los expertos en la técnica reconocerán que la adición del reactivo de grignard de alilo proporcionará A23 en el que R^6 y $R^7 = H$, que puede ser adicionalmente modificado en la posición alílica para incorporar funcionalidades de la definición de R^6 y R^7 usando una química rutinaria como alquilación e hidroxilación. La química de Wittig en el aldehído A24, seguida de hidrogenación, desprotección y ciclación proporciona la lactama A26. Una reducción estándar de la lactama A26 proporciona las piridinas sustituidas A27, en las que n_2 es 2.

15

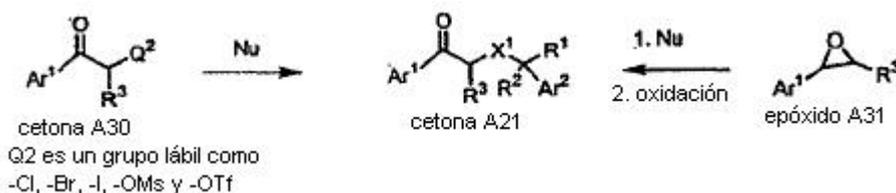
20



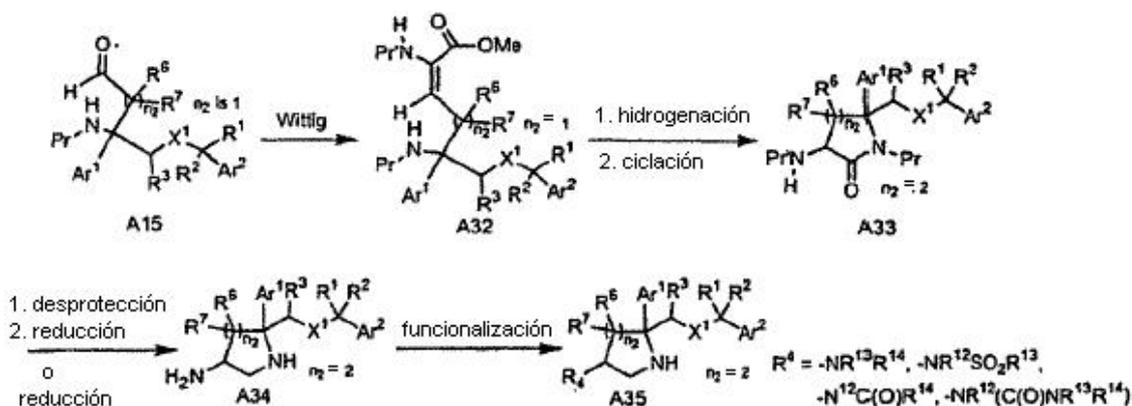
5 Cuando X^1 es como se definió anteriormente, la cetona A21 en la que X^1 es un grupo éter, tio o imino puede ser preparada usando diversos métodos diferentes que emplean materiales disponibles en el comercio. La cetona A28 puede ser sometida a acilación (Q^1 es $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ o $-\text{SH}$), aminación reductora (Q^1 es $-\text{NH}_2$), formación de éter (Q^1 es $-\text{OH}$) mediante métodos estándar de alquilación, formación de tio-éter (Q^1 es $-\text{SH}$) mediante métodos estándar de alquilación o esterificación (Q^1 es $-\text{OH}$ o $-\text{SH}$). Alternativamente, el correspondiente alcohol A29 puede ser oxidado a un aldehído y tratado con un reactivo organometálico de arilo o heteroarilo, seguido de una oxidación para proporcionar la cetona A21.



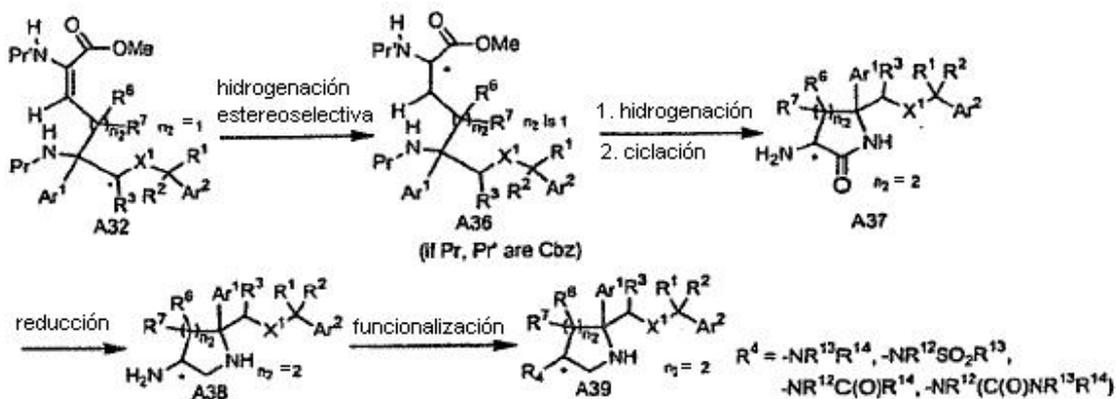
10 Otro método para preparar la cetona A21 incluye el desplazamiento nucleofílico de un grupo lábil como $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OMs}$ y $-\text{OTf}$, adyacente a la aril- o heteroaril-cetona, por ejemplo, véase el documento WO 01/44200 (2001), que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad. Consecuentemente, un epóxido de estireno o heteroarilo sustituido adecuado puede ser abierto con el nucleófilo apropiado para proporcionar el X^1 deseado:



15 Los compuestos que tienen la fórmula (A) en la que n_2 es 2 y R^4 o R^5 es $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ o $-\text{NR}^{12}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14})$ pueden ser preparados también a partir del aldehído A15 usando la química descrita con anterioridad para los compuestos de pirrolidina ($n_2 = 1$).

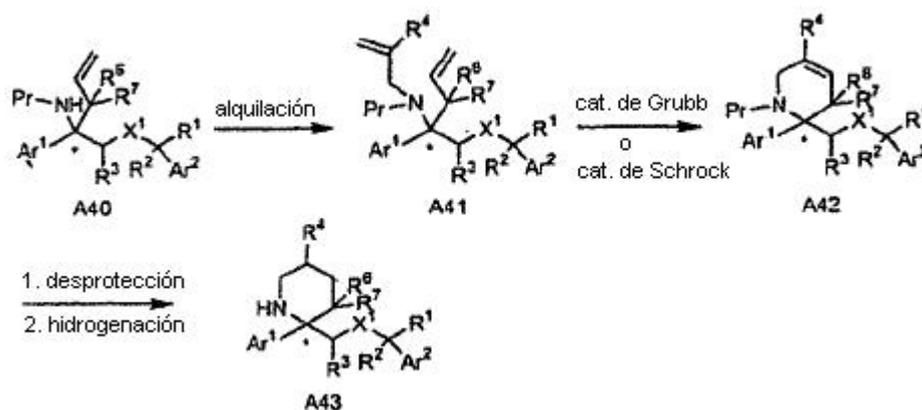


Los expertos en la técnica apreciarán que la hidrogenación estereoselectiva del enlace doble de la olefina A32 se puede realizar también usando un catalizador de hidrogenación quiral como un catalizador de rodio quiral que puede proporcionar el éster quiral A36. El éster quiral A36 puede ser convertido en compuestos A39 de amino-piperidina funcionalizados quirales usando la química descrita con anterioridad para los compuestos de amino-pirrolidina funcionalizados quirales ($n_2=1$).

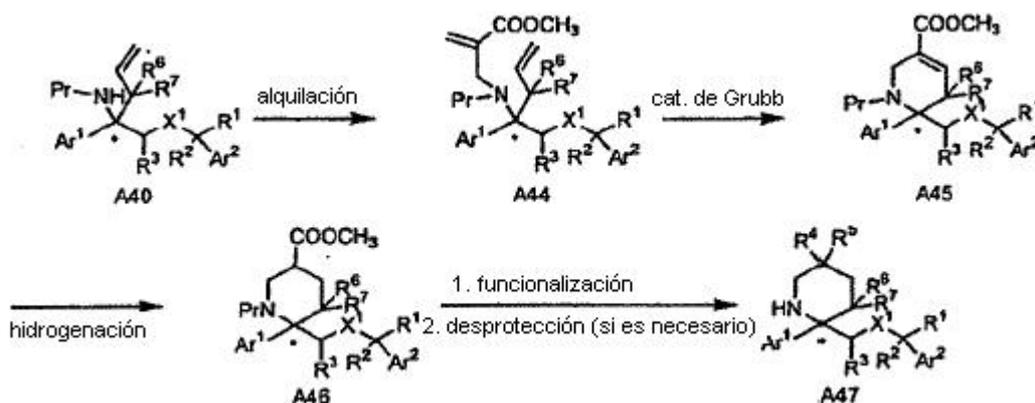


Los expertos en la técnica apreciarán que la homologación del aldehído A15 seguido de posteriores operaciones sintéticas como se describió anteriormente dará lugar a las lactamas reducidas cíclicas en las que n_2 es 3 ó 4.

10 Otro método para prepara compuestos que tienen la fórmula (A) en la que n_2 es 2 y X^1 es -O-, incluye la alquilación del derivado A40 de amina con un haluro alílico sustituido adecuado, preferentemente un bromuro alílico 2-sustituido en la bis-olefina A41. El tratamiento de la bis-olefina A41 con un catalizador de Grubb o Schrock usando condiciones de metatesis de olefinas estándar proporciona el derivado A42 de piperidina insaturado. La desprotección del nitrógeno y una hidrogenación proporciona lactamas reducidas cíclicas de seis miembros o piperidinas A43 sustituidas. Si el grupo protector (Pr) en el átomo de nitrógeno es Cbz, entonces se puede escindir bajo condiciones de hidrogenación. Los expertos en la técnica apreciarán que la alquilación de la amina A40 con un haluro de alquilo sustituido apropiado de 4 a 5 átomos de carbono de longitud que contiene una olefina terminas, seguido de posteriores operaciones sintéticas como se describió anteriormente, dará lugar a las lactama reducidas cíclicas sustituidas, en las que n_2 es 3 ó 4.



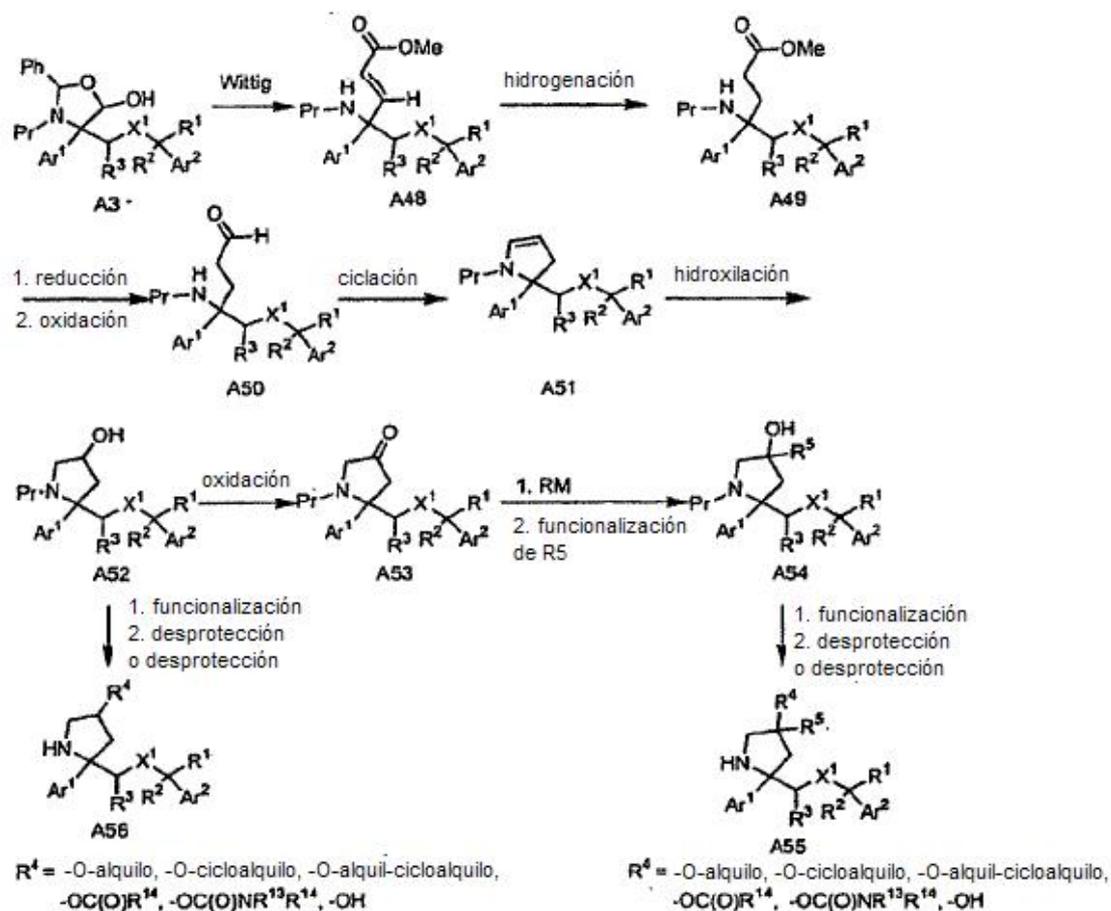
5 Cuando $R^4 = \text{COOCH}_3$, la química anteriormente descrita proporciona A46 en el que el grupo éster puede ser adicionalmente transformado en otros grupos funcionales como amido ($R^4 = \text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$) y alcohol ($R^4 = \text{CH}_2\text{OH}$) usando una química estándar. Además, la piperidina A46 puede ser adicionalmente funcionalizada usando una química como una alquilación seguida de desprotección del átomo de nitrógeno, si es necesario, para proporcionar piperidinas A47.



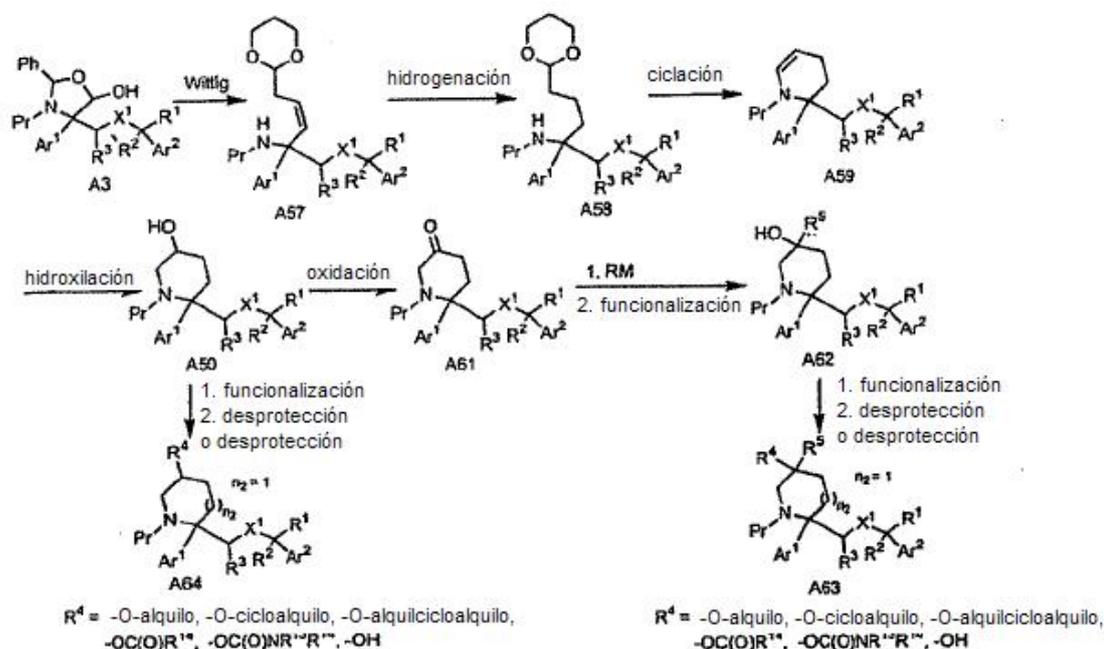
10 Otro método para preparar compuestos que tienen la fórmula (A), en la que n_2 es 1, X^1 es $-\text{O}-$ y R^4 es $-\text{OH}$, $-\text{O}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{O}-$ (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$), $-\text{O}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$), $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ o $-\text{OCONR}^{13}\text{R}^{14}$, a partir del lactol A3 incluye una química de Wittig para proporcionar el correspondiente olefino-éster A48. La hidrogenación del olefino-éster A48, seguida de reducción al alcohol usando agentes reductores de hidruros metálicos, preferentemente LiBH_4 y la posterior oxidación, como Swern o blanqueo, proporciona el aldehído A50. La ciclación del aldehído A50 proporciona la enamida A51 tras una hidroxilación, usando preferentemente un borano para proporcionar el alcohol A52. El alcohol A52 puede ser oxidado bajo condiciones estándar de oxidación como una oxidación de Swern para proporcionar la cetona A53. Un tratamiento de la cetona con un reactivo organometálico adecuado proporciona el alcohol terciario A54. Para los casos en el que el sustituyente R^5 deseado no pueda ser incorporado directamente con un reactivo organometálico, puede ser necesaria una funcionalización adicional en la posición R^5 . El grupo hidroxilo del alcohol A54n puede ser adicionalmente funcionalizado usando una química estándar seguida de una desprotección para proporcionar pirrolidinas A55 disustituidas. Alternativamente, la modificación adicional del alcohol secundario A52 bajo condiciones estándar y la desprotección del átomo de nitrógeno proporciona las pirrolidinas A56 mono sustituidas.

15

20

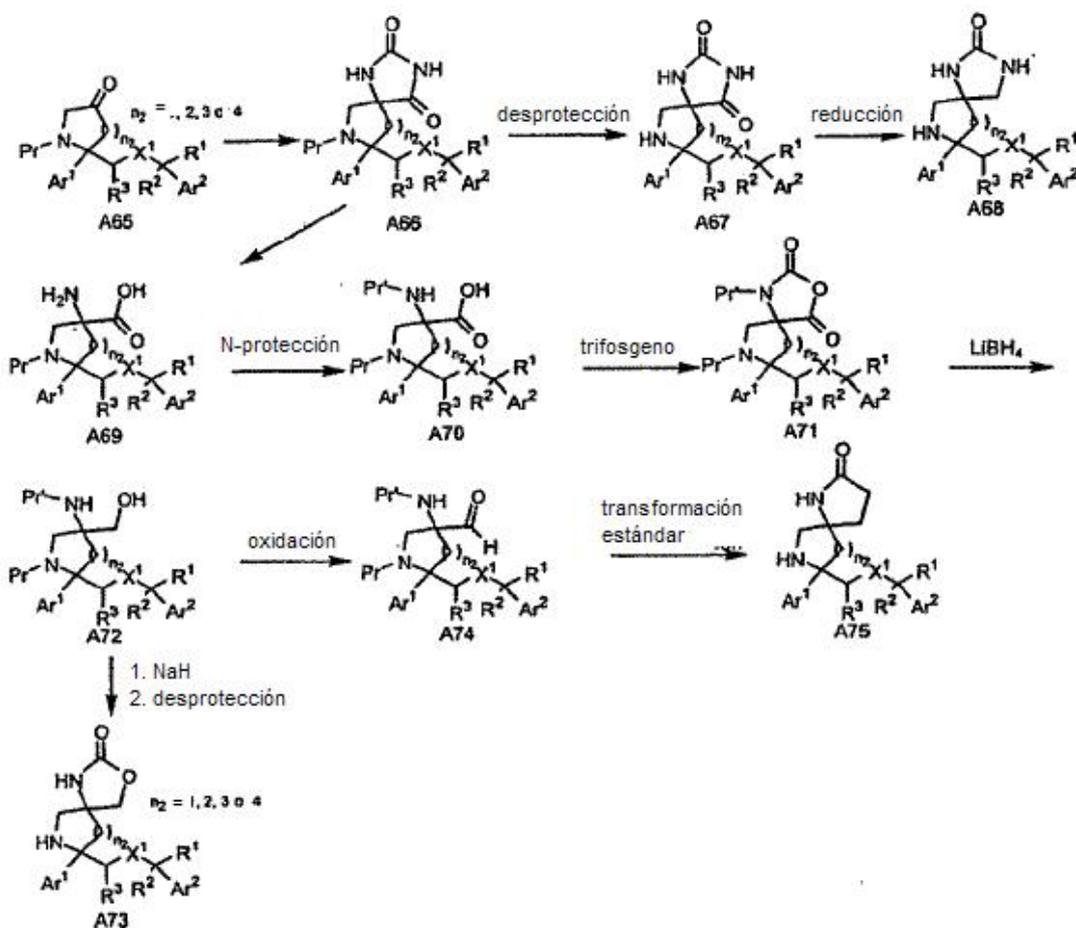


5 Los compuestos que tienen la fórmula (A) en la que n_2 es 2, X^1 es -O- y R^4 es -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -O-(cicloalquilo C₃-C₈), -O-(alquilo C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈), -OC(O)R¹⁴ o -OC(O)NR¹³R¹⁴, pueden ser preparados a partir del lactol A3. Una química de Wittig seguida de una hidrogenación y ciclación en condiciones débilmente ácidas, como con ácido p-toluenosulfónico, proporciona la enamida A59. Usando las operaciones sintéticas anteriormente descritas a partir de la enamida A51 la enamida A59 para lugar a las piperidinas A63 disustituidas y piperidinas A64 monosustituidas.



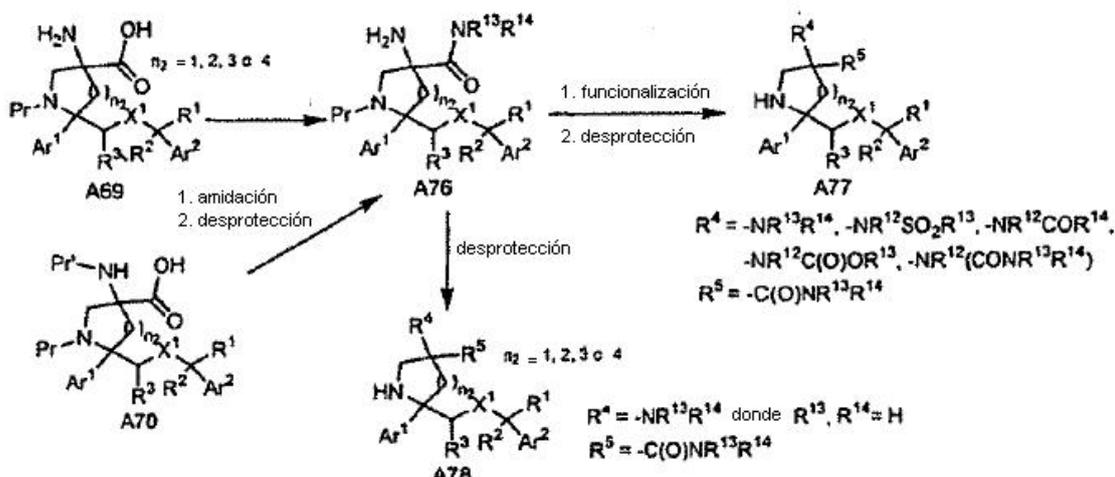
Los expertos en la técnica apreciarán que la homologación del lactol A3 al aldehído A15 en el que n_2 es 2 ó 3 seguido de posteriores operaciones sintéticas como se describió anteriormente dará lugar a las aminas A64 cíclicas monosustituidas o las aminas A63 cíclicas disustituidas en las que n_2 es 2 ó 3.

- 5 Los compuestos que tienen la formula (A) en la que n_2 es 1, 2, 3 ó 4, X^1 es -O- y R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un anillo de 5 miembros químicamente factible, pueden ser preparados a partir de las correspondiente cetonas. La cetona A65 es transformada en la correspondiente hidantoína A66 mediante calentamiento KCN/carbonato de amonio en una mezcla de etanol/agua o usando condiciones estándar alternativas conocidas por los expertos en la técnica. La amina es desprotegida para proporcionar la hidantoína A67 que puede ser convertida en los correspondiente análogos de urea A68 mediante reducción preferentemente con LAH/ $AlCl_3$. Alternativamente, la hidantoína A66 puede ser escindida en el aminoácido A69 usando el protocolo descrito por Kubik, S.; Meissner, R. S.; Rebek, J. Tetrahedron Lett. 35,6635 (1994). La protección estándar del aminoácido A69 como un derivado de carbamato (Pr') está seguida de una activación del ácido carboxílico. Un tratamiento con fosgeno o un equivalente de fosgeno, preferentemente trifosgeno, es uno de estos métodos para la activación ácida. La reducción de NBoc-UNCA A71 con agentes reductores, preferentemente por hidruro de litio, proporciona el alcohol A72 que puede ser convertido en compuestos cíclicos de cinco miembros como el carbamato A73 mediante ciclación intramolecular (sí Pr' es un grupo protector de carbamato como Boc) usando una base, preferentemente NaH, seguido de una desprotección. Alternativamente, el alcohol A72 puede ser oxidado a NBoc-aldehído A74 mediante condiciones de oxidación estándar como oxidación de Swern y usando la química rutinaria conocida por los expertos en la técnica. El NBoc-aldehído A74 puede ser convertido en análogos cíclicos como la gamma-lactama A75.
- 10
- 15
- 20



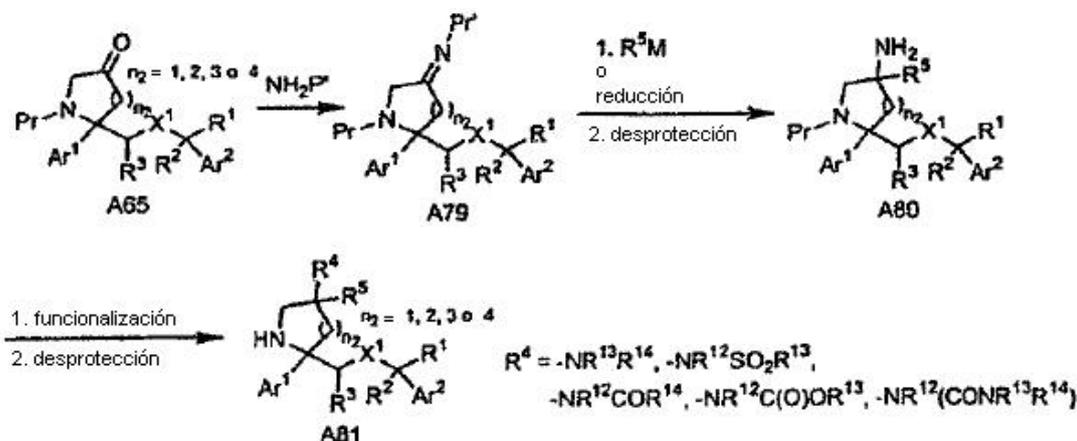
Los compuestos que tiene la formula (A) en la que n_2 es 1, 2, 3 ó 4, X^1 es -O- y R^4 es $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, o $-\text{NR}^{12}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14})$ y R^5 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ pueden ser preparados mediante una amidación del aminoácido A69 para proporcionar la amino-amida A76 seguido de una funcionalización del grupo amino y una desprotección para proporcionar análogos disustituidos A77. Alternativamente, el NBoc-aminoácido A70 se puede hacer reaccionar con una amina seguido de una desprotección N-Pr' para proporcionar la amino-amida A76. La amino-amida A76 puede ser desprotegida también para proporcionar análogas A78 en los que R^4 es $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ y R^{13} y $R^{14} = \text{H}$.

5

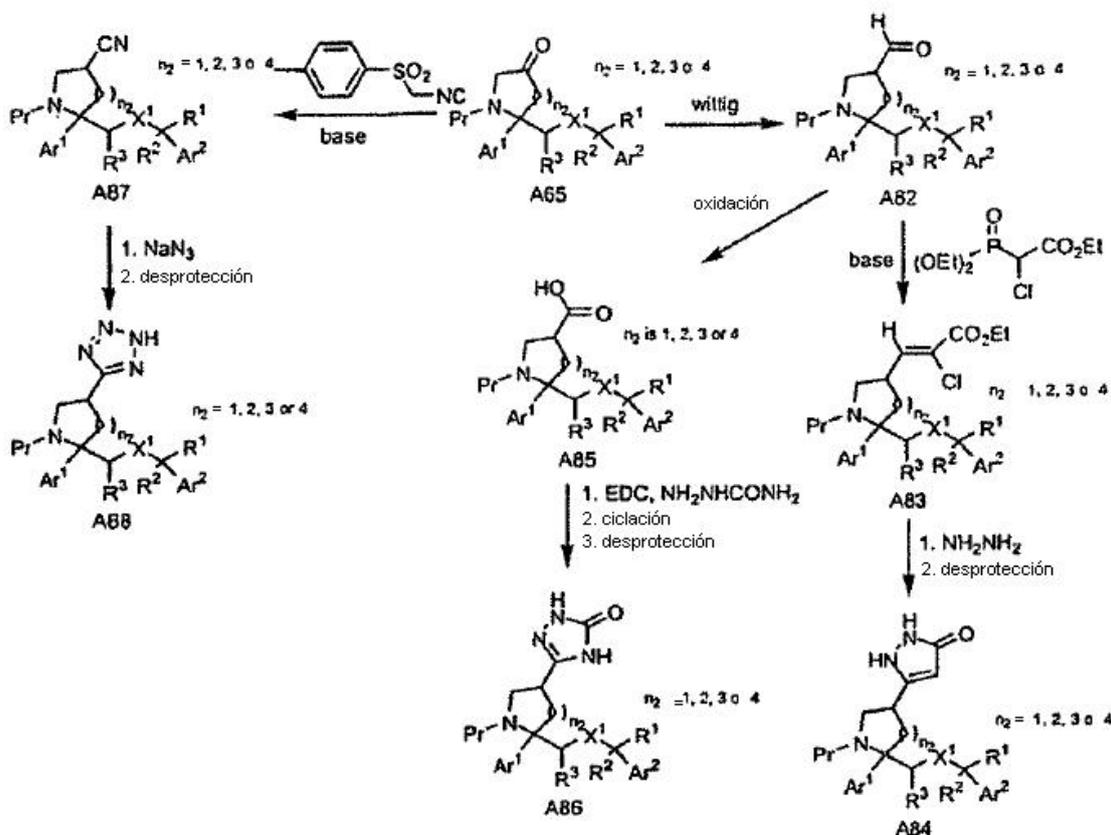


10 Otro método para preparar compuestos que tienen la fórmula (A) en la que n_2 es 1, 2, 3 ó 4, X^1 es -O- y R^4 es $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ o $-\text{NR}^{12}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14})$, incluye un tratamiento con cetona a A65 con una amina protegida bajo condiciones apropiadas para proporcionar la imina A79. La adición nucleofílica de reactivos organometálicos compatibles como un reactivo de grignard o una reducción (si $R^5 = \text{H}$) de la imina A79

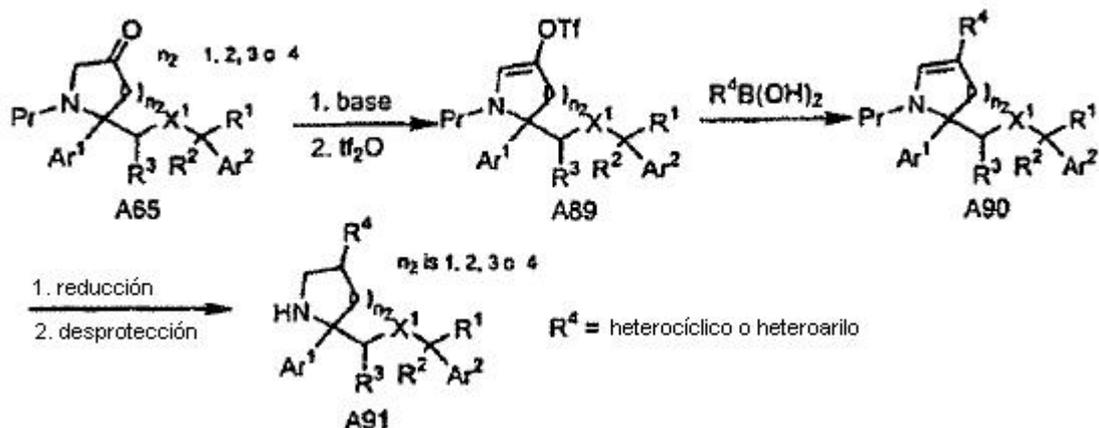
seguida de una desprotección del átomo de nitrógeno (N-Pr') proporciona la amina A80. La funcionalización de la amina A80 bajo condiciones estándar y desprotección del átomo de nitrógeno proporciona las pirrolidinas A81 sustituidas.



- 5 Los compuestos que tiene la fórmula (A) en la que n_2 es 1, 2, 3 ó 4, X^1 es -O-, R^5 es H y R^4 es un grupo heterocíclico o heteroarilo pueden ser preparados mediante la conversión de la cetona A65 en el nitrilo A87, el aldehído A82 y un ácido carboxílico A85 a través de un aldehído A82 usando las condiciones de oxidación estándar. Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de ciano, aldehído y ácidos carboxílicos pueden proporcionar la funcionalidad heterocíclica o heteroarilo apropiado usando una química estándar.

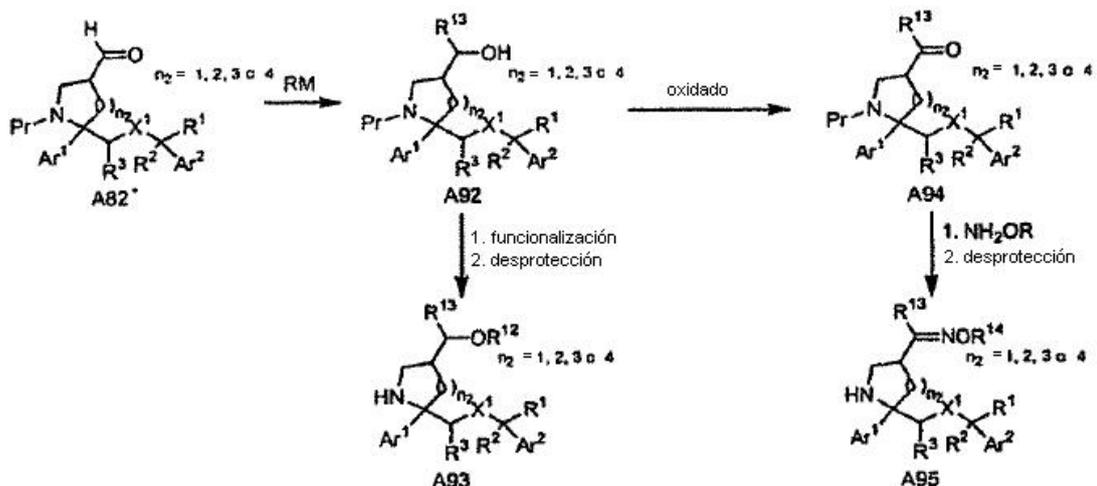


- 10 Otro método para preparar los compuestos que tienen la fórmula (A) en la que n_2 es 1, 2, 3 ó 4, X^1 es -O-, R^5 es H y R^4 es un grupo heterocíclico o heteroarilo incluye la conversión de la cetona A65 en un triflato de vinilo A89 usando una base como LDA y anhídrido triflico como un electrófilo. El triflato A89 podría ser acoplado con reactivo organometálicos adecuados, por preferentemente ácido borónico, para proporcionar el compuesto A90 insaturado heterocíclico o heteroarilo. La reducción del enlace doble seguida de la desprotección de la amina (sí es necesario) proporciona las aminas A91 cíclicas sustituidas heterocíclicas o de heteroarilo.
- 15



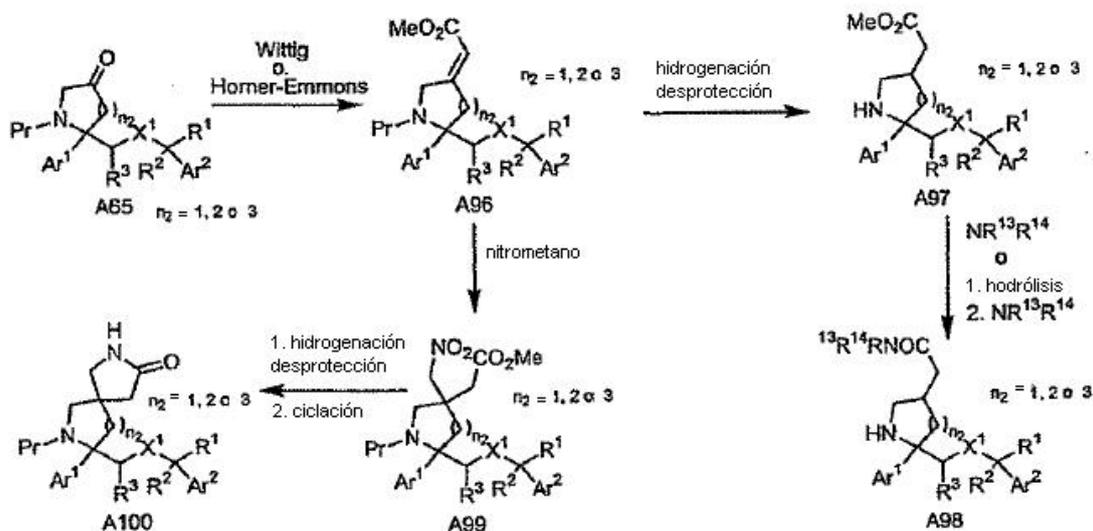
Los compuestos de fórmula (A) en la que n_2 es 1, 2, 3 ó 4, X^1 es -O- y R^4 es $-\text{C}(\text{OR}^{12})(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, en el que R^{14} es H o $-\text{C}(=\text{NOR}^{14})(\text{R}^{13})$ pueden ser preparados mediante la conversión de un aldehído A82 en un alcohol A92 mediante la adición de un reactivo organometálico. El alcohol A92 puede ser transformado en análogos como A93 o puede ser oxidado a una cetona A94 que puede proporcionar análogos como la oxima A95 usando las condiciones estándar.

5



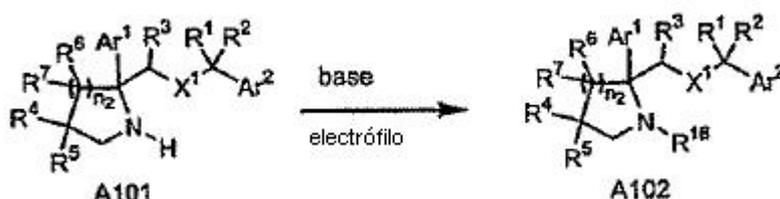
Los compuestos que tiene la fórmula (A) en la que n_2 es 1, 2, 3 ó 4, X^1 es -O-, R^5 es H y R^4 es $-\text{C}(\text{R}^{28}\text{R}^{29})\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, en el que R^{28} y R^{29} = H o metilo, pueden ser preparados mediante la conversión de la cetona A65 en el éster insaturado A96 usando una química de Wittig. La hidrogenación del enlace doble y la desprotección del grupo protector, si es necesario, proporciona el éster A97. La conversión del éster en amidas A98 se puede realizar a través de un tratamiento con aminas o transformación ene ácido y posterior acoplamiento con aminas usando métodos estándar. Además, el éster insaturado A96 puede proporcionar también compuestos en los que R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cíclico de cinco miembros como la lactama A100.

10



5 Los expertos en la técnica apreciarán que la funcionalización del átomo de nitrógeno del anillo cíclico formado por R^4 y R^5 cuando R^4 y R^5 conjuntamente al átomo de carbono al que están unidos forman anillos cíclicos como la hidantoína A67, la urea A68 y la lactama A100, se puede realizar en un punto apropiado en el síntesis mediante una desprotonación con una base adecuada y reacción del electrófilo necesario para proporcionar los sustituyentes reunidos para R^{35} . Los expertos en la técnica apreciarán que un haluro de alquilo sustituido proporcionará el correspondiente grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido y el tratamiento con pirofosfato de tetrabencilo, subido de hidrogenación, servirá para proporcionar $\text{R}^{35} = -\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

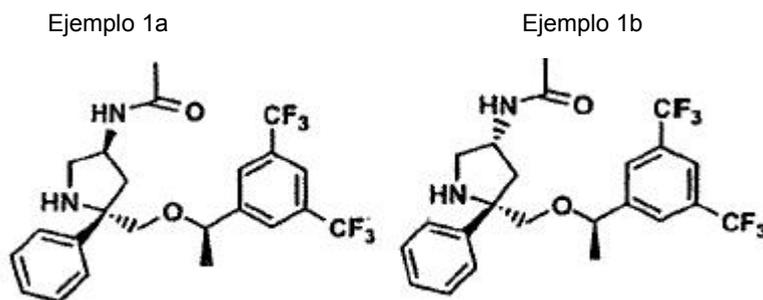
10 La funcionalización de átomo de nitrógeno de la lactama reducida se puede realizar en un punto apropiado en la síntesis mediante desprotonación con una base adecuada y reacción del electrófilo necesario para proporcionar los sustituyentes definidos para R^{18} . Los expertos en la técnica apreciarán que un haluro de alquilo sustituido proporcionará el correspondiente grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido y un tratamiento con pirofosfato de tetrabencilo, seguido de hidrogenación, servirá para proporcionar $\text{R}^{18} = -\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.



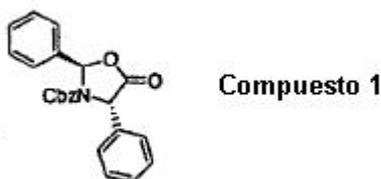
15 Los expertos en la técnica reconocerán que pueden ser necesarias ciertas etapas adicionales de protección y desprotección para acomodar los diferentes grupos funcionales. Consecuentemente, el orden de las operaciones sintéticas puede ser diferente con el fin de mantener la compatibilidad de los grupos funcionales con las etapas funcionales en la síntesis.

Métodos Específicos de Preparación - Ejemplos

20 Los ejemplos de compuestos de la invención se muestran en los siguientes Ejemplos 1-25, 27-33, 36-42, 47-53, 55, 60-64, 66, 67, 69, 70, 76, 77, 90-96, 98-101, 105 y 109. Los compuestos mostrados en los Ejemplos 26, 34, 35, 43-46, 54, 56-59, 65, 68, 71-75, 78-89, 97, 102-104, 106-108 y 110-113 se sitúan fuera del alcance del presente conjunto de reivindicaciones.

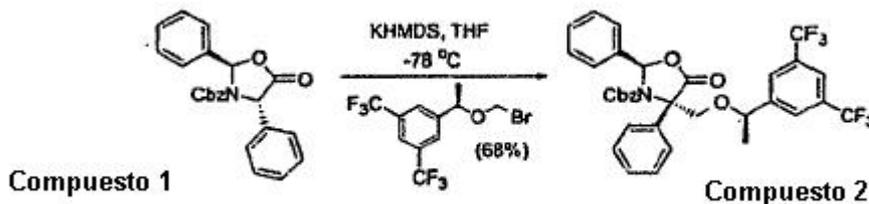


Etapa 1:



- 5 El compuesto 1 se preparó usando un procedimiento sintético descrito por M. J. O'Donnell, Z. Fang, X. Ma and J. C. Huffman, J. Am. Chem. Soc., 1997,46, 617.

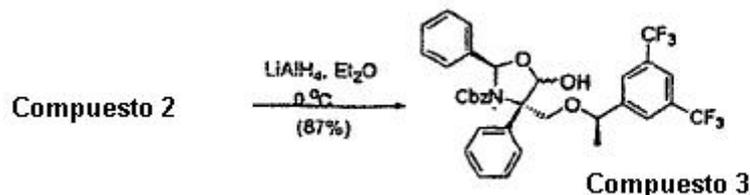
Etapa 2:



- 10 A una solución purgada con nitrógeno Compuesto 1 de oxazolidinona (10,0 g, 0,027 moles, 1 eq.) en THF (500 ml) a -78°C, se añadió una solución de KHMDS (0,5 M en tolueno, 64 ml, 0,032 moles, 1,18 eq). Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, se hizo pasar una cánula una solución de bromometil-éter (11,3 g, 0,032 moles, 1,18 eq) en THF (100 ml) a -78°C a la mezcla de reacción. La solución se agitó a 78°C durante 1 h antes de ser inactivada con una solución saturada de NH₄Cl a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se añadieron agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se filtraron y los disolventes en el filtrado se separaron mediante vacío. Una purificación usando cromatografía de columna (hexano-tolueno, 1:1 (v/v)) proporcionó el Compuesto 2 (11,7 g, 68%) en forma de un aceite incoloro.
- 15

Electropulverización MS [M+1]⁺ 644,1.

Etapa 3:

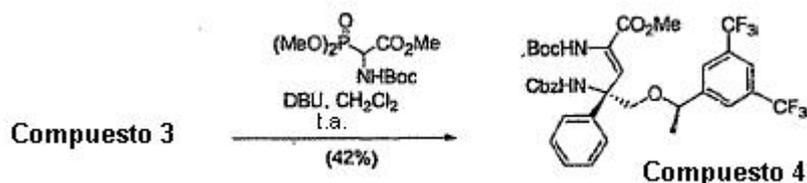


- 20 A una solución de Compuesto 2 de lactona (35,2 g, 0,055 moles, 1 eq) en Et₂O a 0°C, se añadió una solución 1M solución de LAH (17,8 ml, 0,018 moles, 0,32 eq.) en Et₂O. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de ser inactivada con solución saturada de NH₄Cl. Se añadió agua y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (300 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Los disolventes en el filtrado se separaron a vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en HOAc (240 ml) a TA y se añadió agua (60 ml). Después de haber agitado a TA durante 1 h el sólido blanco se filtró, se lavó con agua y secó bajo alto vacío. Una recrystalización [hexano-tolueno] proporcionó el Compuesto 3 (23 g) en forma de un polvo blanco. Todos los filtrado se combinaron y los disolvente el procedimiento
- 25

anterior [HOAc-H₂O, seguido de recristalización] se repitió para proporcionar otra tanda de Compuesto 3 de lactol (3 g). Los disolventes en el filtrado se separaron a vacío y el aceite resultante se sometió a cromatografía de columna [hexano-EtOAc, 6:1 (v/v)] para proporcionar una tercera tanda (4 g). El rendimiento combinado para el Compuesto 3 fue de 30 g, 87%.

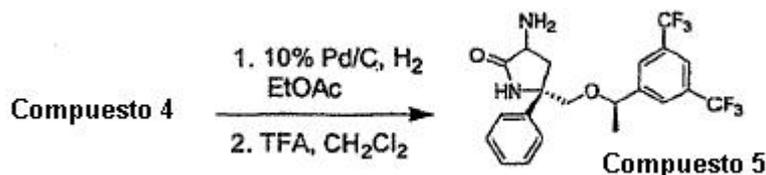
5 Electropulverización MS [M+1]⁺ 646,2.

Etapa 4:



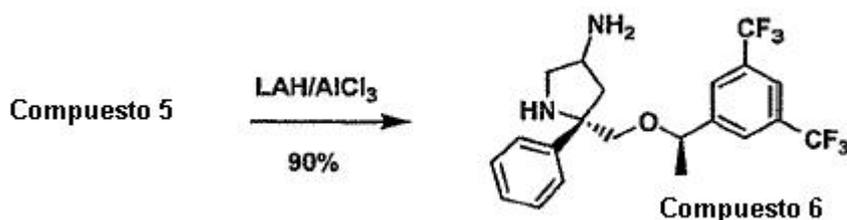
10 A una solución de Compuesto 3 (0,98 g, 1,52 mmol, 1 eq.) y éster trimetilico de NBoc-O-fosfonoglicina (1,26 g, 3,80 mmol, 2,5 eq.) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 23°C, se añadió gota a gota DBU (0,57 ml, 3,80 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a 23°C durante 4 h antes de que fuera inactivada con solución saturada de NH₄Cl. Se añadió Et₂O y las capas se separan. La capa acuosa separada se extrajo con Et₂O (250 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se filtraron. La separación de los disolventes a vacío seguida de purificación cromatográfica [hexano: éter, 3:1 (v/v)] proporcionó el Compuesto 4 (587 mg, 52%) en forma de una espuma blanca. Electropulverización MS [M+1]⁺ 745,1.

15 Etapa 5:



20 Una solución de Compuesto 4 (1,4 g, 1,88 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (30 ml) fue barrida con N₂. Después de la adición de paladio sobre carbono (10%, 2 g) se unió un balón de H₂ al matraz de la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 23°C bajo atmósfera de H₂ y seguidamente se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (45 ml), se enfrió a 0°C y seguidamente se trató con una solución de TFA (4,5 ml, 0,059 mmol, 30,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y seguidamente a 23°C durante otras 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto 5 (0,8 g, 95%).

Etapa 6:



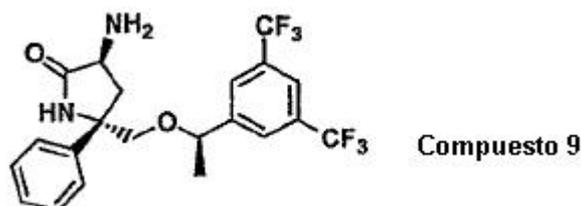
25 En un RBF de 25 ml secado en llama se colocó AlCl₃ (0,089 g, 0,67 mmol, 1,5 eq.). El matraz de la reacción se enfrió a 0°C y se añadió cuidadosamente una solución 1 M de LAH en Et₂O (2 ml, 1,98 mmol, 4,5 eq.). La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución de Compuesto 5 (0,2 g, 0,44 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h y seguidamente se calentó lentamente a 23°C y se agitó durante 18 h. Seguidamente la reacción se enfrió a 0°C y se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de tartrato de sodio-potasio. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (200 ml) y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La capa acuosa de extrajo con EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Compuesto 6 (180 mg, 95%). Electropulverización MS [M+1]⁺ 433,1.

35 Etapa 7:

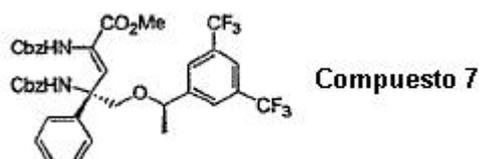
A una solución de Compuesto 6 (0,21 g, 0,486 mol, 1,0 eq.) en MeOH (3 ml) a 0°C se añadió 2-trifluorometil-N, N-diacetilnilina (0,131 g, 0,535 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y seguidamente se calentó a

- 23°C y se agitó durante 18 h. Seguidamente la mezcla de reacción se concentró y se purificó usando un dispositivo Gilson con agua/CH₃CN para proporcionar una mezcla de dos compuestos (0,16 g). La purificación de la mezcla mediante HPLC usando una columna ChiralPak (98:2, hexano:IPA) proporcionó el Ejemplo 1a del isómero menos polar (0,050 g, 22%), Electropulverización MS [M+1]⁺ 475,1 y el Ejemplo 1b del isómero más polar (0,015 g, 7%), Electropulverización MS [M+1]⁺ 475,1.

Preparación del compuesto 9:

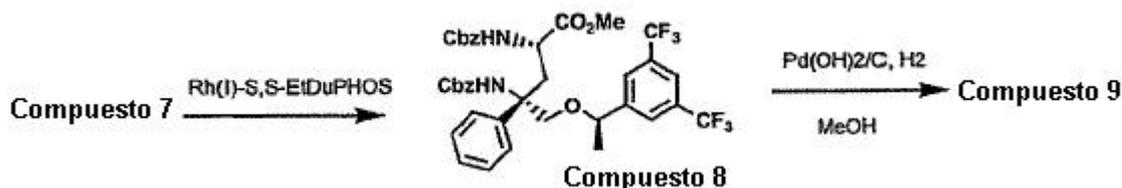


Etapa 1



- 10 Se preparó el Compuesto 7 usando un procedimiento similar al del Compuesto 4, usando Compuesto 3 y PO(PEt)₂CH(NHCbz)CO₂Me en lugar de PO(OMe)₂CH(NHBoc)CO₂Me. Electropulverización MS [M+1]⁺ 745,1.

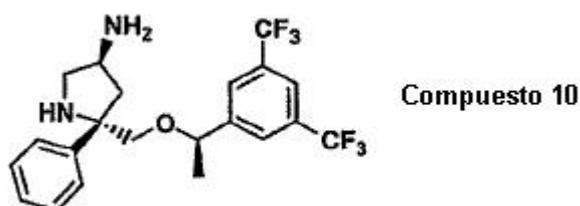
Etapa 2:



- 15 Se recogió Compuesto 7 (3,0 g, 4,03 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (30 ml) en una botella de reacción de Parr. La botella de reacción se desgasificó usando N₂ durante 15 minutos. Se añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-Bis-((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno (ciclooctadieno)-rodio (I) (0,12 g, 0,16 mmol, 0,04 eq.) a la mezcla de reacción en un recinto de manipulación con guantes y se agitó bajo H₂ a 4,14 bares durante 96 h. La mezcla de reacción se transfirió a un RBF de 200 ml. Se añadió 20% de Pd(OH)₂/C (1 g) a la mezcla de reacción, se agitó bajo H₂ a 23°C durante 148 h. La reacción se verificó por TLC 9/1 de EtOAc/CH₃OH. Una vez que la reacción se completó se filtró a través de celite y se concentró. La purificación se llevó a cabo usando un cartucho de sílice 9:1 de EtOAc/MeOH (NH₃) para proporcionar el Compuesto 9 (1,3 g, 72%).

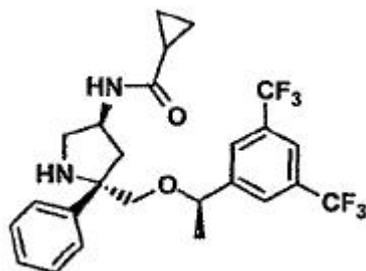
Electropulverización MS [M+1]⁺ 447,1.

Preparación de Compuesto 10:



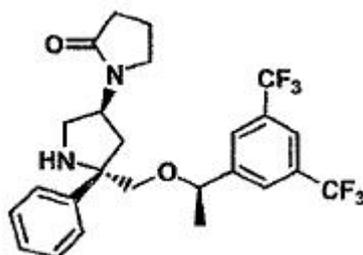
- 25 El Compuesto 10 se preparó usando un procedimiento similar al del Compuesto 6, usando Compuesto 96 en lugar de Compuesto 5.

Ejemplo 2

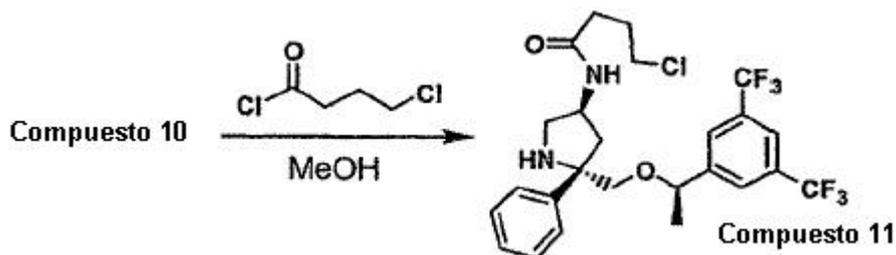


5 A una solución de Compuesto 10 (0,05 g, 0,116 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2 ml) a -78°C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (12 μl , 0,127 mol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a -78°C durante 5 minutos, seguidamente se calentó a 23°C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró seguidamente y se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La Purificación de la mezcla resultante en un dispositivo Biotage con 5% de MeOH/EtOAc proporcionó el Ejemplo 2 (0,04 g, 69%). Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 501.

Ejemplo 3



10 Etapa 1:

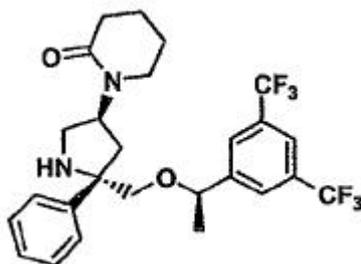


15 A una solución de Compuesto 10 (0,05 g, 0,116 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2 ml) a -78°C se añadió cloruro de 4-clorobutirilo (14 μl , 0,127 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a -78°C durante 5 minutos, seguidamente se calentó a 23°C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró seguidamente se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto 11 en bruto, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 2:

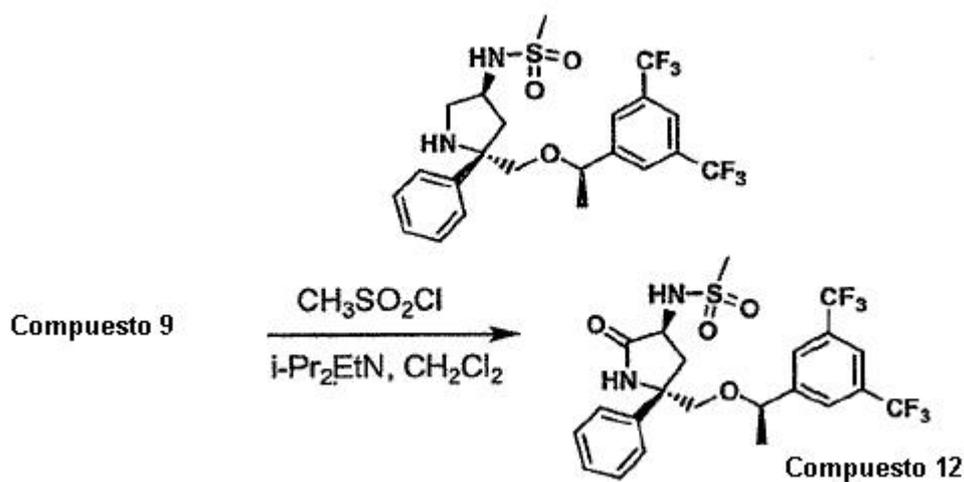
20 A una solución de Compuesto 11 en bruto en THF seco (2 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,014 g, 0,347 mmol, 3 eq.) a 0°C y se agitó durante 5 minutos y seguidamente se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó cuidadosamente con agua (3 ml). La mezcla se vertió EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se secó Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Una purificación de la mezcla resultante sobre un dispositivo Biotage con 5% de MeOH/EtOAc proporcionó el Ejemplo 3 (0,20 g, 34%). Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 501,1.

Ejemplo 4



Se preparó el Ejemplo 4 (rendimiento global de 53%) a partir de Compuesto 10 de una manera similar a la usada para preparar el Ejemplo 3, pero usando cloruro de 5-clorovalerilo en lugar de cloruro de 4-clorobutirilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 515,1.

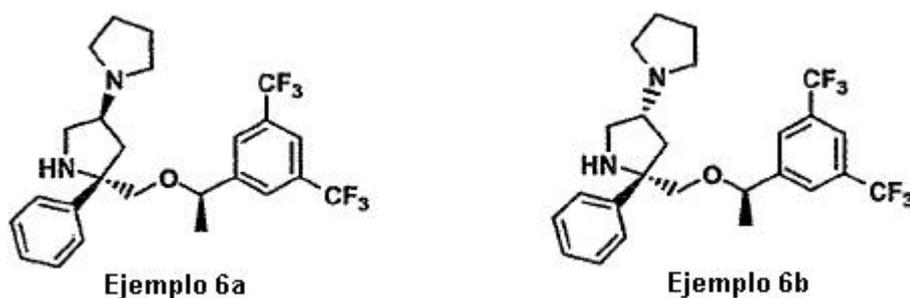
5 Ejemplo 5



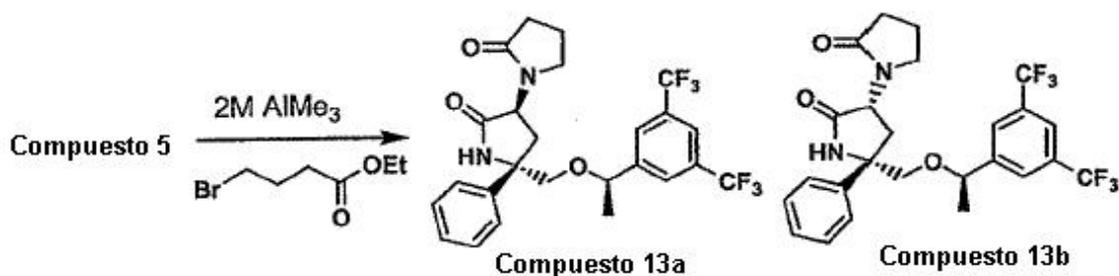
A una solución de Compuesto 9 (0,13 g, 0,29 mmol, 1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0°C se añadió DIEA (0,11 ml, 0,61 mmol, 2,1 eq.) y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (34 μl , 0,435 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguidamente se vertió en EtOAc (150 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto 12 en bruto, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

El Compuesto 12 se convirtió en el Ejemplo 5 (80 mg, 54% de rendimiento, dos etapas a partir del Compuesto 9) usando un método similar a la preparación del Compuesto 6 a partir del Compuesto 5. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 511,1.

15 Ejemplo 6a y Ejemplo 6b



Etapas 1:



5 A una solución del Compuesto 5 de amino-lactama (0,100 g, 0,224 mmol, 1 eq.) en tolueno (7 ml) a 0°C, se añadió una solución de AlMe₃ 2 M en tolueno (0,14 ml, 0,28 mmol, 1,25 eq.). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 15 minutos. Se añadió 4-bromobutirato de etilo y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHO₃ acuoso saturado (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Una separación por HPLC en una columna ChiralCel OD usando una mezcla de hexano/ IPA (90/10) proporcionó el Compuesto 13a (40 mg, 35%), y el Compuesto 13b (20 mg, 18%).

Electropulverización MS [M+1]⁺ 515,1 para el Compuesto 13a.

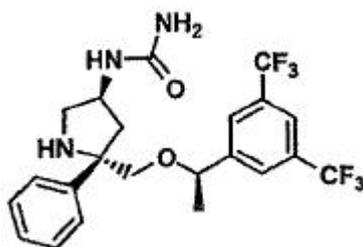
10 Electropulverización MS [M+1]⁺ 515,1 para el Compuesto 13b.

El Ejemplo 6a y el Ejemplo 6b se preparan usando un procedimiento similar al Compuesto 6, usando Compuestos 13a y 13b en lugar de Compuesto 5.

Electropulverización MS [M+1]⁺ 487,11 para el Compuesto 6a.

Electropulverización MS [M+1]⁺ 487,11 para el Compuesto 6b.

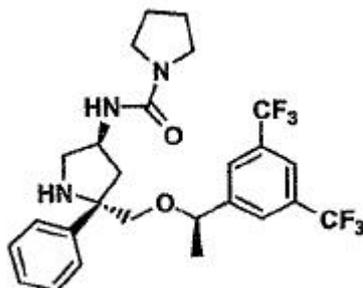
15 Ejemplo 7



El Ejemplo 7 (74% de rendimiento global) se preparó a partir de Compuesto 10 de una manera similar a la usada para preparar el Ejemplo 29 a partir del Ejemplo 13.

Electropulverización MS [M+1]⁺ 476,1.

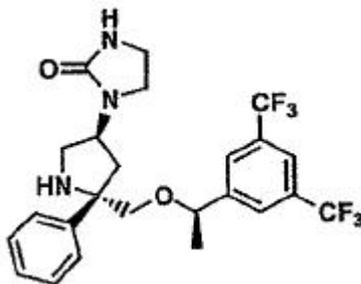
20 Ejemplo 8



El Ejemplo 8 (94% de rendimiento global) se preparó a partir de Compuesto 10 de una manera similar a la usada para preparar el Ejemplo 33 a partir del Ejemplo 13.

Electropulverización MS [M+1]⁺ 430,1.

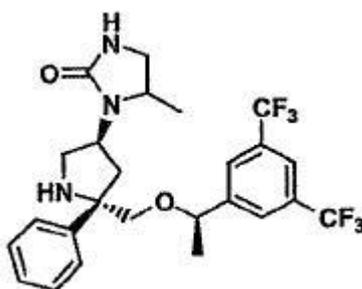
Ejemplo 9



El Ejemplo 9 (50% de rendimiento global) se preparó a partir de Compuesto 10 de una manera similar a la usada para preparar el Ejemplo 36 a partir del Ejemplo 13.

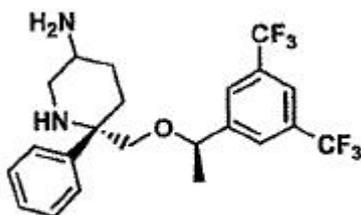
5 Electropulverización MS $[M+1]^+$ 502,1.

Ejemplo 10



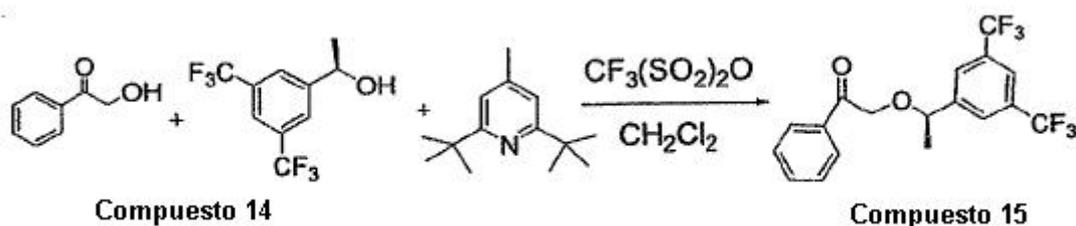
10 A una solución de Compuesto 10 (0,15 g, 0,3 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió levulinato de metilo (0,041 ml, 0,33 mmol, 1,1 eq.) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,127 g, 0,6 mmol, 2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C y se agitó durante 72 h. La reacción se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía sobre Gilson (1:9, agua: CH_3CN) para proporcionar el Compuesto del título (0,070 g, 47%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 515, 1.

Ejemplo 11



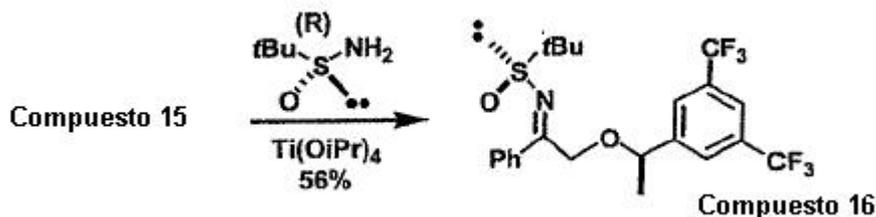
15

Etapa 1:



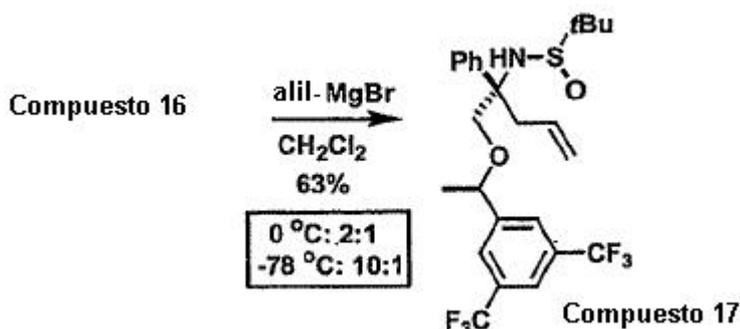
Los procedimientos para preparar el Compuesto 14 y el Compuesto 15 se muestran en el documento WO 01/44200.

Etapa 2:



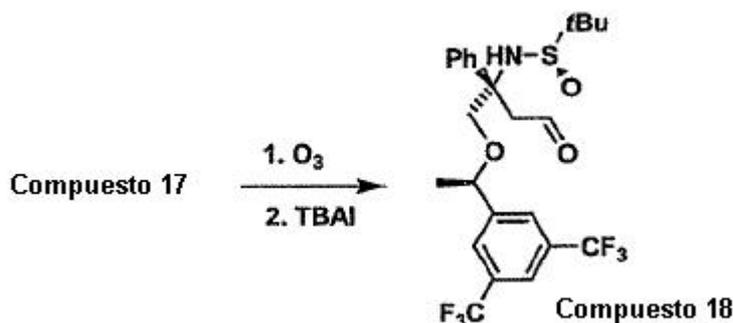
A un matraz que contenía el Compuesto 15 de cetona (1,05 g, 2,8 mmol, 1 eq.) y (R)-t-butilsulfonamida (0,4 g, 3,3 mmol, 1,8 eq.), se aplicó un vacío durante 5 minutos. Seguidamente el matraz se relleno con N_2 . Se añadió Ti(OiPr)_4 (1 ml) a través de una jeringuilla gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 36 h. La mezcla de reacción se vertió seguidamente en salmuera (10 ml) y EtOAc (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La suspensión resultante se hizo pasar a través de un cartucho de celite 545. El cartucho de celite se lavó con EtOAc varias veces. La solución orgánica combinada se secó y se concentró bajo presión reducida. Una cromatografía de columna rápida proporcionó el Compuesto 16 (0,75 g, 56%).

10 Etapa 3:



A una solución de Compuesto 16 de sulfonimina (2,44 g, 5,1 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 a -78°C se añadió gota a gota bromuro de alil-magnesio (6,1 ml, 6,1 mmol, 1,2 eq., 1 M en Et_2O) a través de una jeringuilla. Después de agitar durante 3 h a -78°C , la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se dejó calentar a 23°C . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Una cromatografía de columna rápida proporcionó el Compuesto 17 (1,672 g, 63%).

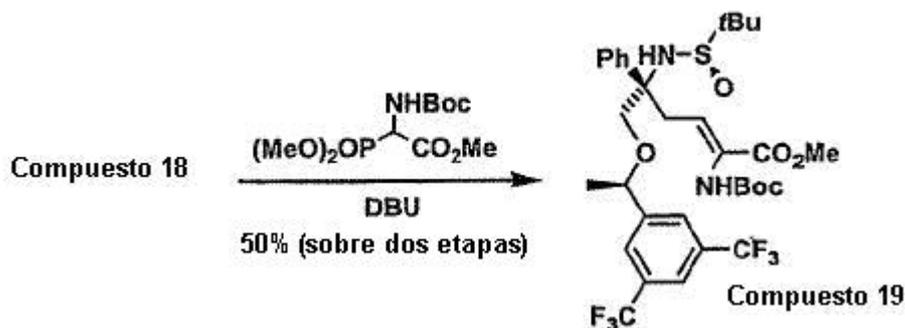
Etapa 4:



En un RBF de 15 ml se introdujo Compuesto 17 (245 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq.) y CH_2Cl_2 (2 ml). Esta solución color naranja pálido se enfrió a -78°C y seguidamente se hizo burbujear O_3 a 1,0 ml/minuto. Después de que la solución se volvió azul pálido, la solución de la reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. Seguidamente se barrió con N_2 para vaciarla de O_3 . Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (177 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq.) para romper el complejo. Seguidamente se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y seguidamente se concentraron y se volvieron a recoger con Et_2O y se filtraron. El residuo sobre el filtro se disolvió en agua y se extrajo con Et_2O . La capa combinada de Et_2O se secó, se filtró y se concentró para

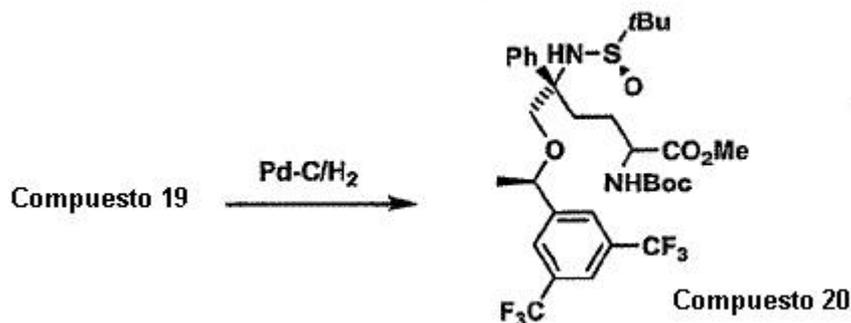
proporcionar el Compuesto 18 (243,5 mg, 99%), Electropulverización MS $[M+1]^+$ 524,1.

Etapa 5:



- 5 A una solución de Compuesto 18 (1,2 g, 2,29 mmol, 1,0 eq.) se añadió Boc-Fosfonato (818 mg, 2,75 mmol, 1,2 eq.) en DMF (20 ml) y Cs_2CO_3 (2,24 g, 6,87 mmol, 3,0 eq.), después de agitar a TA durante 3 h, la mezcla se diluyó con Et_2O , y se lavó con agua (100 ml 2 x), y salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo adicionalmente con Et_2O . La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite marrónáceo en bruto, que se purificó mediante columna para proporcionar el Compuesto 19 (830 mg, 55%), Electropulverización MS $[M+1]^+$ 695,2.

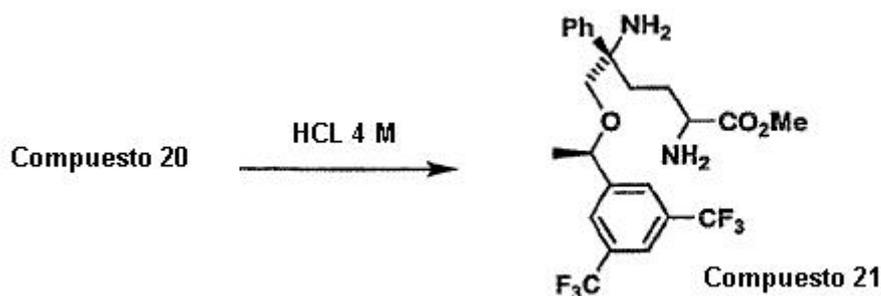
10 Etapa 6:



Una solución de Compuesto 19 (830 mg, 1,19 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (20 ml) se barrió con N_2 . Después de la adición de paladio sobre carbono (10%, 1,27 g, 1,19 mmol, 1,0 eq.), se unió un balón de H_2 al matraz de la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante casi 24 h hasta que una TLC mostró la compleción de la reacción.

- 15 La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 20 en forma de un sólido blanco (790 mg, 95%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 697,2.

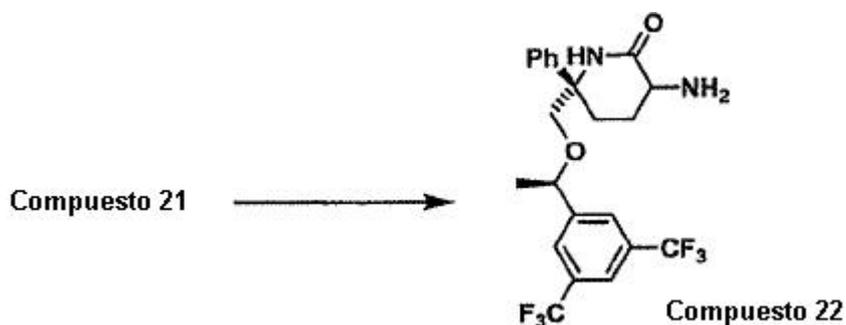
Etapa 7:



- 20 A solución de Compuesto 20 (400 mg, 0,57 mmol, 1,0 eq.) en MeOH anhidro (4 ml) se enfrió a 0°C y seguidamente se trató con una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (16 ml). Después de 30 minutos a 0°C se agitó a TA durante otras 3 h. El disolvente se evaporó bajo vacío para proporcionar el Compuesto 21 en forma de un sólido marrón

pálido. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 493, 1.

Etapa 8:



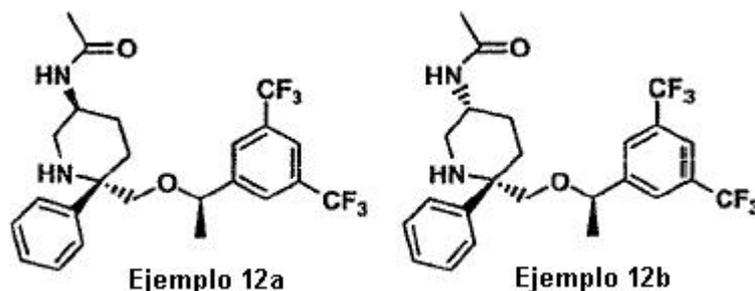
A una solución de Compuesto 21 en MeOH (50 ml) se añadió K_2CO_3 (4,5 g).

- 5 La mezcla se agitó durante 30 minutos, seguidamente se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto 22 (199 mg, 76%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 461,1.

Etapa 9:

- 10 En un RBF de 500 ml secado a la llama se introdujo $AlCl_3$ (37,4 mg, 0,28 mmol, 1,5 eq.). El matraz de la reacción se enfrió a $0^\circ C$ y se introdujo con una jeringa THF anhidro (1 ml). Después de agitar durante 5 minutos se introdujo con una cánula una solución 1 M de LAH en Et_2O (0,84 ml, 0,84 mmol, 4,5 eq.) El baño de hielo se retiró y la solución se agitó a TA durante 30 minutos. Seguidamente la mezcla de reacción se enfrió a $-78^\circ C$ y añadió lentamente una solución de Compuesto 22 (50 mg, 0,187 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a $-78^\circ C$ y se dejó calentar a TA durante una noche. Posteriormente una TLC ($MeOH/CH_2Cl_2=1/9$) indicó que la reacción se completó y seguidamente la reacción se enfrió a $0^\circ C$ y se diluyó con EtOAc y se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de tartrato de sodio-potasio. Se agitó a TA durante aproximadamente 30 minutos para conseguir la separación de las dos capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el Ejemplo 11 (34 mg, 41%).
- 15 Electropulverización MS $[M+1]^+$ 447, 1.

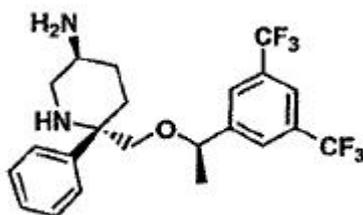
Ejemplo 12a y Ejemplo 12b



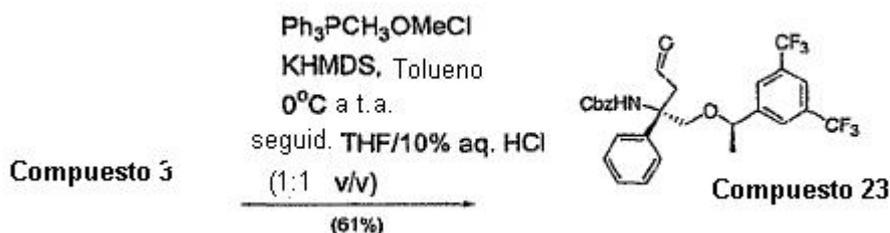
Etapa 1:

- 25 A una solución del Ejemplo 11 (30 mg, 0,067 mol, 1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (10 ml) a $0^\circ C$ se añadió DIEA (17,5 μl , 0,10 mmol, 1,5 eq.) y Ac_2O (6,3 μl , 0,067 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 30 minutos. Se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (4 ml) y extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto (39 mg). Una purificación de la mezcla por HPLC usando una columna ChiralPak AD (2:98, IPA: hexano) proporcionó el isómero más polar Ejemplo 12a, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 489,1, y el isómero menos polar Ejemplo 12b, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 489, 1.

Ejemplo 13



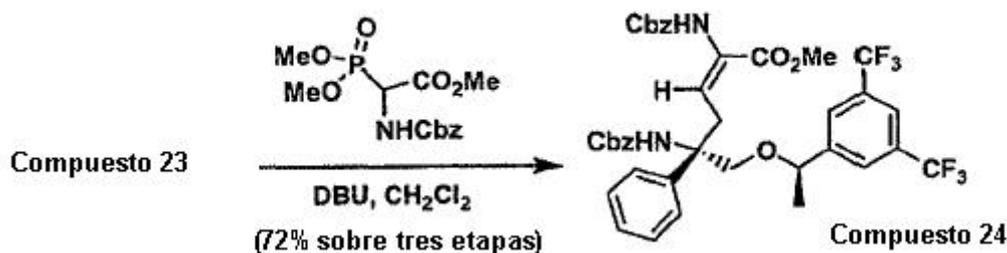
Etapa 1:



5 A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (21,3 g, 0,062 mmol, 2,95 eq.) en tolueno (300 ml) a 0°C bajo N_2 , se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio (125 ml, 0,062 mol, 2,95 eq.). Después de haber agitado a 0°C durante 1 h, se añadió una solución de Compuesto 3 (13,4 g, 0,021 mmol, 1 eq.) en tolueno (100 ml) la mezcla se dejó agitar de 0°C a 23°C en 1 h y seguidamente se inactivó con solución saturada de NH_4Cl . Se añadió Et_2O y las capas se separaron. La capa acuosa separada se extrajo con Et_2O (400 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. Los disolventes se separaron a vacío para proporcionar el enol-éter en bruto en forma de un aceite amarillo.

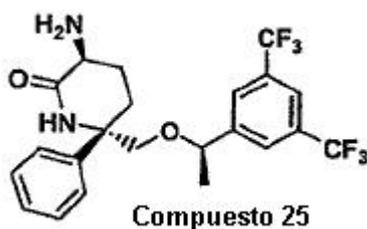
10 El enol-éter en bruto se disolvió en THF (100 ml) a 23°C y se añadió HCl acuoso (100 ml, 10% en agua). La mezcla se agitó durante una noche y se inactivó solución saturada de KHCO_3 . Se añadió Et_2O y las capas se separaron. La capa acuosa separada se extrajo con Et_2O (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. La separación de los disolventes a vacío seguido de una purificación cromatográfica [hexano: EtOAc, 4:1 (v/v)] proporcionaron el Compuesto 23 (6,97 g, 61 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2:



20 El Compuesto 24 se preparó a partir del Compuesto 23 usando un procedimiento similar a la preparación del Compuesto 4 a partir del Compuesto 3 y usando $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{CH}(\text{NHCbz})\text{CO}_2\text{Me}$ en lugar de $\text{PO}(\text{OMe})_2\text{CH}(\text{NHBoc})\text{CO}_2\text{Me}$.

Etapa 3:



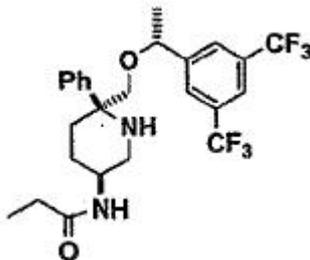
El Compuesto 25 se preparó usando un procedimiento similar al del Compuesto 9 usando Compuesto 24 en lugar

de Compuesto 7. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 461,1.

Etapa 4:

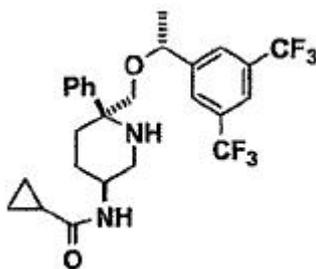
El Compuesto 13 (6,84 g, 73%) se preparó usando un procedimiento similar al del Compuesto 6 usando Compuesto 25 en lugar de Compuesto 5. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 447,1.

5 Ejemplo 14



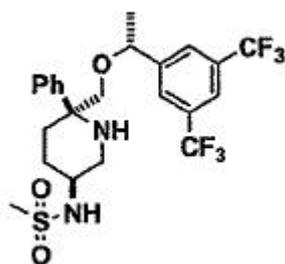
10 A una solución del Ejemplo 13 (275 mg, 0,60 mmol, 1,0 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) a -78°C se añadió cloruro de propionilo (52 μl , 0,60 mmol, 1,0 eq.). La reacción se completó en 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con amoníaco 7 N en MeOH (0,5 ml), seguidamente se introdujo directamente en una columna de sílice y se purificó para proporcionar el Ejemplo 14 (241,3 mg, 80%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 503,1.

Ejemplo 15



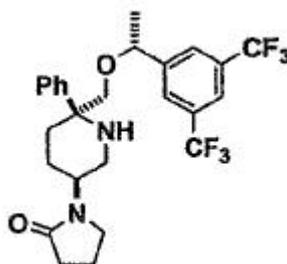
Se preparó el Ejemplo 15 (rendimiento 89%) usando un procedimiento similar al del Ejemplo 14 usando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de propionilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 515,1.

15 Ejemplo 16



El Ejemplo 16 (rendimiento 89%) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 14 usando el Ejemplo 13 y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ en lugar de cloruro de propionilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 52,1.

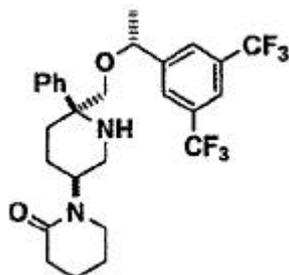
Ejemplo 17



El Ejemplo 17 (rendimiento global 23%) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 3 usando el Ejemplo 13 en lugar de Compuesto 10.

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 515,1.

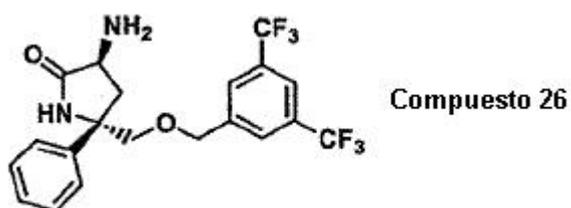
5 Ejemplo 18



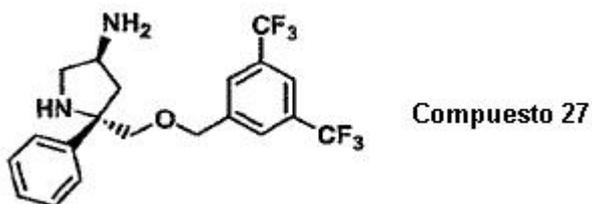
El Ejemplo 18 (rendimiento global 42%) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4 usando el Ejemplo 13 en lugar de Compuesto 10.

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 529,1.

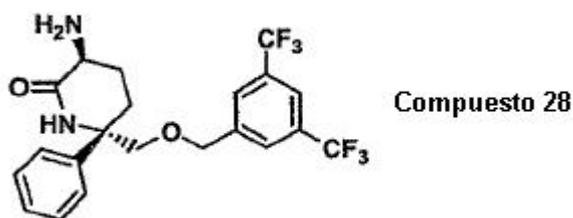
10 Preparación de Compuestos 26, 27, 28 y 29:



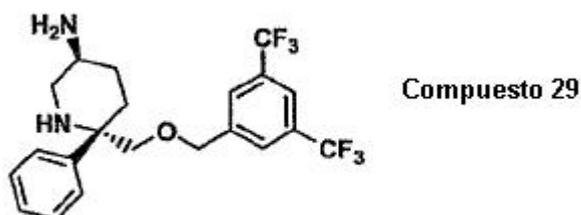
El Compuesto 26 se preparó a partir del Compuesto 1 usando un procedimiento similar al del Compuesto 9.



El Compuesto 27 se preparó usando un procedimiento similar al del Compuesto 10.

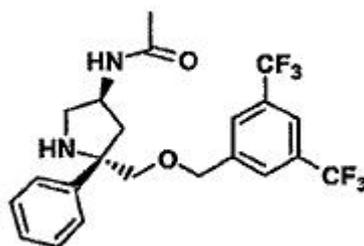


El Compuesto 28 (90% de rendimiento) se preparó usando un procedimiento similar al del Compuesto 25. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 447,1.



5 El Compuesto 29 se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 13. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 433,1.

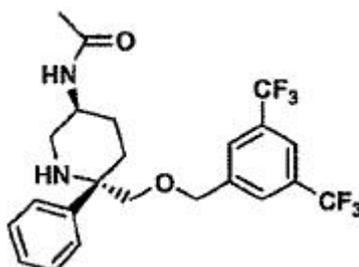
Ejemplo 19



10 El Ejemplo 19 (40 mg, 70% de rendimiento) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1a usando Compuesto 27 en lugar de Compuesto 6.

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 461,1.

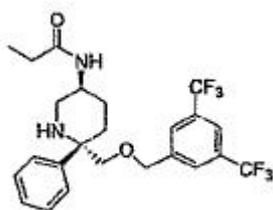
Ejemplo 20



15 El Ejemplo 20 (99 mg, 72) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1a usando Compuesto 29 en lugar de Compuesto 6.

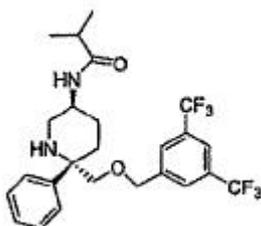
Electropulverización MS $[M+1]^+$ 475,1.

Ejemplo 21



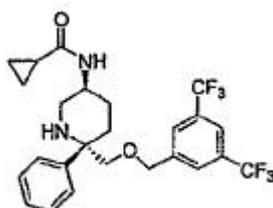
El Ejemplo 21 (74 mg, 66%) se preparó a partir del Compuesto 29 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 2 a partir del Compuesto 10 usando anhídrido propiónico en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 489,1.

5 Ejemplo 22



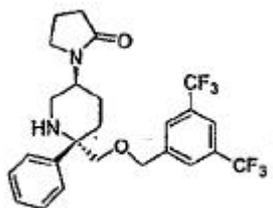
El Ejemplo 22 (75 mg, 78%) se preparó a partir del Compuesto 29 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 2 a partir del Compuesto 10 usando cloruro de isobutirilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 503,1.

10 Ejemplo 23



El Ejemplo 23 (9 mg, 35%) se preparó a partir del Compuesto 29 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 2 a partir del Compuesto 10. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 501,1.

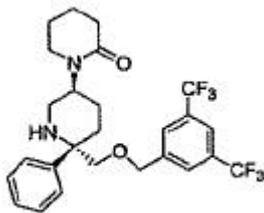
Ejemplo 24



15

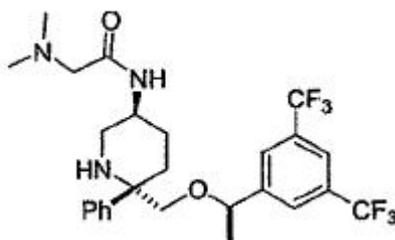
El Ejemplo 24 (31 mg, 71%) se preparó a partir del Compuesto 29 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 3 a partir del Compuesto 10. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 501,1.

Ejemplo 25



El Ejemplo 25 (68 mg, 68%) se preparó a partir del Compuesto 29 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 4 a partir del Compuesto 10. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 515,1.

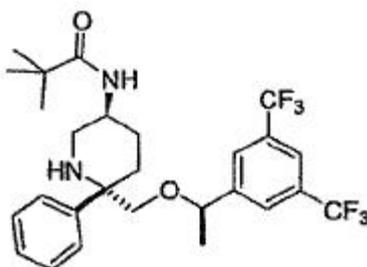
Ejemplo 26



5

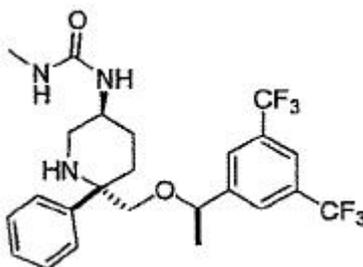
A una solución del Ejemplo 13 (0,14 g, 0,314 mmol, 1 eq.) en DMF anhidra (1,6 ml) a 23°C se añadió N,N-dimetil glicina (33,95 mg, 0,329 mmol, 1,05 eq.) seguido de EDC.HCl (66,13 mg, 0,345 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (2,4 ml) y purificó usando un dispositivo Gilson para proporcionar el Ejemplo 26 (66 mg, 40%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 532,1.

10 Ejemplo 27



El Ejemplo 27 (rendimiento 62%) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 14 usando cloruro de trimetilacetilo en lugar de cloruro de propionilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 531,1.

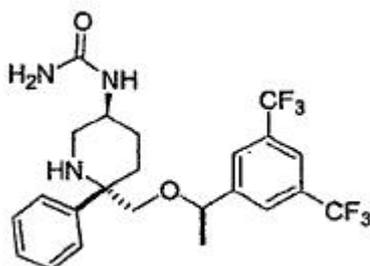
Ejemplo 28



15

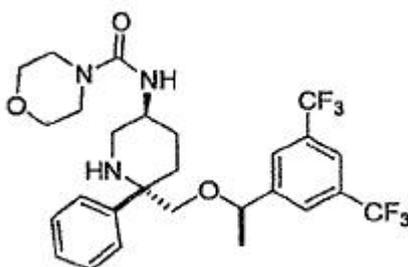
El Ejemplo 28 (105 mg, 74%) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 14 usando isocianato de metilo en lugar de cloruro de propionilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 504,1.

Ejemplo 29



El Ejemplo 29 (146 mg, 75,4%) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 14 usando isocianato de trimetilsililo en lugar de cloruro de propionilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 409,1.

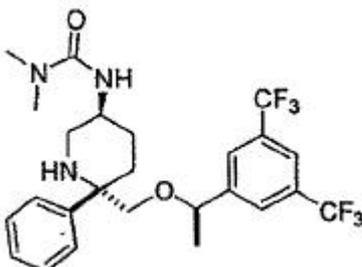
Ejemplo 30



5

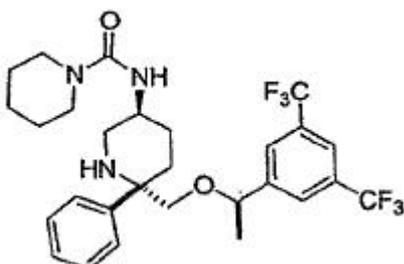
A una solución de Ejemplo 13 (100 mg, 0,224 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) se añadió cloruro de 4-morfolinilcarbonilo (28,7 μl , 0,246 mmol, 1,1 eq.) y DIEA (39 μl , 0,223 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se sometió a tratamiento la fase acuosa y a purificación usando una columna de sílice para proporcionar el Ejemplo 30 (53 mg, 42%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 560,1.

10 Ejemplo 31



El Ejemplo 31 (40% de rendimiento) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 30 usando cloruro de dimetilcarbamilo en lugar de cloruro de 4-morfolinilcarbonilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 518,1.

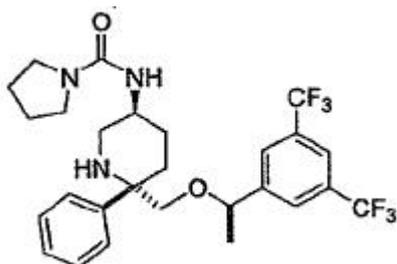
Ejemplo 32



15

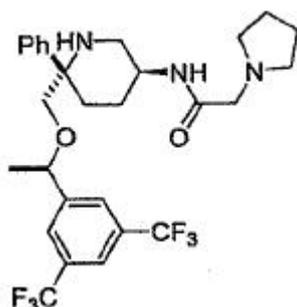
El Ejemplo 32 (42% de rendimiento) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 30 usando cloruro de 1-piperidinocarbonilo en lugar de cloruro de 4-morfolinilcarbonilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 558,1.

Ejemplo 33



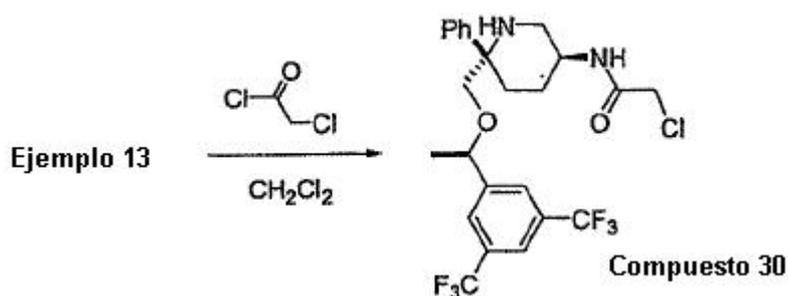
El Ejemplo 33 (40% de rendimiento) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 30 usando cloruro de 1-pirrolidinocarbonilo en lugar de cloruro de 4-morfolinilcarbonilo. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 544,1.

Ejemplo 34



5

Etapa 1:

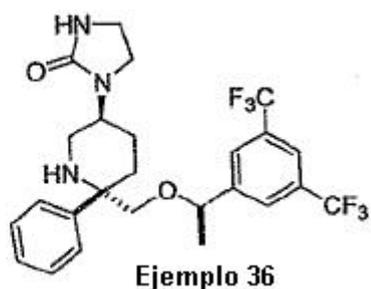
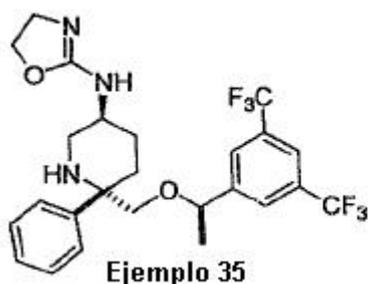


10 El Compuesto 30 (43% de rendimiento) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 10 usando cloruro de cloroacetilo en lugar de cloruro de propionilo.

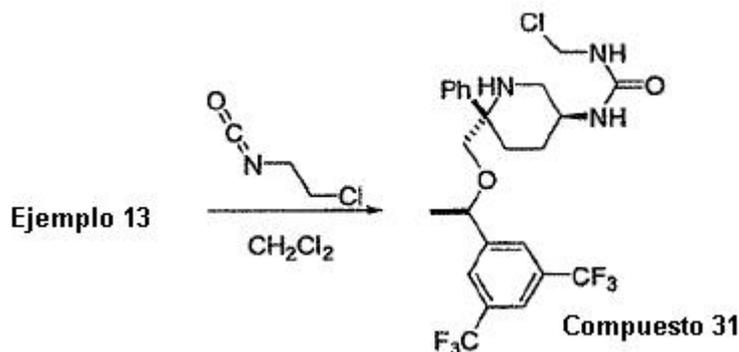
Etapa 2:

15 A una solución de Compuesto 30 (90 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (0,5 ml) se añadió pirrolidina (17,2 μl , 0,206 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (30 μl , 0,17 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Un tratamiento acuoso y a purificación usando una columna de sílice proporcionó el Ejemplo 34 (45 mg, 47%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 558,1.

Ejemplo 35 y Ejemplo 36



Etapa 1:

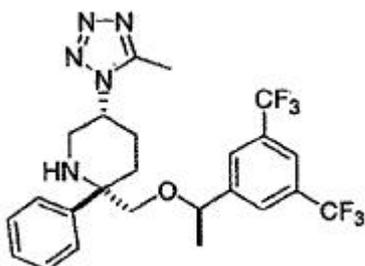


El Compuesto 31 se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 14 usando isocianato de 2-cloroetilo en lugar de cloruro de propionilo.

5 Etapa 2:

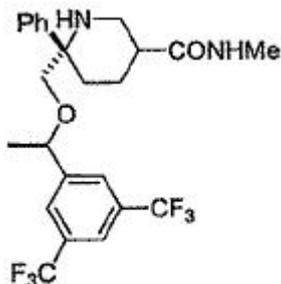
A una solución de Compuesto 31 THF anhidro (7 ml) se añadió NaH (25 mg, 0,625 mmol, 1,7 eq., dispersión al 60% en aceite mineral) a 0°C. La solución turbia resultante se calentó a 60°C durante 2 h. Un tratamiento acuoso proporcionó el producto en bruto que se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título menos polar Ejemplo 35 (10 mg, 5,4%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 516,1 y el compuesto del título más polar Ejemplo 36 (122 mg, 66%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 516,1.

Ejemplo 37

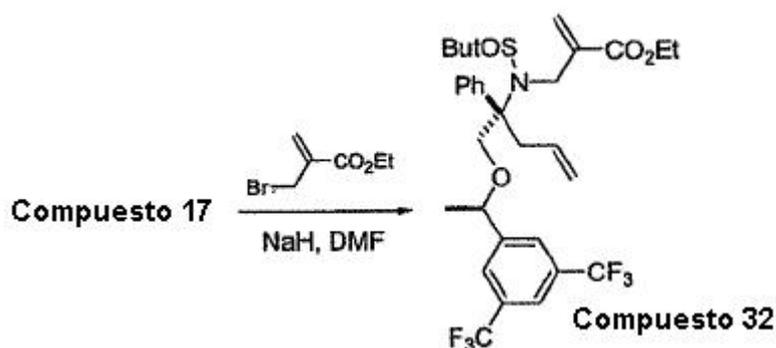


A una solución de Ejemplo 12b (200 mg, 0,41 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) a 0°C se añadió anhidro trifluorometanosulfónico (69 μl , 0,41 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos antes de que se añadiera NaN_3 (26,6 mg, 0,41 mmol, 1 eq.). La mezcla se calentó a TA durante 2 h. El disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparatoria (sílice) para obtener el Ejemplo 37 (4,5 mg, 2%). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 514,1.

Ejemplo 38

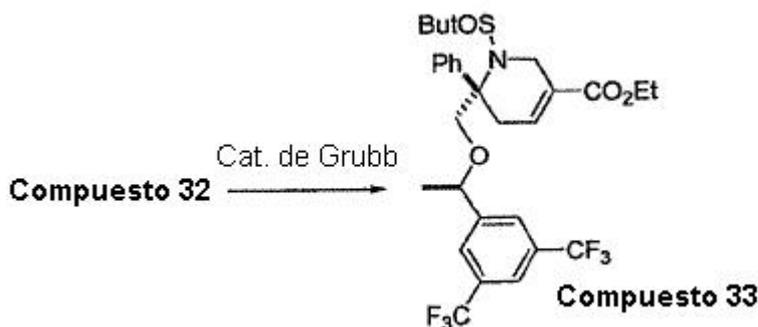


20 Etapa 1:



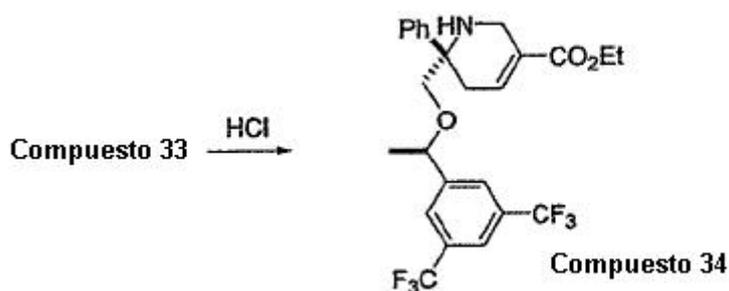
5 Al Compuesto 17 (0,3 g, 0,575 mmol, 1 eq.) bajo N₂ en DMF anhidra (3 ml) a 0°C se añadió NaH (27,6 mg, 0,69 mmol, 1,2 eq., 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. A la suspensión resultante bajo agitación vigorosa se añadió gota a gota 2-brometilacrilato de etilo (0,088 ml, 0,629 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se dejó calentar a 23°C y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto que se purificó usando una columna rápida de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 32 del título (0,199 g, 55%).

Etapa 2:



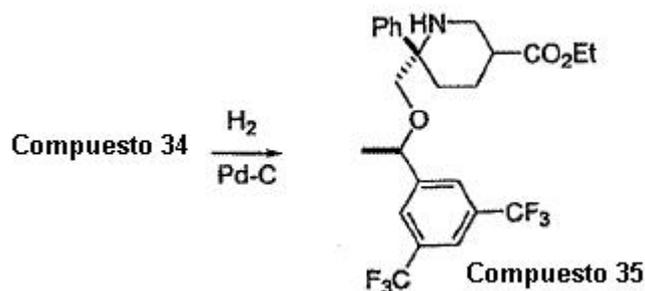
10 A una solución de Compuesto 32 (50 mg, 0,78 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (0,8 ml) bajo N₂ se añadió catalizador de Grubb triciclohexilfosfina [1,3-bis(2,4,6-trimetil-fenil)-4,5-dihidro-imidazol-2-ilideno][bencilidina]-rutenio (IV) (6,7 mg, 0,0079 mmol, 0,1 eq.) La solución marrón resultante se calentó a 40-45°C durante 2 h. Seguidamente el disolvente se separó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 33 del título (60 mg, 63%). Electropulverización MS [M+1]⁺ 502,1.

Etapa 3:



20 A una solución de Compuesto 33 (30 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) en MeOH absoluto (0,5 ml) a 0°C se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,5 ml). La solución resultante se agitó a 0°C durante 4 h. Seguidamente el disolvente se separó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se hizo pasar a través de una columna corta de K₂CO₃. El residuo del Compuesto 34 se recogió directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4:

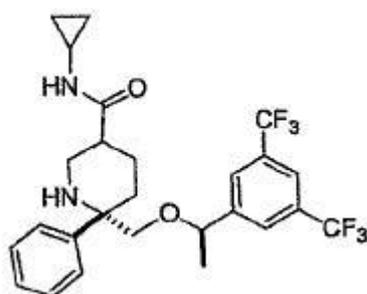


Una solución de Compuesto 34 (30 mg, 0,06 mmol) en EtOH (5 ml) se trató con 10% de Pd-C (32 mg, 0,03 mmol) y se hidrogenó a 4,14 bares durante 18 h. El catalizador se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo resultante de Compuesto 35 se recogió directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa 5:

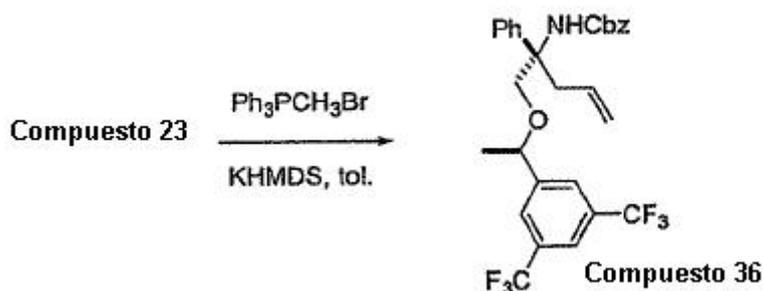
A una mezcla de sal de HCl de metilamina (52 mg, 0,77 mmol, 12,8 eq.) en tolueno (0,2 ml) se añadió Me_3Al (2 M en tolueno, 0,36 ml, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de Compuesto 35 (30 mg, 0,06 mmol) en tolueno (0,5 ml) a la mezcla de reacción a través de una jeringuilla. La solución resultante se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió seguidamente en solución acuosa saturada de tartrato de Na/K (10 ml), se agitó durante 10 minutos y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se sometió a TLC preparatoria para proporcionar el isómero menos polar, Ejemplo 38a, Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 489,1 y el isómero más polar, Ejemplo 38b, Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 489,1.

Ejemplo 39



15

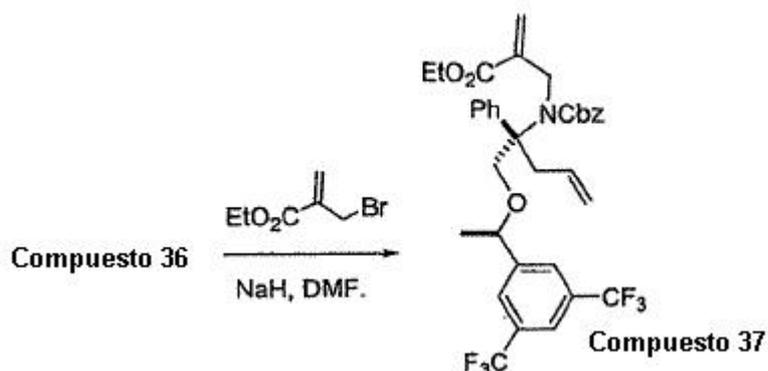
Etapa 1:



El Compuesto 36 (rendimiento 63%) se preparó a partir del Compuesto 23 usando un procedimiento similar a la preparación de Compuesto 23 a partir de Compuesto 3 y usando bromuro de metiltrifenil-fosfonio en lugar de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio.

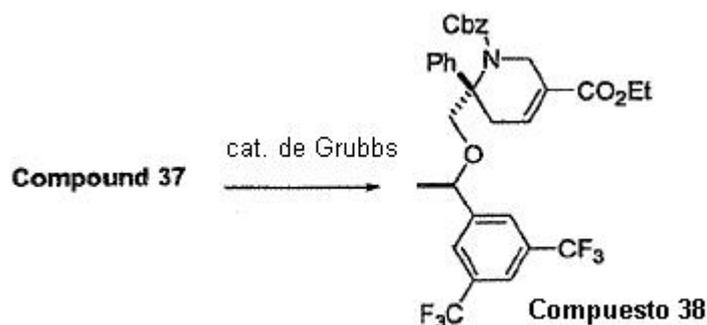
20

Etapa 2:



El Compuesto 37 (50% de rendimiento) se preparó usando un procedimiento similar al del Compuesto 32 usando Compuesto 36 en lugar de Compuesto 17.

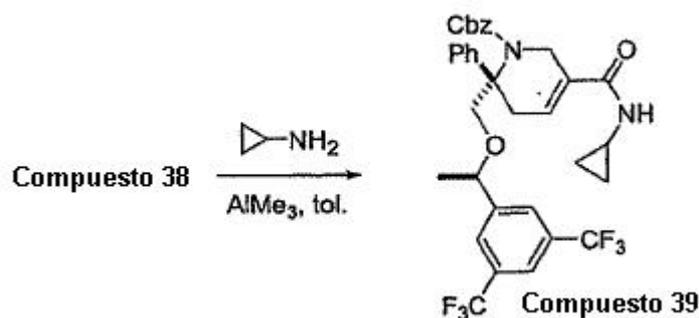
Etapa 3:



5

A una solución de Compuesto 37 (2,46 g, 3,71 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (50 ml) bajo N_2 se añadió catalizador de Grubb (327 mg, 0,385 mmol, 0,1 eq.) La solución marrón resultante se calentó a 40-45°C durante una noche. Seguidamente el disolvente se separó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 38 (2,1 g, 89%).

10 Etapa 4:



15 A una mezcla de ciclopropilamina (0,24 ml, 3,45 mmol, 4,2 eq.) en tolueno (1,0 ml) se añadió Me_3Al (2 M en tolueno, 1,71 ml, 3,41 mmol, 4,2 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de Compuesto 38 (516 mg, 0,82 mmol, 1 eq.) en tolueno (2,5 ml) a la mezcla de reacción a través de una jeringuilla. La solución resultante se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió seguidamente en solución acuosa saturada de tartrato de Na, K, se agitó durante 10 minutos y se extrajo con EtOAc (10 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice para proporcionar el Compuesto 39 (360 mg, 68%).

Etapa 5:

20 Una solución de Compuesto 39 (360 mg, 0,56 mmol, 1 eq.) en EtOH (25 ml) se trató con 10% de Pd-C (641 mg, 0,613 mmol, 1,1 eq.) y se hidrogenó a 3,45 bares durante 6 h. El catalizador se filtró y se lavó con EtOAc. El residuo

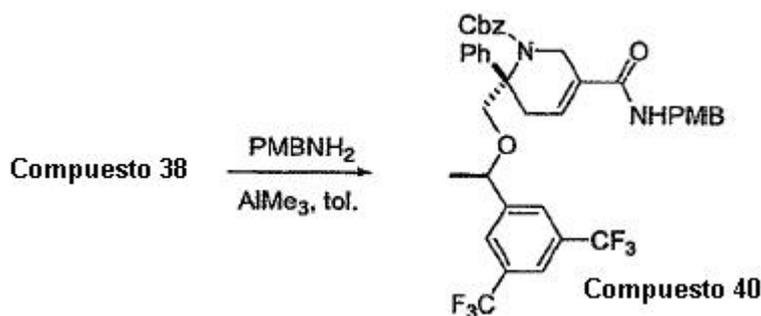
se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar el isómero menos polar, Ejemplo 39a (54 mg, 19%) Electropulverización MS $[M+1]^+$ 515,1 y el isómero más polar, Ejemplo 39b, (22 mg, 8%) Electropulverización MS $[M+1]^+$ 515,1.

Ejemplo 40a y Ejemplo 40b



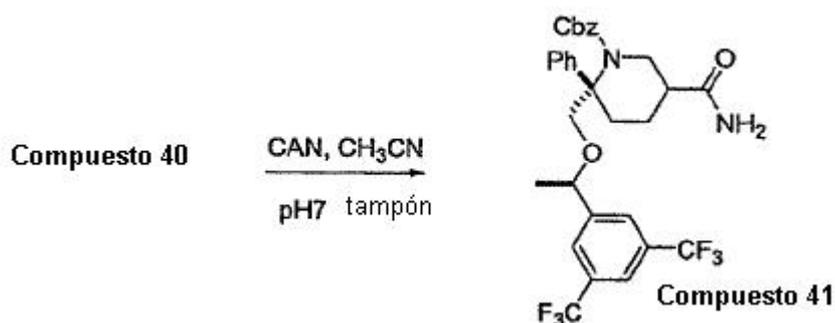
5

Etapa 1:



El Compuesto 40 (rendimiento 55%) se preparó usando un procedimiento similar al del Compuesto 39 usando para-metoxi-bencilamina en lugar de ciclopropilamina.

10 Etapa 2:



Una solución de Compuesto 40 (1 g, 1,38 mmol, 1 eq.) en CH_3CN (10 ml) y tampón de pH7 (3 ml) se trató con nitrato de amonio-cerio (IV) (2,17 g, 3,96 mmol, 2,9 eq.) a TA durante 2 h. Un tratamiento acuoso proporcionó el producto en bruto que se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 41 (760 mg, 91%).

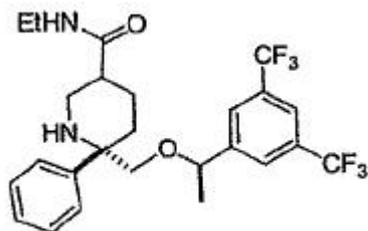
15 Etapa 3:

El Ejemplo 40a y Ejemplo 40b se prepararon usando un procedimiento similar al del Ejemplo 39a y Ejemplo 39b usando Compuesto 41 en lugar de Compuesto 39.

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 475,1 para el Ejemplo 40a (isómero menos polar);

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 475,1 para el Ejemplo 40b (isómero más polar).

20 Ejemplo 41

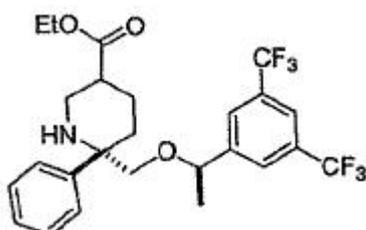


El Ejemplo 41a y Ejemplo 41b se prepararon usando un procedimiento similar al del Ejemplo 38a y Ejemplo 38b usando etilamina en lugar de metilamina.

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 503,1 para el Ejemplo 41a (isómero menos polar);

5 Electropulverización MS $[M+1]^+$ 503,1 para el Ejemplo 41b (isómero más polar).

Ejemplo 42

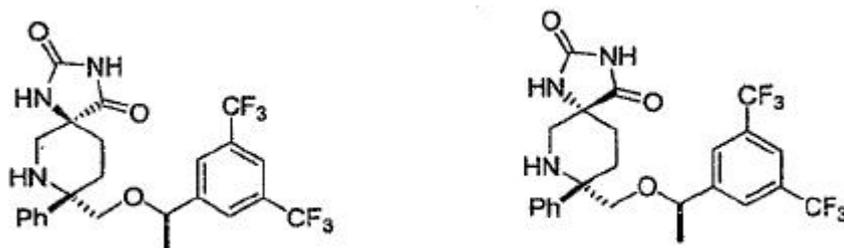


La mezcla de dos isómeros de Compuesto 35 se separó mediante cromatografía de columna para proporcionar Ejemplo 42a y Ejemplo 42b puros.

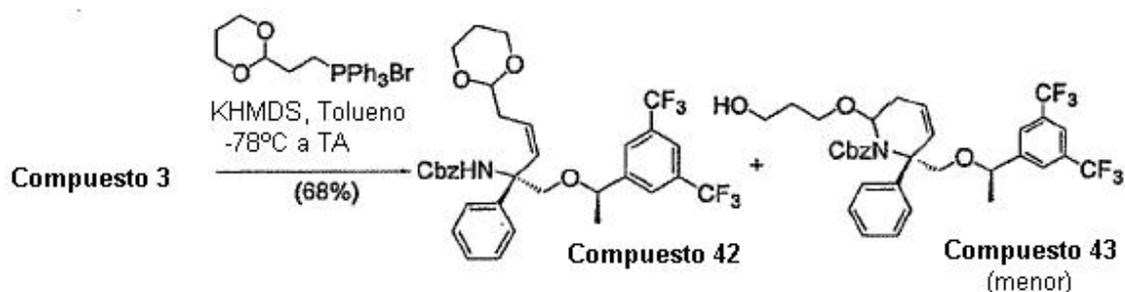
10 Electropulverización MS $[M+1]^+$ 504,1 para el Ejemplo 42a (isómero menos polar);

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 504,1 para el Ejemplo 42b (isómero más polar).

Ejemplo 43a y Ejemplo 43b



Etapas 1:

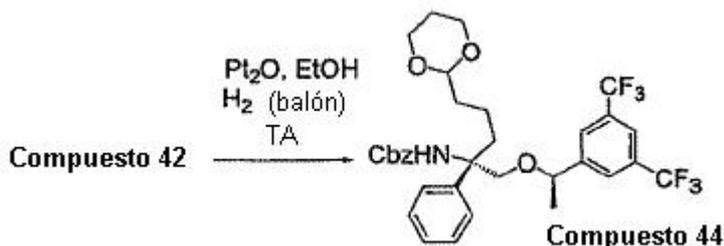


15

A una suspensión de lactol Compuesto 3 (60 g, 93,0 mmol, 1 eq.) y reactivo de Wittig (93,5 g, 200,0 mmol, 2,15 eq.) en tolueno (800 ml) agitada a -78°C bajo N_2 , se añadió una solución de KHMDS (0,5 M en tolueno, 558 ml, 280,0 mmol), 3 eq.) gota a gota a -78°C . El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla amarilla se calentó a TA para formar una solución roja. La mezcla se dejó agitar a 23°C durante 1 h adicional antes de ser inactivada con solución

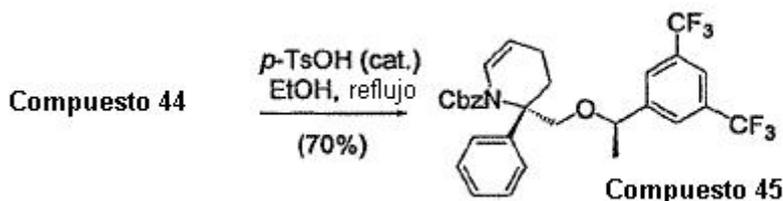
saturada de NH_4Cl . Se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. La separación de los disolventes a vacío seguida de una cromatografía de columna Biotage [5% de EtOAc-hexano a 10% EtOAc-hexano] proporcionó el alqueno Compuesto 42 en forma de un sólido blanco (40,5 g, 68%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 638,1. Una elución continua proporcionó un producto cíclico impuro Compuesto 43.

Etapa 2:



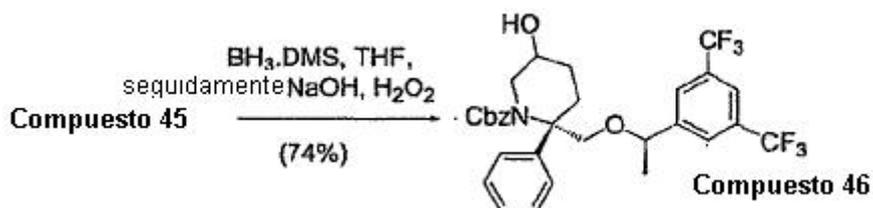
Una suspensión de alqueno Compuesto 42 (40,5 g, 64 mmol, 1 eq.) y PtO_2 (1,44 g, 6,4 mmol, 0,1 eq.) en EtOH (400 ml) se agitó bajo un balón de H_2 a 23°C durante 24 h. Se añadió otra tanda de PtO_2 (1,44 g, 6,4 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se agitó durante otras 24 h a 23°C . El catalizador se filtró a través de un cartucho de celite. Esta solución de alcano Compuesto 44 se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:



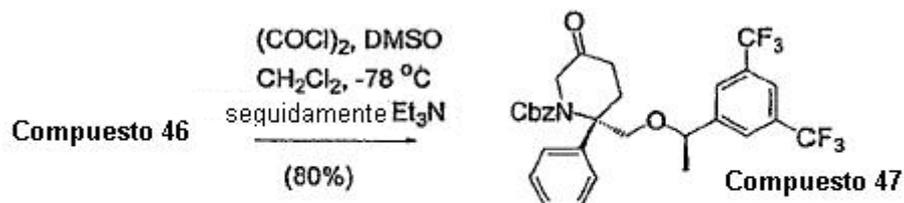
Se añadió $\text{p-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,42 g, 13,0 mmol) a la solución etanólica de alcano compuesto 44 de lo que antecede y la solución se calentó a reflujo durante 4 h. La solución se enfrió a TA y neutralizó con Et_3N . Los disolventes se separaron a vacío y se añadió EtOAc. Se añadió solución saturada de NaHCO_3 y las capas se separaron. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. La separación de los disolventes a vacío seguida de una cromatografía de columna Biotage [10% éter-hexano] proporcionó la enamida Compuesto 45 (primera tanda) en forma de un aceite amarillo. Se recuperó parte del intermedio y el material de partida en forma de un aceite amarillo mediante elución continua con [50% EtOAc-hexano]. El aceite amarillo se disolvió en tolueno y se añadió 10% en moles de p-TsOH . La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió a TA. El tratamiento fue como anteriormente y la enamida combinada Compuesto 45 (25 g, 70%). Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 564,1, se obtuvo en forma de un aceite amarillo.

Etapa 4:



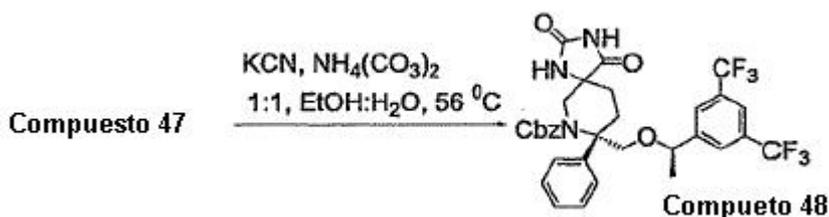
Se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (13,6 ml, 133 mmol; 3,02 eq.) a una solución de la enamida Compuesto 45 (25 g, 44,0 mmol, 1 eq.) en THF a 23°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 23°C durante 18 h y seguidamente se enfrió sobre un baño de hielo-agua. Se añadió lentamente una solución de NaOH (500 ml, 2 N) seguido de una solución de H_2O_2 (500 ml, 30% acuosa). La mezcla se dejó agitar de 0°C a 23°C durante 18 h. Las capas se separaron y la capa acuosa separada se extrajo con Et_2O (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. La separación de los disolventes a vacío seguida de una cromatografía de columna Biotage [hexano-EtOAc, 3:1 (v/v)] proporcionó el alcohol Compuesto 46 en forma de un aceite incoloro (19 g, 74%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 582,1.

Etapa 5:



5 Se añadió cloruro de oxalilo (5,7 ml, 65,3 mmol, 2 eq.) a una solución de DMSO (9,3 ml, 131,0 mmol, 4 eq.) en CH_2Cl_2 (300 ml) a -78°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos antes de que se añadiera una solución de alcohol Compuesto 46 (19 g, 32,7 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (50 ml) la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h adicional y se añadió Et_3N (32 ml, 228,9 mmol, 7 eq.). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se calentó a TA antes de ser inactivada con solución saturada de NaHCO_3 . Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. La separación de los disolventes a vacío seguida de una cromatografía de columna Biotage [hexano-éter, 4:1 (v/v)] proporcionó la cetona Compuesto 47 en forma de un aceite incoloro (15 g, 80%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 580,1.

10 Etapa 6:

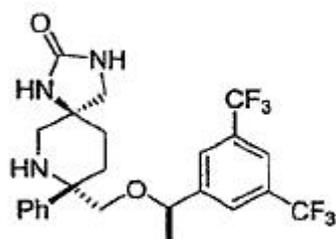


15 Se añadió EtOH (150 ml) a Cbz-cetona Compuesto 47 (15 g, 25,88 mmol, 1 eq.), seguido de $\text{NH}_4(\text{CO}_3)_2$ (9,95 g, 103,5 mmol, 4 eq.) y una solución de KCN (3,4 g, 51,77 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó a 58°C bajo N_2 durante 72 h. Una TLC (1:1 EtOAc:hexano) puso de manifiesto el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar Cbz-hidantoína en bruto Compuesto 48 (16,5 g, 98%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 650,1. El material en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

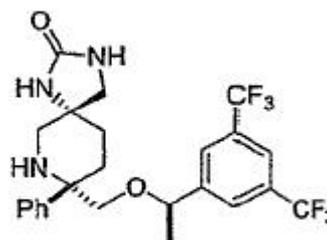
Etapa 7:

20 La Cbz-hidantoína en bruto Compuesto 48 (16,5 g, 25,4 mmol, 1 eq.) se disolvió en MeOH (220 ml) y se añadió 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (3,6 g) la mezcla de reacción se agitó en un agitador Prr bajo atmósfera de H_2 a 2,76 bares durante 18 h, una TLC (1:1 EtOAc:hexano) puso de manifiesto el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de celite y el celite se lavó con MeOH. La solución resultante se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna en Biotage (3:2, EtOAc:hex). Se recogieron dos manchas principales. La mancha menos polar corresponde al isómero Ejemplo 43a (3 g, globalmente 20% sobre las dos etapas), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 516,1. La mancha más polar corresponde al isómero Ejemplo 43b (4,5 g, globalmente 30% sobre las dos etapas), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 516,1.

Ejemplo 44a y 44b



Ejemplo 44a



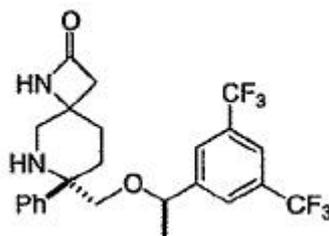
Ejemplo 44b

5 En un RBF de 25 ml secado a la llama se introdujo AlCl_3 (0,01 g, 0,776 mmol, 4 eq.). El matraz de la reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución 1 M de LAH en Et_2O (0,58 ml, 0,58 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y seguidamente se añadió lentamente una solución de Ejemplo 43b (0,1 g, 0,194 mmol, 1 eq.) en THF seco (3 ml) a través de una cánula. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h seguidamente se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h. La reacción se enfrió seguidamente a 0°C y se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de tartrato de sodio-potasio. Seguidamente se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna en Biotage (1:9, MeOH:EtOAc) para proporcionar el Ejemplo 44b (0,066 g, 68%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 502,1.

El Ejemplo 44a se preparó a partir del Ejemplo 43a usando en procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 44b a partir del Ejemplo 43b.

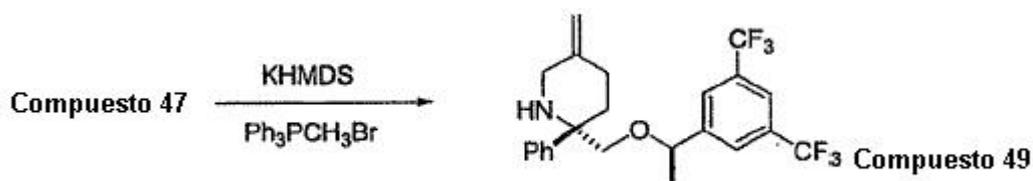
Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 502,1 para el Ejemplo 44a.

Ejemplo 45



15

Etapa 1:



20

A una suspensión de bromuro de (metil) trifenilfosfonio (0,37 g, 1,04 mmol, 3 eq.) en tolueno (5 ml) a 0°C bajo N_2 , se añadió una solución de KHMDS (1,73 ml, 0,863 mmol, 2,5 eq.) después de haber agitado a 0°C durante 1 h, se añadió una solución de Compuesto 47 (0,2 g, 0,35 mmol, 1 eq.) en tolueno (7 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h y seguidamente se inactivó con NaHCO_3 saturado (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna en una Biotage (4:1, hexano:EtOAc) para proporcionar el Compuesto 49 (0,196 g, 98%).

Etapa 2:

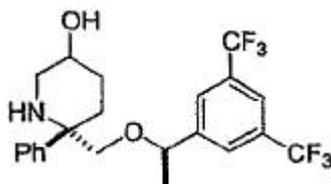
25

A una solución de Compuesto 49 (0,196 g, 0,34 mmol, 1 eq.) en Et_2O seco (3 ml) a 0°C se añadió isocianato de clorosulfonilo (0,045 ml, 0,51 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y seguidamente se calentó a 23°C . Se añadió otro equivalente de isocianato de clorosulfonilo y la mezcla se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (12 ml), se añadió una solución acuosa al 10% de Na_2SO_3 y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8 usando solución acuosa 2 M de KOH. La mezcla se agitó durante 1,5 h y seguidamente se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna en una Biotage (2:1, hexano:EtOAc) para proporcionar el producto en

30

- bruto NCbz-lactama (20 mg) que se convirtió en la mezcla de los productos deseados Ejemplo 45a y 45b usando un procedimiento similar al de la preparación del Ejemplo 43a y Ejemplo 43b a partir de Compuesto 48. La mezcla de dos productos se separó en una placa preparatoria (5:95, MeOH:EtOAc) para proporcionar el isómero menos polar, Ejemplo 45a (0,006 g, 3,5% sobre las cuatro etapas), Electropulverización MS $[M+1]^+$ 487, y el isómero más polar, Ejemplo 45b (0,003 g, 1,79% sobre las cuatro etapas), Electropulverización MS $[M+1]^+$ 487,1.

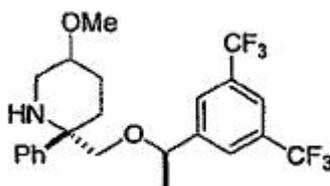
Ejemplo 46



El Ejemplo 46a y Ejemplo 46b se prepararon a partir del Compuesto 46 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 43a y Ejemplo 43b a partir del Compuesto 48.

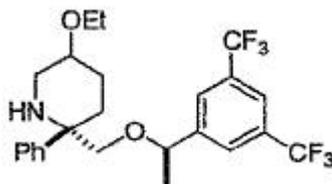
- 10 Electropulverización MS $[M+1]^+$ 448,1 para el Ejemplo 46a (isómero menos polar);
Electropulverización MS $[M+1]^+$ 448,1 para el Ejemplo 46b (isómero más polar).

Ejemplo 47



- 15 A una solución de NCbz-alcohol Compuesto 46 (0,125 g, 0,215 mmol, 1 eq.) en DMF seca (3 ml) a 0°C se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,017 g, 0,43 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos y seguidamente se añadió CH_3I (0,04 ml, 0,645 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a 23°C durante 18 h. El producto en bruto se vertió sobre CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml x 2). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (4:1, hexano:EtOAc) para proporcionar el producto en NCbz-metil-éter (69 mg) que se hidrogenó para dar la mezcla de productos deseados Ejemplo 47a y 47b usando un procedimiento similar al de la preparación del Ejemplo 43a y Ejemplo 43b a partir de Compuesto 48. La mezcla de dos productos se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (1:4, hexano:EtOAc) para proporcionar el isómero menos polar, Ejemplo 47a Electropulverización MS $[M+1]^+$ 462,1 y el isómero más polar, Ejemplo 47b, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 462,1.

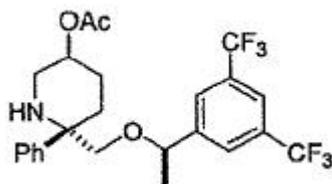
Ejemplo 48



- 25 El Ejemplo 48a y Ejemplo 48b se prepararon a partir del Compuesto 46 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 47a y Ejemplo 47b usando yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo.

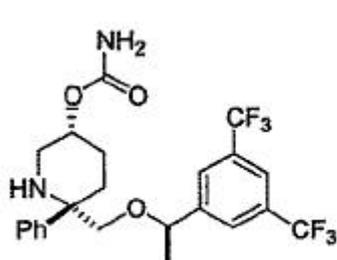
Electropulverización MS $[M+1]^+$ 476,1 para el Ejemplo 48a (isómero menos polar);
Electropulverización MS $[M+1]^+$ 476,1 para el Ejemplo 48b (isómero más polar).

- 30 Ejemplo 49

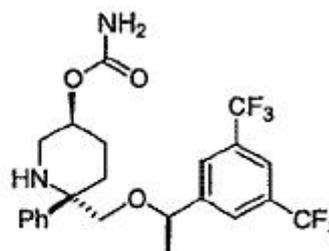


5 A una solución de NCbz-alcohol Compuesto 46 (0,118 g, 0,20 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) a 0°C se añadió piridina seca (0,026 ml, 0,325 mol, 1,6 eq.), seguida de cloruro de acetilo (0,023 mol, 0,325 mol, 1,6 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 23°C y se agitó durante 18 h. Seguidamente la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de columna en una Biotage (4:1, hexano:EtOAc) para proporcionar el producto en bruto de NCbz-acetato (108 mg) que se hidrogenó para dar el producto en bruto deseados usando un procedimiento similar al de la preparación del Ejemplo 23a y Ejemplo 23b a partir de Compuesto 48. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna en una Biotage (5:95 MeOH:EtOAc) para proporcionar el Ejemplo 49 (0,079 g, 79% sobre las dos etapas), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 490,1.

10 Ejemplos 50a y 50b



Ejemplo 50a



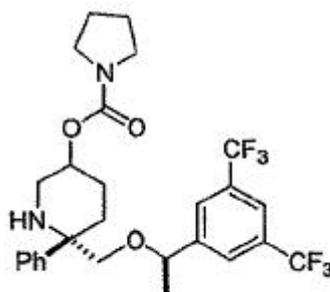
Ejemplo 50b

15 A una solución de NCbz-alcohol Compuesto 46 (0,223 g, 0,385 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (8 ml) a 0°C se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,055 ml, 0,46 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 6°C durante 15 minutos y se seguidamente se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH_3OH (7 ml) y se añadió agua (5 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió K_2CO_3 (0,16 g, 1,16 mmol, 3 eq.) la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y seguidamente se calentó a 23°C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró seguidamente a vacío y se añadió agua (100 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto de NCbz-carbamato (232 mg) que se hidrógeno para dar la mezcla de los productos deseados Ejemplo 50a y 50b usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 43a y Ejemplo 43b a partir de Compuesto 48. La mezcla de dos productos se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (1:4, hexano: EtOAc) para proporcionar Ejemplo 50a y Ejemplo 50b puro.

20 Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 491,1 para el Ejemplo 50a (isómero menos polar);

Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 491,1 para el Ejemplo 50b (isómero más polar).

25 Ejemplo 51



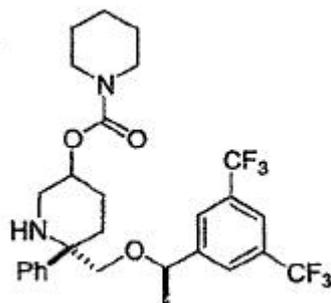
30 Una mezcla de NCbz-alcohol Compuesto 46 (0,2 g, 0,344 mmol, 1 eq.), 1,4-dioxano (3 ml), cloruro de 1-pirrolidino-carbonilo (0,076 ml, 0,69 mmol, 2 eq.) y piridina seca (0,084 ml, 1,03 mmol, 3 eq.) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se diluyó con EtOAc (150 ml). La mezcla se lavó con agua (100 ml) y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto de NCbz-carbamato (232 mg) que se hidrogenó para dar la mezcla de los productos deseados Ejemplo 51a y 51b

usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 43a y Ejemplo 43b a partir de Compuesto 48. La mezcla de dos productos se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (2:3, hexano:EtOAc) para proporcionar isómero menos polar Ejemplo 51a y el isómero más polar Ejemplo 51b.

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 545,1 para el Ejemplo 51a;

5 Electropulverización MS $[M+1]^+$ 545,1 para el Ejemplo 51b.

Ejemplo 52

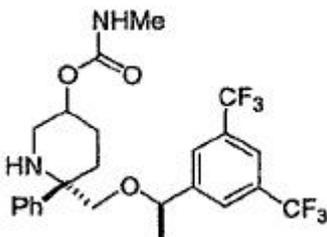


10 El Ejemplo 52a y Ejemplo 52b se prepararon a partir del Compuesto 46 usando un procedimiento similar al usado para la preparación del Ejemplo 51a y Ejemplo 51b y usando cloruro de 1-piperidino-carbonilo en lugar de cloruro de 1-pirrolidino-carbonilo.

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 559,1 para el Ejemplo 52a (isómero menos polar);

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 559,1 para el Ejemplo 52b (isómero más polar).

Ejemplo 53

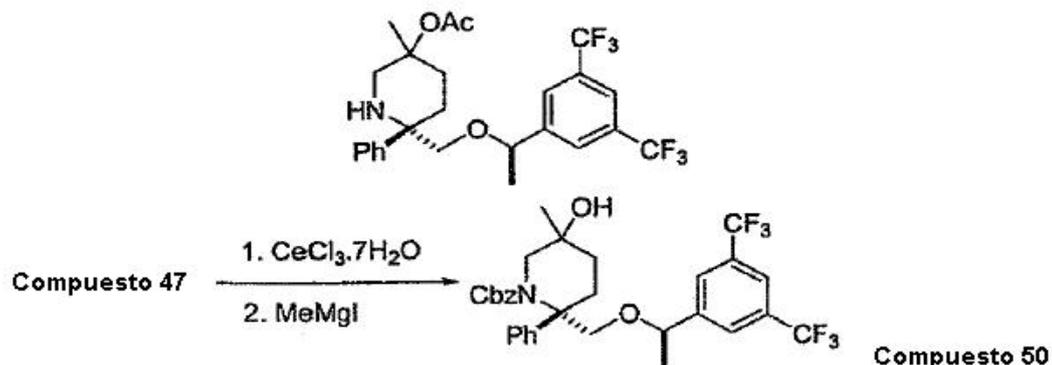


15 El Ejemplo 53a y Ejemplo 53b se prepararon a partir del Compuesto 46 usando un procedimiento similar al usado para la preparación Ejemplo 51a y Ejemplo 51b y usando isocianato de metilo en lugar de cloruro de 1-pirrolidino-carbonilo.

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 505,1 para el Ejemplo 53a (isómero menos polar);

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 505,1 para el Ejemplo 53b (isómero más polar).

20 Ejemplo 54

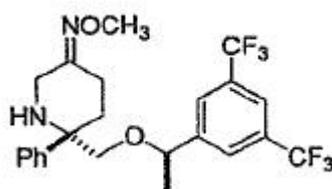


Se añadió CeCl_3 (0,186 g, 0,5 mmol, 2,1 eq.) a un RBF de 25 ml y se calentó a vacío a 140°C durante 2 h. El matraz se enfrió a 23°C bajo N_2 , se añadió THF (2 ml) y la suspensión resultante se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla se enfrió seguidamente a 140°C y se añadió CH_3MgI (0,159 mol, 0,476 mmol, 2 eq.) y se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de Compuesto 47 (0,138 g, 0,238 mmol, 1 eq.) en THF seco (2,5 ml) y al mezcla de reacción se agitó bajo N_2 a 0°C durante 0,25 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (4:1, hexano:Et₂O) para proporcionar NCbz-alcohol Compuesto 50 (0,115 g, 80%).

El NCbz-alcohol Compuesto 50 se convirtió en el producto deseado Ejemplo 54 (63% de rendimiento sobre las dos etapas) usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 49 a partir del Compuesto 46.

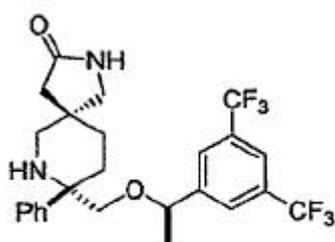
Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 504,1 para el Ejemplo 54.

Ejemplo 55

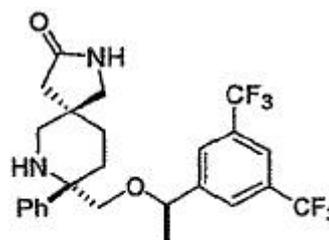


A una solución de Compuesto 47 (0,1 g, 0,173 mmol, 1 eq.) en piridina seca (1 ml) se añadió hidrocloreuro de metoxilamina (0,058 g, 0,69 mmol, 4 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar NCbz-oxima (0,102 g, 97%) que se hidrógeno para proporcionar el producto en bruto Ejemplo 55 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 43a y Ejemplo 43b a partir del Compuesto 48, excepto que la reacción se llevó a cabo en una atmósfera de balón de H_2 a TA en lugar de un agitador Parr a 2,76 bares. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (4:1, EtOAc:hexano) para proporcionar el Ejemplo 55 (0,063 g, 79%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 475,1.

Ejemplos 56a y 56b

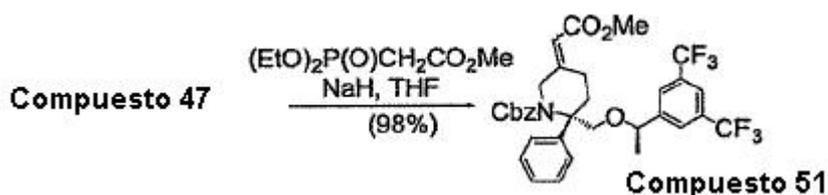


Ejemplo 56a



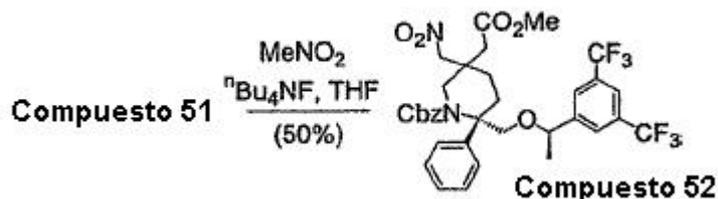
Ejemplo 56b

Etapas 1:



A una suspensión de NaH (1,8 g, 44,5 mmol, 60% en aceite) en THF (200 ml) a 0°C bajo N_2 se añadió dietilfosfonoacetato de metilo (8,2 ml, 44,5 mol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y se añadió una solución de cetona Compuesto 47 (8,6 g, 14,8 mol) en THF (50 ml). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h antes de que se inactivara con solución saturada de NH_4Cl . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una purificación por cromatografía de columna [hexano-EtOAc, 4:1 (v/v)] proporcionó el éster insaturado Compuesto 51 (9,2 g, 98%) en forma de un aceite incoloro. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 636,1.

Etapa 2:

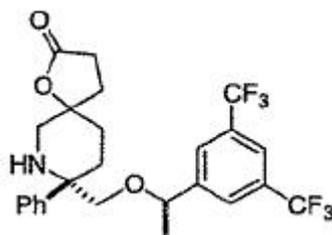


Una mezcla de éster insaturado Compuesto 51 (9,2 g, 14,5 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (145 ml, 1,0 M en THF) en CH_3NO_2 se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se inactivó con solución saturada de NH_4Cl . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una purificación por cromatografía de columna [hexano-acetona, 9:1 (v/v)] proporcionó el alqueno menos por (4,1 g, 45%) en forma de un aceite incoloro. Una elución continua con el mismo sistema disolvente proporcionó el nitroéster más polar Compuesto 52 (5,1 g, 50%) en forma de un aceite incoloro. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 670,1.

10 Etapa 3:

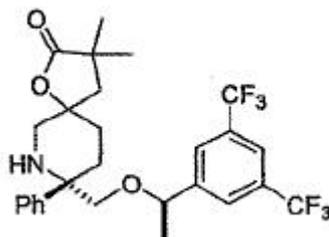
Una mezcla de Compuesto 52 (5,1 g, 7,32 mol), una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% sobre carbono) y una cantidad catalítica de Ni-Raney (suspensión al 50% en agua) se agitó en un hidrogenador de Parr a 3,45 bares durante una noche. La mezcla se filtró a través de un cartucho de celite y los disolventes se separaron a vacío para proporcionar una mezcla de Ejemplo 56a y 56b en forma de un aceite incoloro (3,5 g, 95%). Una separación por HPLC usando una columna Chiralcel OD [hexano-isopropanol, 9:1 (v/v)] proporcionó el isómero menos polar Ejemplo 56a en forma de una espuma blanca. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 501,1. Una elución continua con el mismo sistema disolvente proporcionó el isómero más polar Ejemplo 56b en forma de un aceite incoloro. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 501,1.

Ejemplo 57



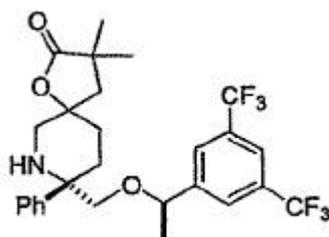
20 A una solución de propiolato de etilo (0,27 mol, 2,69 mmol) en THF (100 ml) a -78°C bajo N_2 , se añadió t-butil-litio (1,6 ml, 2,69 mmol, 1,7 M en pentano). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y se añadió una solución de Compuesto 47 (519 mg, 0,90 mmol) en THF (5 ml) la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, seguidamente se inactivó con HOAc a -78°C . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una purificación y cromatografía de columna [hexano-EtOAc, 4:1 (v/v)] proporcionaron un aceite incoloro. El aceite se disolvió en EtOH y se añadió una cantidad catalítica de paladio (10% sobre carbono). La mezcla se agitó en un hidrogenador Parr a 3,10 bares durante una noche. La mezcla se filtró a través de un cartucho de celite y los disolventes se separaron a vacío para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en tolueno y se añadió una cantidad catalítica de p-TsOH. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de ser enfriada a TA, la mezcla se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. Los disolventes se separaron a vacío para proporcionar una mezcla de Ejemplo 57a y 57b en forma de un aceite incoloro. Una separación por cromatografía de columna [hexano-éter, 1:2 (v/v)] proporcionó el isómero menos polar Ejemplo 57a (67 mg, 15%) en forma de una espuma blanca. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 502,1. Una elución continua con el mismo sistema disolvente proporcionó el isómero principal más polar Ejemplo 57b (134 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 502,1.

Ejemplo 58



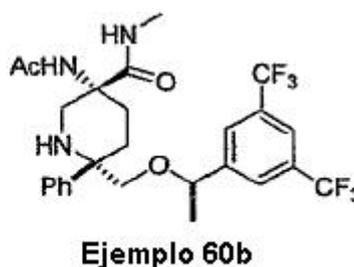
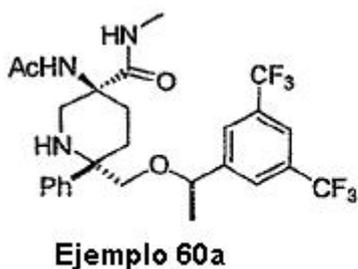
5 A una solución de Ejemplo 57a (112 mg, 0,22 mmol) en THF (5 ml) a -78°C bajo N_2 , se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,1 ml, 1,12 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y se añadió CH_3I (70 μl , 1,12 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h antes de ser inactivada con solución saturada de NH_4Cl . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una purificación y por cromatografía de columna [hexano-éter, 3:1 (v/v)] Ejemplo 58 (92 mg, 78%) en forma de un aceite incoloro. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 530,1.

Ejemplo 59

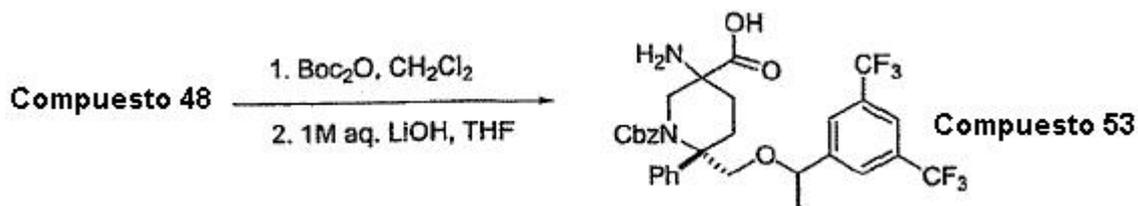


10 El Ejemplo 59 (75%) se preparó a partir del Ejemplo 57b de una manera similar a la usada para preparar el Ejemplo 58 a partir del Ejemplo 57a. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 530,1.

Ejemplos 60a y 60b



15 Etapa 1:



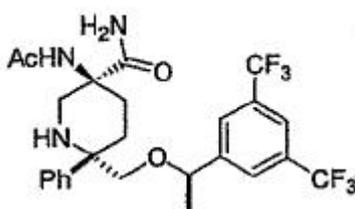
20 A una solución de Compuesto 48 (0,5 g, 0,77 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,37 g, 1,69 mmol, 2,2 eq.) seguido de DMAP (0,035 g, 0,286 mol, 0,37 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró seguidamente a través de un cartucho corto de sílice usando (1:1 hexano:EtOAc) y se concentró a vacío para proporcionar diBoc-hidantoína (0,59 g, 90%). La diBoc-hidantoína (0,59 g, 0,7 mmol, 1 eq.) se disolvió en THF (30 ml) y se añadió solución acuosa 1 M de LiOH (5,56 ml, 5,56 mmol, 8 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el Compuesto 53 en bruto (0,52 g) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25

Etapa 2:

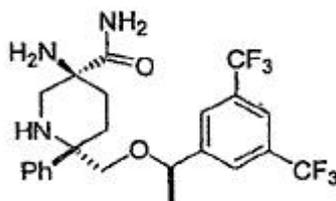
A una mezcla de Compuesto 53 en bruto (0,52 g) en piridina (3 ml) y THF (2 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (0,072 ml, 1 mmol, 1,2eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 23°C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción seguidamente se concentró y se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (5:95, MeOH:EtOAc) para proporcionar un aceite amarillo de producto N-acetilado (0,31 g, 0,456 mmol, 1 eq.) que se disolvió en THF (10 ml). Se añadió una solución 2 M solución de CH₃NH₂ en THF (2,3 ml, 4,6 mmol, 10 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C y se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar NCbz-amida en bruto que se hidrogenó para proporcionar la mezcla de dos isómeros Ejemplo 60a y 60b usando un procedimiento similar a la preparación de Ejemplo 43a y Ejemplo 43b a partir de Compuesto 48. La mezcla de dos productos se separó por HPLC "columna ChiralPak AD" usando (1:9, IPA : hexano) para proporcionar el isómero más polar puro Ejemplo 60a, Electropulverización MS [M+1]⁺ 546,1 y el isómero menos polar puro Ejemplo 60b, Electropulverización MS [M+1]⁺ 546,1.

Ejemplo 61

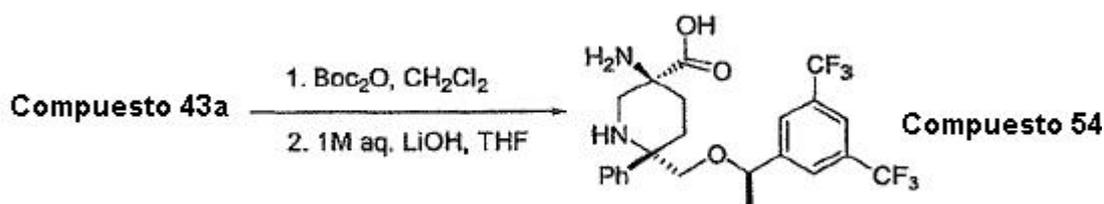


El Ejemplo 61 se preparó a partir del Ejemplo 43a usando un procedimiento similar a la preparación de los Ejemplos 60a y 60b a partir del Compuesto 48, pero usando una solución de amoníaco (0,5 M en 1,4 en dioxano) en lugar de solución CH₃NH₂ (2 M en THF). Electropulverización MS [M+1]⁺ 532,1.

Ejemplo 62

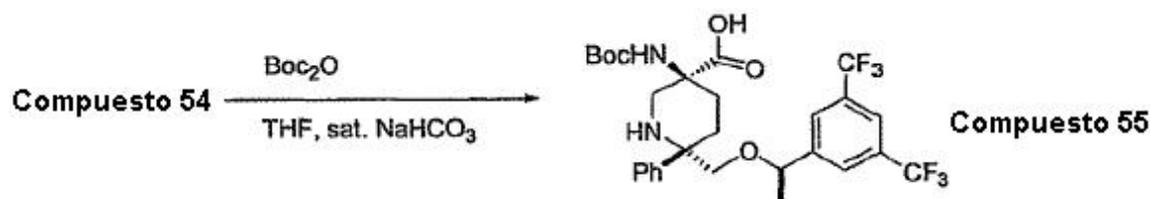


Etapa 1:



El Compuesto 54 se preparó a partir del Ejemplo 43a usando un procedimiento similar a la preparación de los Compuesto 53a a partir del Compuesto 48. El Compuesto 54 se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 2:

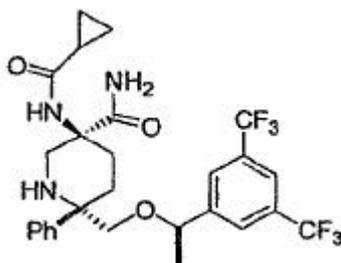


A una mezcla de Compuesto 54 (0,5 g, 1,02 mmol, 1 eq.) en THF (30 ml) se añadió NaHCO_3 acuoso saturado seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (0,58 g, 2,65 mmol, 2,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió ácido cítrico acuosa al 10% (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar Compuesto 55 en bruto (0,93 g) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 3:

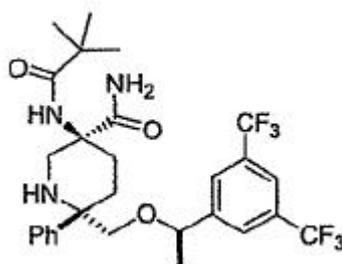
A una solución de Compuesto 55 (0,93 g, 1,57 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió DIEA (0,83 ml, 4,72 mmol, 3 eq.) seguido de PiBOP (1,23 g, 2,4 mmol, 1,3 eq.). Después de 15 minutos se añadió una solución 0,5 M de amoníaco en 1,4-dioxano (31,5 ml, 15,75 mmol, 10 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (1:10:89, Et_3N : MeOH: EtOAc) para proporcionar NBoc-amida que se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se enfrió a 0°C . Se añadió TFA (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 23°C y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (10:90, MeOH: EtOAc) para proporcionar el producto deseado Ejemplo 62 (0,18 g, 35% sobre las tres etapas), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 490,1.

Ejemplo 63



El Ejemplo 63 se preparó a partir del Ejemplo 62 usando un procedimiento similar a la preparación de los Ejemplo 14 a partir del Ejemplo 13 y usando cloruro ácido de ciclopropilo en lugar de cloruro de propionilo y usando también DIEA (1,3 eq.). Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 558,1.

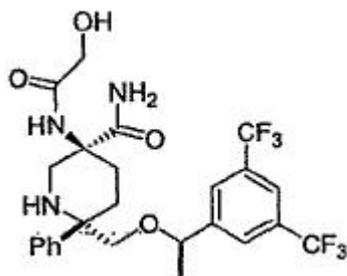
Ejemplo 64



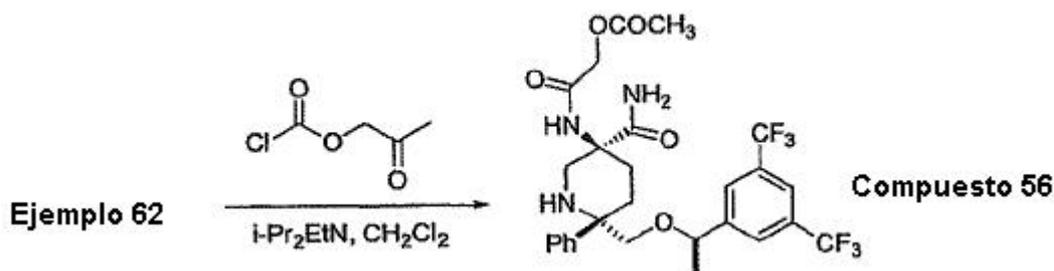
El Ejemplo 64 se preparó a partir del Ejemplo 62 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 14 a partir del Ejemplo 13 y usando cloruro de t-butilo en lugar de cloruro de propionilo.

Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 574,1.

Ejemplo 65



Etapa 1:

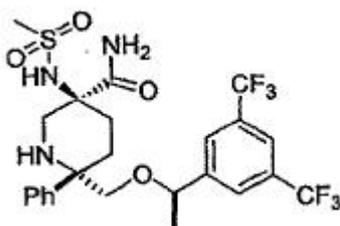


5 El Compuesto 56 se preparó a partir del Ejemplo 62 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 14 a partir del Ejemplo 13 y pero usando cloruro de acetoxiacetilo en lugar de cloruro de propionilo. El Compuesto 56 en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 2:

10 El Compuesto 56 en bruto se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió KHCO_3 (3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (10: 90, MeOH: EtOAc) para proporcionar el producto deseado Ejemplo 65, Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 548,1.

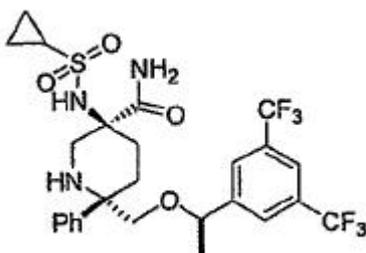
Ejemplo 66



El Ejemplo 66 se preparó a partir del Ejemplo 62 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 14 a partir del Ejemplo 13 y usando cloruro de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ en lugar de cloruro de propionilo.

15 Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 568,1 para el Ejemplo 66.

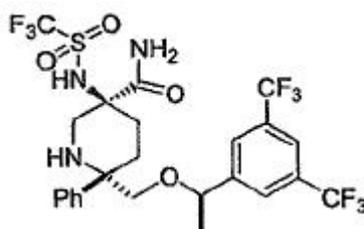
Ejemplo 67



El Ejemplo 67 se preparó a partir del Ejemplo 62 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 14 a partir del Ejemplo 13 y usando cloruro de ciclopropilsulfonilo en lugar de cloruro de propionilo. Electropulverización

MS [M+1]⁺ 594,1.

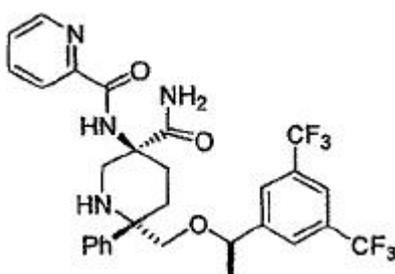
Ejemplo 68



5 El Ejemplo 68 se preparó a partir del Ejemplo 62 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 14 a partir del Ejemplo 13 y usando anhídrido trifluorometanosulfónico en lugar de cloruro de propionilo.

Electropulverización MS [M+1]⁺ 622,1 para el Ejemplo 68.

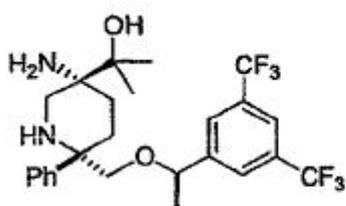
Ejemplo 69



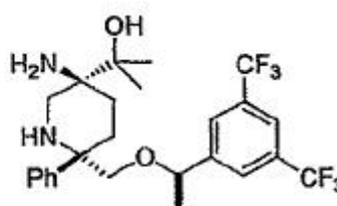
10 El Ejemplo 69 se preparó a partir del Ejemplo 62 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplos 14 a partir del Ejemplo 13 y usando cloruro de nicotinoilo en lugar de cloruro de propionilo.

Electropulverización MS [M+1]⁺ 595,1 para el Ejemplo 69.

Ejemplo 70a y 70b

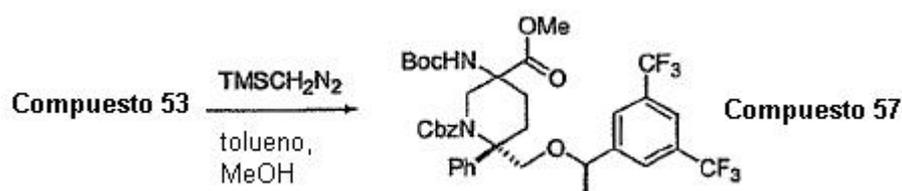


Ejemplo 70a



Ejemplo 70b

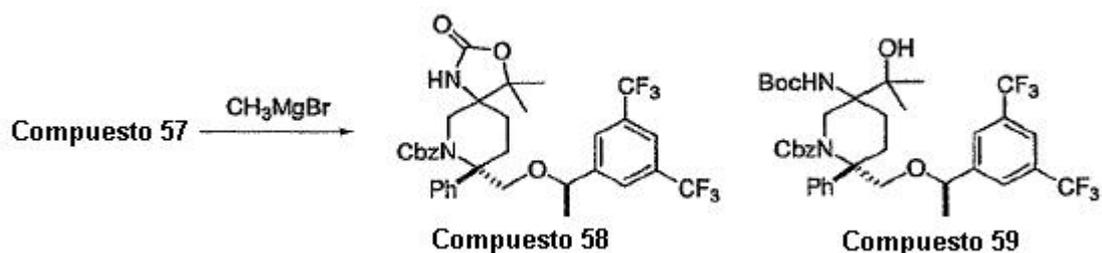
Etapas 1:



15

A una mezcla de Compuesto 53 (4 g, 5,52 mmol, 1 eq.), tolueno (46 ml) y MeOH (18 ml) a 0°C se añadió TMSCH₂N₂ (solución 2 M en hexano, 13,8 ml, 27,6 mmol, 5 eq.) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Seguidamente la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (2:1, hexano: EtOAc) para proporcionar el Compuesto 57 (1,8 g, 44%).

20 Etapas 2:

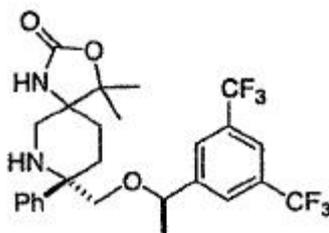


- 5 A una mezcla de Compuesto 57 (1 g, 1,35 mmol, 1 eq.) en THF seco (18 ml) a 0°C se añadió CH₃MgBr (solución 1 M en n-butyl-éter, 3,24 ml, 3,24 mmol, 2,4 eq.) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Seguidamente la mezcla de reacción se calentó a 23°C y agitó durante 18 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (2:1, hexano: EtOAc) para proporcionar el Compuesto 58 más polar (0,52 g, 56%) y el Compuesto 59 menos polar (0,31 g, 34%).

Etapa 3:

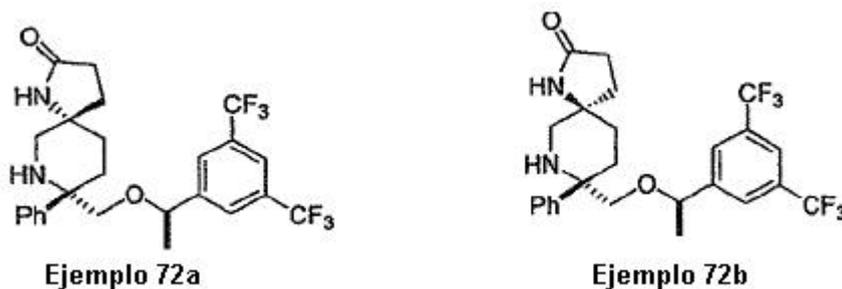
- 10 El Compuesto 59 se desprotegió con TFA usando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 62. El compuesto de NCbz-aminoalcohol se hidrogenó para proporcionar la mezcla de dos isómeros Ejemplo 70a y 70b usando un procedimiento similar a la proporción de los Ejemplos 43a y 43b a partir del Compuesto 48. La mezcla de dos productos se separó mediante HPLC en una "columna ChiralCel OD" (1:9, IPA : hexano) para proporcionar el isómero menos polar Ejemplo 70a, Electropulverización MS [M+1]⁺ 505,1, y isómero más polar Ejemplo 70b, Electropulverización MS [M+1]⁺ 505,1.

- 15 Ejemplo 71

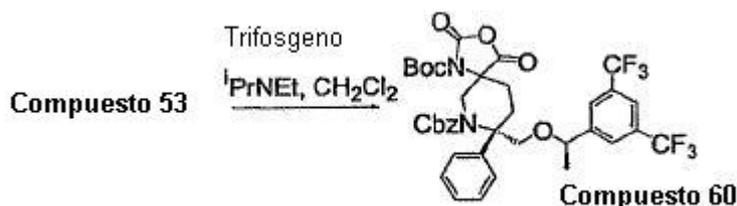


- 20 El Compuesto 58 se hidrogenó para dar una mezcla de productos deseados Ejemplo 71a y 71b usando un procedimiento similar a la preparación de los Ejemplos 43a y 43b a partir de Compuesto 48. La mezcla de dos productos se purificó mediante cromatografía de columna sobre Biotage (1:1, hexano: EtOAc) para proporcionar el isómero menos polar puro Ejemplo 71a, Electropulverización MS [M+1]⁺ 531,1 y el isómero más polar puro Ejemplo 71b, Electropulverización MS [M+1]⁺ 531, 1.

Ejemplos 72a y 72b

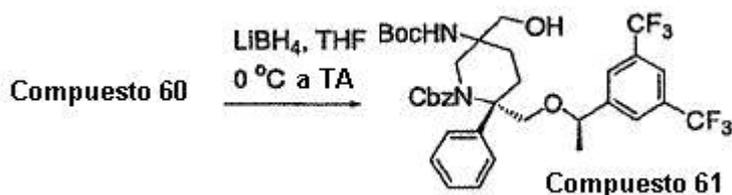


Etapa 1:



A una solución de Compuesto 53 en bruto (19 g) en CH_2Cl_2 (300 ml) a TA se añadió DIEA (15 ml, 0,087 moles) seguido de trifosgeno (4,34 g, 0,015 moles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se filtró a través de un cartucho de sílice. Los disolventes se separaron a vacío para proporcionar el Compuesto 60 en bruto en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente reacción sin purificaciones adicionales.

Etapa 2:

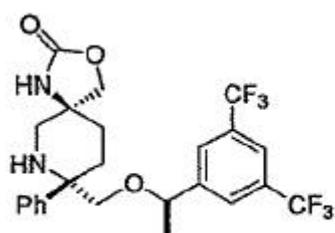


A el Compuesto 60 en bruto en THF (200 ml) a 0°C se añadió LiBH_4 (1,26 g, 0,058 mol) en pequeñas partes. La mezcla se agitó a TA durante 18 h antes de inactivar con una solución saturada de NH_4Cl . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con (100 x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una purificación por cromatografía de columna [hexano- EtOAc, 4:1 (v/v)] proporcionó el Compuesto 61 (12,9 g, 62% global) en forma de una espuma blanca.

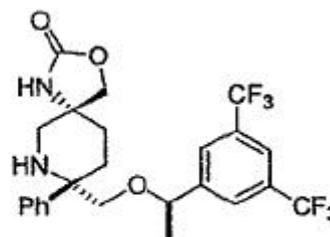
Etapa 3:

Se añadió cloruro de oxalilo (4,2 ml, 0,048 mol) a una solución de DMSO (6,8 ml, 0,096 moles) en CH_2Cl_2 (300 ml) a a -78°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos antes de que se añadiera una solución de Compuesto 61 (8,5 g, 0,012 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1h adicional y se añadió Et_3N (23,5 ml) el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se calentó a TA antes de ser inactivada con solución saturada de NaHCO_3 . Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. La separación de los disolventes a vacío proporcionó un aldehído en forma de un aceite. A una mezcla de NaH (1,44 g, 0,036 mol) en THF a 0°C se añadió dietilfosfonoacetato de metilo (6,6 ml, 0,036 moles) la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y se añadió una solución de aldehído en THF (100 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NH_2Cl . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una purificación por cromatografía de columna [hexano-EtOAc, 4:1 (v/v)] proporcionó un éster en forma de una espuma blanca. El éster se disolvió en EtOH (100 ml) y se añadió una cantidad catalítica de paladio (1,28 g, 10% sobre carbono). La mezcla se agitó bajo H_2 (3,45 bares) durante 2 días. Se añadió una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% sobre carbono) a la mezcla y la mezcla se agitó nuevamente bajo H_2 (3,45 bares) durante 5 h. La mezcla se filtró a través de un cartucho de celite y los disolventes se separaron a vacío para proporcionar una espuma blanca. La espuma se disolvió seguidamente en CH_2Cl_2 (200 ml) y se añadió TFA (8,9 ml, 0,12 moles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se enfrió a 0°C antes de que fuera neutralizada con solución saturada de NaHCO_3 . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. Los disolventes se separaron a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en CH_3OH (50 ml) y se añadió una cantidad catalítica de K_2CO_3 (166 mg, 0,0012 mol) la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. Después de haber enfriado a TA, la mezcla se filtró a través de un cartucho de sílice y los disolventes se separaron a vacío. Una purificación por cromatografía de columna (EtOAc) proporcionó la mezcla de 2 isómeros Ejemplo 72a y 72b (2,3 g, 38% global) en forma de una espuma blanca. Una separación por HPLC usando Chiralcel OD [hexano-isopropanol, 95:5 (v/v)] proporcionó el isómero principal menos polar Ejemplo 72a en forma de una espuma blanca. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+ = 501,1$. Una elución continua con el mismo sistema disolvente proporcionó el isómero menos polar Ejemplo 72b en forma de un aceite incoloro. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+ 501,1$.

Ejemplos 73a y 73b



Ejemplo 73a



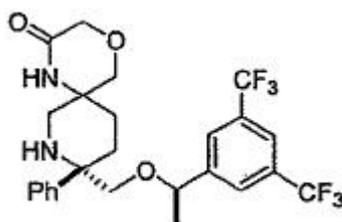
Ejemplo 73b

A una solución de Compuesto 61 (3 g, 4,22 mmol, 1 eq.) en DMF (60 ml) a 0°C se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,122 g, 5,07 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se dejó calentar a 23°C y se agitó durante 45 minutos. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (2:1, hexano:EtOAc) para proporcionar el producto deseado que se hidrogenó para proporcionar la mezcla de dos isómeros Ejemplo 73a y 73b usando un procedimiento similar a la preparación de los ejemplos Ejemplos 43a y 43b a partir de Compuesto 48. La mezcla de dos productos se separó por HPLC, "columna ChiralPak AD" (5:95, IPA : hexano) para proporcionar el isómero menos polar puro Ejemplo 73a y isómero más polar Ejemplo 73b.

10 Electropulverización MS [M+1]⁺ 503,1 para el Ejemplo 73a.

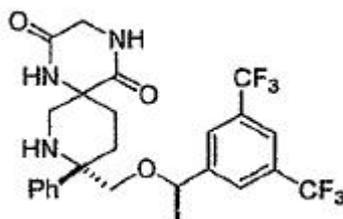
Electropulverización MS [M+1]⁺ 503,1 para el Ejemplo 73b.

Ejemplo 74

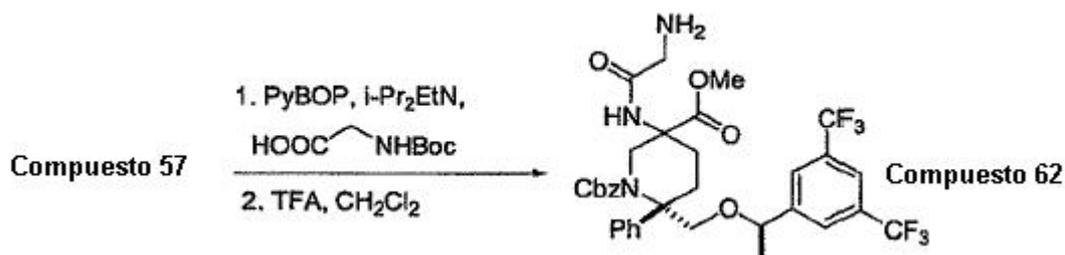


Se disolvió Compuesto 61 (1,68 g, 2,36 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (50 ml), se añadió TFA (5,46 ml, 70,9 mmol, 30eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 2,5 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml) y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el producto de amino-alcohol en bruto (1,4 g, 97%). El producto (0,32 g, 0,524 mol, 1eq.) se disolvió en THF seco (10 ml) y se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,025 g, 0,63 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 5 minutos y seguidamente se añadió cloroacetato de etilo (0,062 ml, 0,576 mol, 1,1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (2:3, hexano:EtOAc) para proporcionar el producto (0,1 g, 32%) que se hidrogenó para proporcionar la mezcla de dos isómeros Ejemplo 74a y 74b usando un procedimiento similar a la preparación de los Ejemplos 43a y 43b a partir de Compuesto 48. La mezcla de dos productos se separó mediante HPLC "columna ChiralCel OD", usando (1:9, IPA : hexano) para proporcionar el Ejemplo 74a puro, Electropulverización MS [M+1]⁺ 517,1. y el ejemplo Ejemplo 74b puro, Electropulverización MS [M+1]⁺ 517,1.

Ejemplo 75



30 Etapa 1:

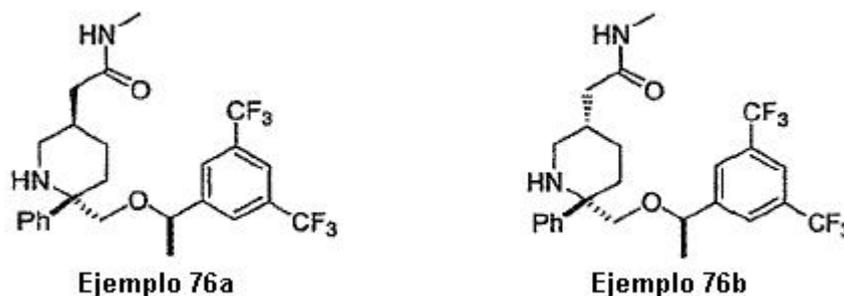


El Compuesto 57 se convirtió en Compuesto 62 (72% de rendimiento sobre dos etapas) usando un acoplamiento en PIBOP seguido de procedimientos de desprotección con TFA como se describió en la preparación del Ejemplo 62 a partir del Compuesto 55 pero usando Compuesto 57 (1 eq.) en lugar de amoníaco y NH-Boc-glicina (2 eq.) en lugar de Compuesto 55.

Etapas 2:

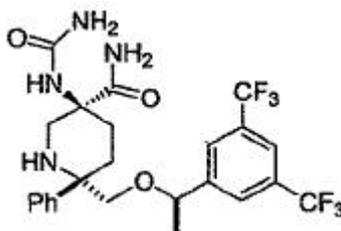
Se disolvió Compuesto 62 (0,5 g, 0,72 mmol, 1 eq.) se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió Et₃N (1 ml, 7,2 mmol, 10 eq.). La mezcla resultante se calentó a 23°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó seguidamente por cromatografía de columna sobre Biotage (EtOAc) para proporcionar NCbz-dicetopiperazina (0,33 g) que se hidrogenó para suministrar la mezcla de dos isómeros Ejemplo 75a y 75b usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplos 43a y 43b a partir de Compuesto 48. La mezcla de dos productos se separó mediante HPLC en una "columna ChiralPak AD" usando (5:95, IPA: hexano) para proporcionar el isómero menos polar puro Ejemplo 75a (0,03 g, 8% dos etapas), Electropulverización MS [M+1]⁺ 530,1, y el isómero más polar Ejemplo 75b, (0,04 g, 11% dos etapas), Electropulverización MS [M+1]⁺ 530, 1.

Ejemplos 76a y 76b



Se hidrogenó Compuesto 51 (3,66 g, 5,76 mmol, 1 eq.) usando un procedimiento similar a la preparación de los Ejemplos 43a y 43b a partir de Compuesto 48 y el producto Electropulverización MS [M+1]⁺ hidrogenado (2,85 g) se trató con CH₂NH₂ (solución 2 M en CH₃OH, 200 ml) y se agitó a 23°C durante 18 h. Seguidamente la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (1:9, MeOH: EtOAc) para proporcionar la mezcla de dos isómeros Ejemplo 76a y 76b. La mezcla de dos isómeros se separó mediante HPLC en "columna ChiralPak AD" usando (5:95, IPA: hexano) para proporcionar el isómero menos polar puro Ejemplo 76b, Electropulverización MS [M+1]⁺ 503,1, y isómero más polar Ejemplo 76a, Electropulverización MS [M+1]⁺ 503,1.

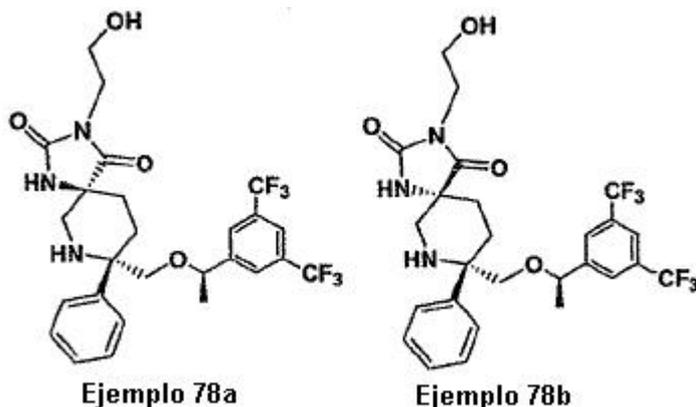
Ejemplo 77



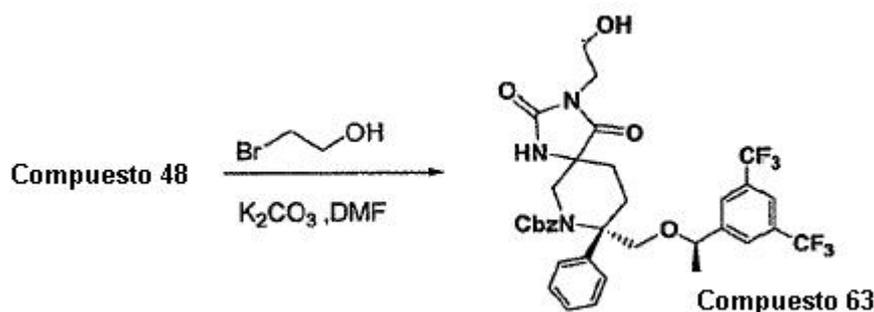
Se disolvió el Ejemplo 62 (0,07 g, 0,133 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (3 ml) y se añadió DIEA (0,03 ml, 0,147 mmol, 1,1 eq.) seguido de (pmb)-isocianato de 4-metoxifenilo (0,021 ml, 0,147 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 h. La mezcla de reacción seguidamente se concentró y se trató con CH₃CN (3 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió nitrato de amonio/cerio (0,24 g, 0,44 mmol, 4 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (15:85, MeOH: EtOAc) para proporcionar el Ejemplo 77 (0,03 g, 42%),

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 533,1.

Ejemplos 78a y 78b



Etapa 1:



5

En un RBF de 15 ml secado a la llama se añadió Compuesto 48 (0,25 g, 0,385 mmol, 1 eq.) en DMF (1 ml) a K_2CO_3 (0,106 g, 0,77 mmol, 2 eq.) seguido de 2-bromoetanol (0,033 ml, 0,46 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA y seguidamente se calentó a 50°C durante 6 h. La reacción se verificó mediante TLC (60/40 EtOAc/Hexano). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con H_2O , se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se combinó y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se purificó usando Biotage usando 2:3 EtOAc/Hexano a 3:2 EtOAc/Hexano para eluir el Compuesto 63 en forma de una mezcla de dos isómeros (0,258 g, 97%), Electropulverización MS $[M+1]^+$ 694, 1.

10

Etapa 2:

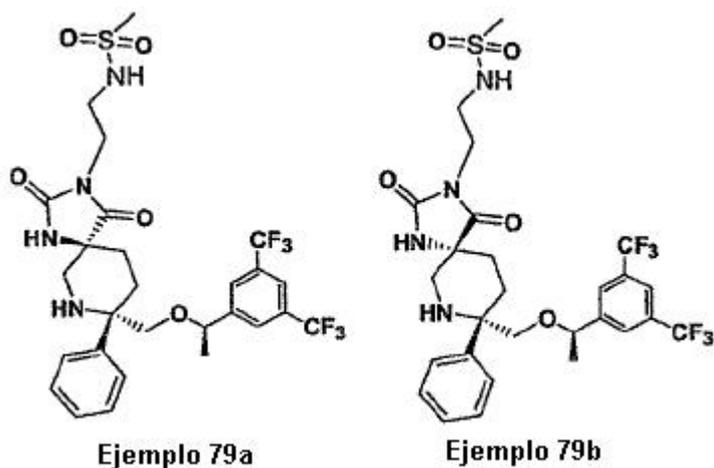
A una solución de Compuesto 63 (0,25 g, 0,36 mmol, 1 eq.) en MeOH anhidro se añadió (5,5 ml) 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,08 g): La mezcla de reacción se purgo con N_2 seguido de H_2 y se agitó durante 18 h bajo H_2 . La reacción se verificó por TLC (60/40 EtOAc/Hexano). El catalizador se filtró a través de un cartucho de celite y la solución se concentró para proporcionar el producto en bruto. El material se sometió a cromatografía rápida usando una Biotage (80:20 EtOAc/Hexano). Los isómeros se separaron para proporcionar el Ejemplo 78a y Ejemplo 78b (0,13 g, 63%).

15

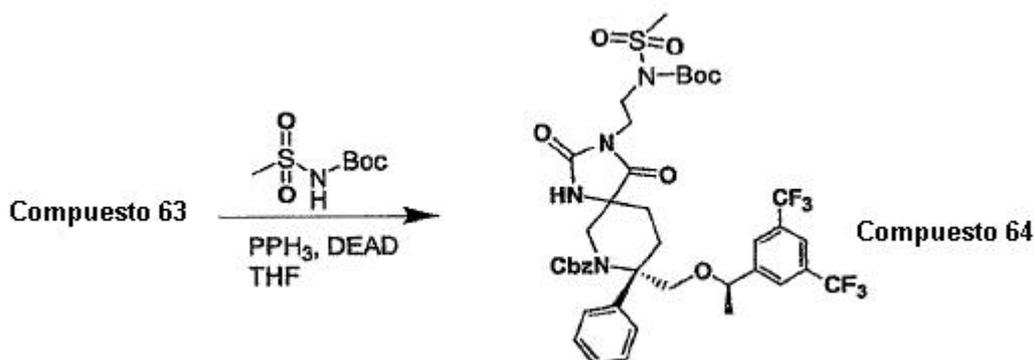
Electropulverización MS $[M+1]^+$ 560,1 para el Ejemplo 78a (isómero menos polar);

20 Electropulverización MS $[M+1]^+$ 560,1 para el Ejemplo 78b (isómero más polar).

Ejemplos 79a y 79b

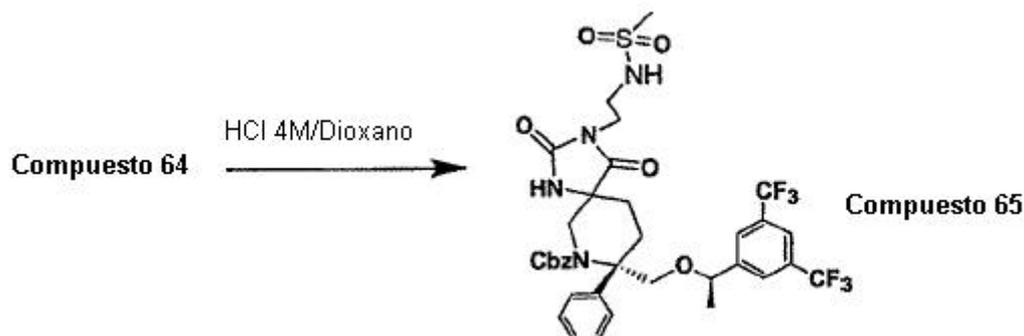


Etapa 1:



5 Se disolvió N-(Boc)-metanosulfonamida (0,041 g, 0,43 mmol, 1,5 eq.) en THF seco (1 ml) y se añadió trifenil-
fosfina (0,228 g, 0,43 mmol, 3 eq.) la solución resultante se agitó bajo N₂ y se añadieron una solución de Compuesto 63 (0,2
g, 0,29 mmol, 1 eq.) en THF seguido de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (0,12 ml, 0,26 mmol, 2,5 eq.) la reacción
se verificó mediante TLC (60/40 EtOAc/Hexano). Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró para
proporcionar un aceite amarillo que se sometió a cromatografía rápida usando una Biotage (1:1 EtOAc/Hexano) para
10 eluir el producto, Compuesto 64, en forma de una mezcla de dos isómeros (0,24 g, 95%), Electropulverización MS
[M+1]⁺ 871,1.

Etapa 2:



15 A una solución de Compuesto 64 (0,25 g, 0,29 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) a 0°C se añadió HCl 4 M en
dioxano (0,755 ml, 2,9 mmol, 10 eq.). La reacción se calentó a TA y se verificó por TLC (60/40 EtOAc/Hexano). Tras
completarse la reacción se inactivó con agua, se diluyó con CH₂Cl₂ se lavó con NaHCO₃ saturado y se secó sobre
Na₂SO₄ para proporcionar el Compuesto 65 en bruto en forma de una mezcla de dos isómeros (0,2 g, 89%). El
material en bruto se utilizó sin ninguna purificación.

Electropulverización MS [M+1]⁺ 771,1 para Compuesto 65.

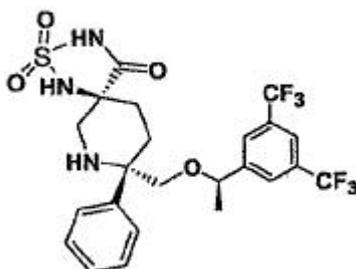
Etapa 3:

5 A una solución de Compuesto 65 (0,2 g, 0,26 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 ml) se añadió 10% de Pd/C seguido de formiato de amonio (0,082 g, 1,3 mmol, 5 eq.). La reacción se llevo a reflujo bajo N₂ durante 3 h, seguidamente se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó NaHCO₃ y se secó sobre Na₂SO₄. El material en bruto se sometió a cromatografía de placa preparatoria. Los dos isómeros fueron aislados para proporcionar Ejemplo 79a y Ejemplo 79b puros (0,06 g, 36% de total para ambos isómeros).

Electropulverización MS [M+1]⁺ 637,1 para Ejemplo 79a (isómero menos polar);

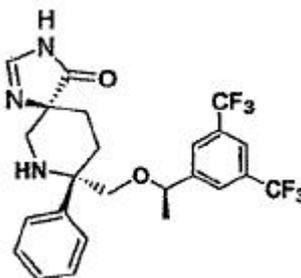
Electropulverización MS [M+1]⁺ 637,1 para Ejemplo 79b (isómero más polar).

Ejemplo 80

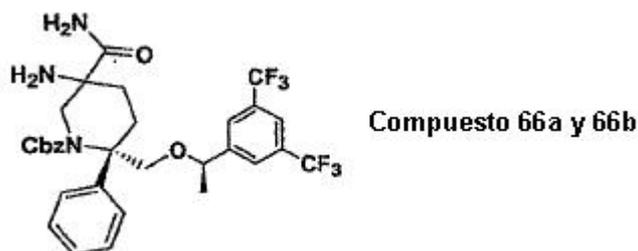


10 A una solución de Ejemplo 62 (0,079 g, 0,127 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se añadió Et₃N (0,108 ml, 0,76 mmol, 6 eq.). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió muy lentamente a la reacción SO₂Cl₂ (0,011 ml, 0,133 mmol, 1,05 eq.) durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 10 h y se verificó por TLC (9:1 EtOAc/CH₃OH). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃, y seco sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se sometió a cromatografía de placa preparatoria para aislar el Ejemplo 80 (0,015 g, 20%), Electropulverización MS [M+1]⁺ 552, 1.

Ejemplo 81

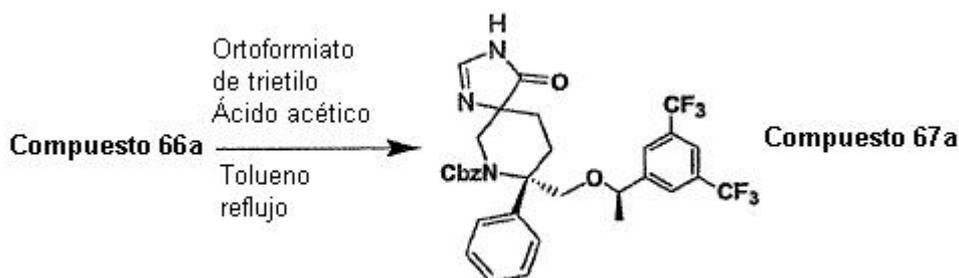


Etapa 1:



20 Los Compuestos 66a y 66b se prepararon a partir de Compuesto 48 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 62 a partir Ejemplo 43a.

Etapa 2:



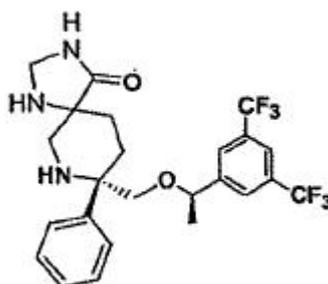
- 5 A una solución de Compuesto 66a (0,34 g, 0,545 mmol, 1 eq.) en tolueno seco (14 ml) se añadió HOAc (0,17 m) seguido de ortoformiato de trietilo (0,363 ml, 2,18 mmol, 4 eq.). La solución se llevó a reflujo durante 12 h y se verificó por TLC (9:1 EtOAc/CH₃OH). La reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con H₂O, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃, y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se sometió a cromatografía rápida usando una Biotage (60:40 EtOAc/Hexano) para eluir el Compuesto 67a (0,272 g, 79%), Electropulverización MS [M+1]⁺ 634,1.

Etapa 3:

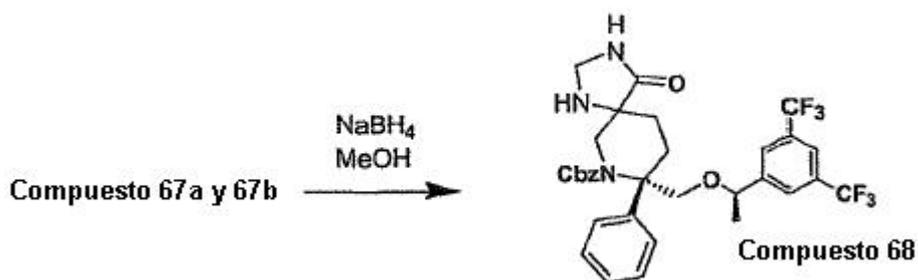
El Ejemplo 81 se prepararon a partir de Compuesto 67a usando un procedimiento similar al de los Ejemplos 79a y 79b a partir Compuesto 65.

- 10 Electropulverización MS [M+1]⁺ 500,1 para el Ejemplo 81.

Ejemplo 82



Etapa 1:



- 15 A una solución de una mezcla de los dos isómeros del Compuesto 67 (0,27 g, 0,426 mmol, 1 eq.) en CH₃OH seco (3 ml) se añadió NaBH₄ (0,048 g, 1,28 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se hizo burbujear tras la adición del reactivo y se agitó durante 5 h bajo N₂. La reacción se verificó mediante TLC (60/40 EtOAc/Hexano), y tras completarse se inactivó con HOAc, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto era una mezcla de dos isómeros, Compuesto 68, (0,25 g, 92%) y se utilizó sin purificación.
- 20

Electropulverización MS [M+1]⁺ 636,1 para el Compuesto 68.

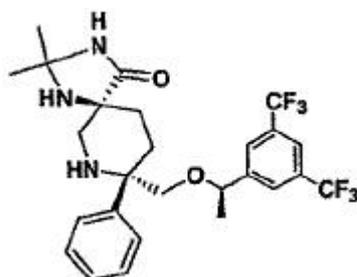
Etapa 2:

- 25 El Ejemplo 82a (isómero menos polar) y Ejemplo 82b (isómero más polar) (0,12 g, 61%) se prepararon a partir del Compuesto 68 usando un procedimiento similar al de la preparación de los Ejemplo 79a y 79b a partir del Compuesto 65.

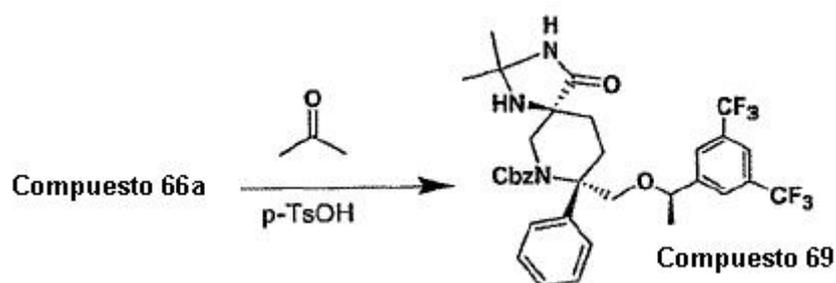
Electropulverización MS $[M+1]^+$ 502,1 para el Ejemplo 82a,

Electropulverización MS $[M+1]^+$ 502,1 para el Ejemplo 82b.

Ejemplo 83



5 Etapa 1:



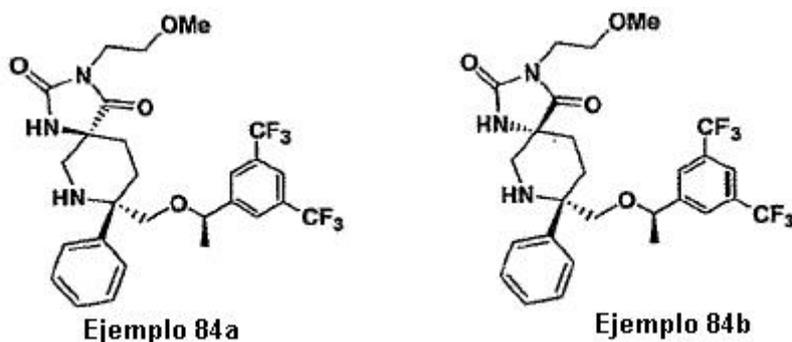
10 A una solución de Compuesto 66a (0,1 g, 0,16 mmol, 1 eq.) en un RBF de 25 ml en MeOH (0,5 ml) se añadió acetona (0,352 ml, 0,48 mmol, 3 eq.) y p-TsOH (0,06 g, 0,32 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 12 h y se verificó mediante análisis del espectro de masas. Tras completarse la reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 y se secó sobre Na_2SO_4 para proporcionar el Compuesto 69, (0,1 g, 94%). El producto en bruto se utilizó sin ninguna purificación.

Etapa 2:

El Ejemplo 83 (0,026 g, 33%) se prepararon a partir del Compuesto 69 usando un procedimiento similar al de la preparación de los Ejemplo 79a y 79b a partir del Compuesto 65.

15 Electropulverización MS $[M+1]^+$ 530,1 para el Ejemplo 83.

Ejemplos 84a y Ejemplo 84b

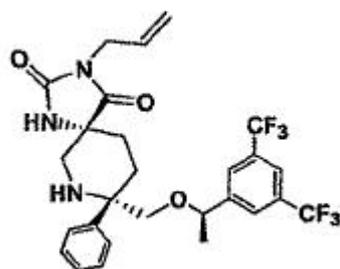


El Ejemplos 84a y el Ejemplo 84b se prepararon similar usando un procedimiento similar al de los Ejemplos 78a y 78b, pero usando 2-bromoetil-metil-éter en lugar de 2-bromoetanol.

20 Electropulverización MS $[M+1]^+$ 574,1 para el Ejemplo 84a,

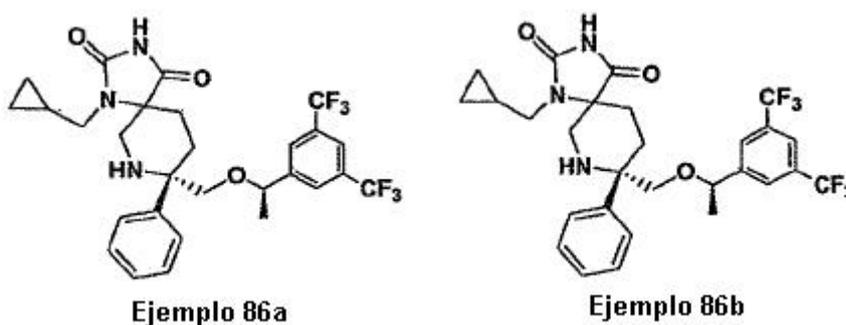
Electropulverización MS $[M+1]^+$ 574,1 para el Ejemplo 84b.

Ejemplo 85



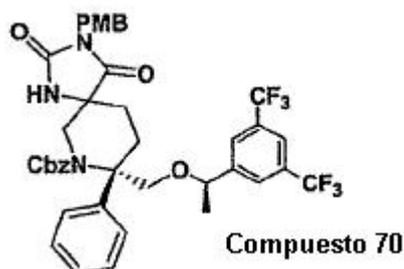
El Ejemplo 85 (46 mg, 88%) se preparó partir del Ejemplo 43b usando un procedimiento similar al del Compuesto 63, pero usando bromuro de alilo en lugar de 2-bromoetanol. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 556,1.

Ejemplo 86a y Ejemplo 86b



5

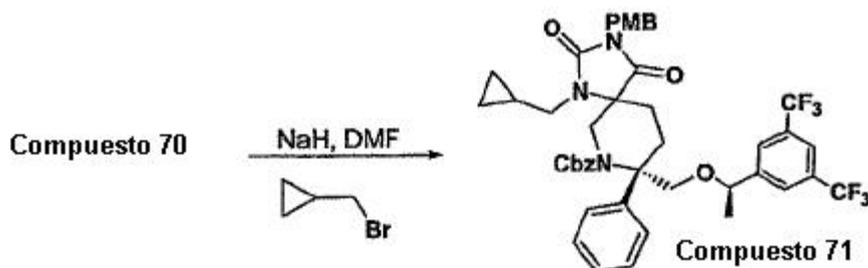
Etapa 1:



El Compuesto 70 (1,14 g, 99%) se preparó partir del Compuesto 48 usando un procedimiento similar al del Compuesto 63 pero usando cloruro de para-metoxibencil en lugar de 2-bromoetanol, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 770,2.

10

Etapa 2:

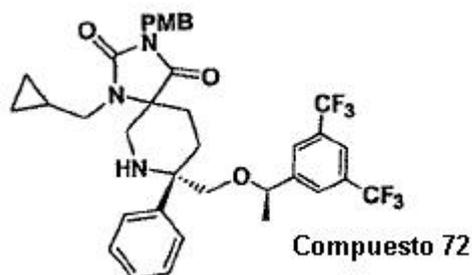


A una solución de Compuesto 70 (0,19 g, 0,25 mmol, 1 eq.) en 1,0 ml de DMF anhidra a 0°C se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,012 g, 0,30 mmol, 1,2 eq.). Después de 5 minutos, el baño con hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 minutos antes de la adición de bromometil-ciclopropano (0,029 ml, 0,30 mmol, 1,2 eq.). Después de 20 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se

15

filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto 71 (0,11 g, 99%) Electropulverización MS $[M+1]^+$ 824,2.

Etapa 3:

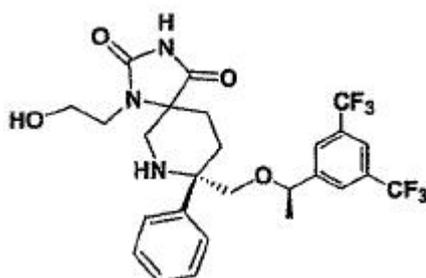


5 El Compuesto 72 (0,24 g, 90%) se preparó a partir del Compuesto 71 usando un procedimiento similar al de los Ejemplos 78a y 78b a partir de los Compuestos 63. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 690,1.

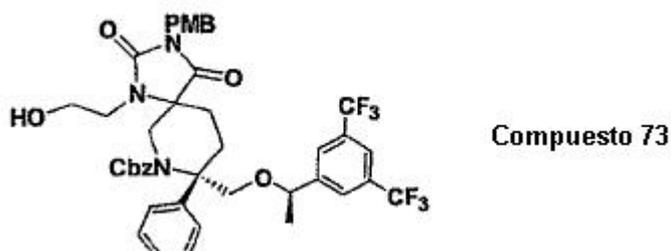
Etapa 4:

10 A una solución de Compuesto 72 (0,24 g, 0,34 mmol, 1eq.) en 5,0 ml de CH_3CN y 1,7 ml de agua a 0°C se añadió nitrato de amonio-cerio (0,79 g, 1,4 mmol, 4 eq.). Después de 5 minutos el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un aceite amarillo. Una purificación por cromatografía sobre una Biotage eluyendo con el gradiente de disolvente 20% de EtOAc/hexano a 30% EtOAc/hexano a 50% EtOAc/hexano proporcionó una mezcla diastereómera de ejemplos Ejemplos 86a y 86b (15 mg, 8%), El Ejemplo 86a menos polar isómeramente puro (14 mg, 7%) Electropulverización MS $[M+1]^+$ 570,1, y el Ejemplo 86b más polar isómeramente puro (16 mg, 9%) Electropulverización MS $[M+1]^+$ 570,1.

Ejemplo 87

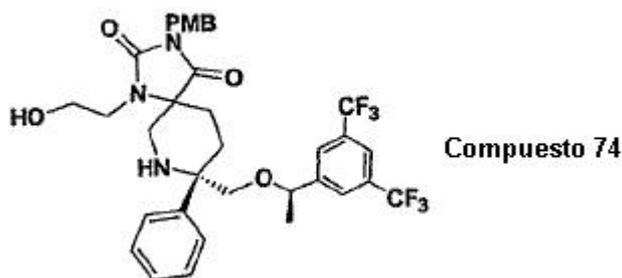


Etapa 1:



20 El Compuesto 73 (0,20 g, 64%) se preparó a partir del Compuesto 48 usando un procedimiento similar al del Compuesto 63. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 814,19.

Etapa 2:

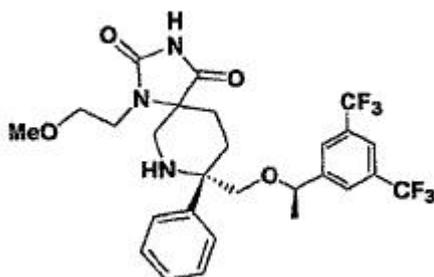


El Compuesto 74 (0,16 g, 96%) se preparó a partir del Compuesto 73 usando un procedimiento similar al de los Ejemplos 78a y 78b a partir de los Compuestos 63. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 680,1.

Etapa 3:

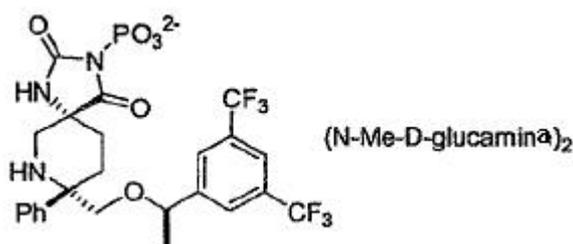
- 5 Los Ejemplos 87a y 87b se prepararon a partir del Compuesto 74 usando un procedimiento similar al del Ejemplo 86a y 86b a partir de Compuesto 72, pero se usó una purificación usando una Gilson con agua/ CH_3CN en lugar de cromatografía en una Biotage para aislar una mezcla diastereómera de Ejemplos 87a y 87b (92 mg, 71%), una purificación por HPLC sobre 50 mg de la mezcla en una columna ChiralCel OD (90/10) hexano/IPA como eluyente proporcionó una mezcla diastereómera de Ejemplo 87a y 87b (11 mg), el producto eluido en primer lugar isómeramente puro Ejemplo 87a (10 mg) Electropulverización MS $[M+1]^+$ 560,1, y el producto eluido en segundo lugar isómeramente puro Ejemplo 87b (11 mg) Electropulverización MS $[M+1]^+$ 570,1.

Ejemplo 88



- 15 Una mezcla diastereómera de Ejemplo 88a y 88b (22% de rendimiento global en tres etapas a partir de Compuesto 70) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 86a y 86b, pero usando 2-bromoetil-metil-éter en lugar de bromometil-ciclopropano, una separación por HPLC sobre 50 mg de la mezcla diastereómera en una columna ChiralCel OD usando (90/10) hexano/IPA como eluyente proporcionó el producto eluido en primer lugar isómeramente puro Ejemplo 88a (16 mg) Electropulverización MS $[M+1]^+$ 574,3, y el producto eluido en segundo lugar isómeramente puro Ejemplo 88b (29 mg) Electropulverización MS $[M+1]^+$ 574,3.

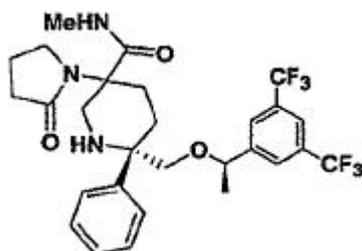
- 20 Ejemplo 89



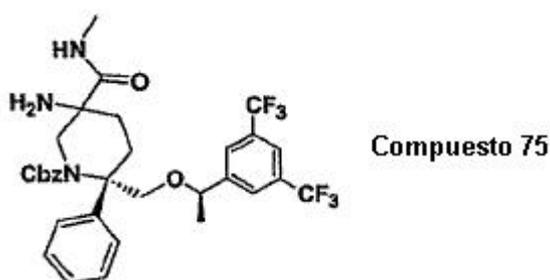
- 25 A una solución de Ejemplo 43b (0,68 g, 1,32 mmol, 1 eq.) en DMF (7 ml) a 0°C se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,105 g, 2,64 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió pirofosfato de tetrabencilo (1,42 g, 2,64 mmol, 2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos, seguidamente se calentó a 23°C y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (2:1, hexano: EtOAc) para proporcionar el producto de hidantoína N-fosforado (0,24 g) que se disolvió en MeOH (10 ml); se añadió N-Me-D-glucamina (0,119 g, 0,619 mmol, 2 eq.) seguido de 10% de Pd-C (0,021 g). La mezcla resultante se agitó en un matraz de Parr bajo

atmósfera de H₂ a 2,76 bares durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de celite y el celite se lavó con MeOH. La solución resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con agua (100 ml) y la capa acuosa se liofilizó para proporcionar el producto deseado Ejemplo 89 en forma de una sal de N-Me-D-glucamina (0,22 g, 21% sobre las dos etapas).

5 Ejemplo 90

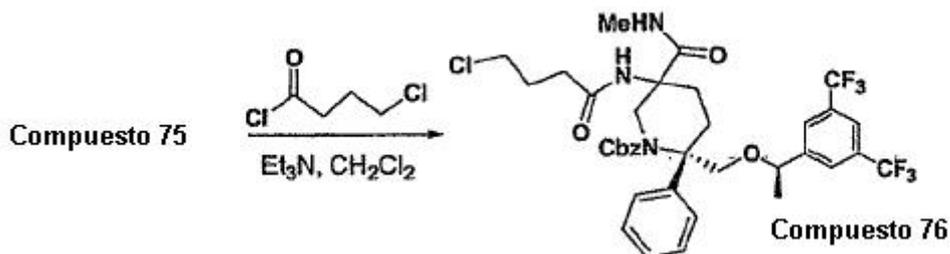


Etapas 1:



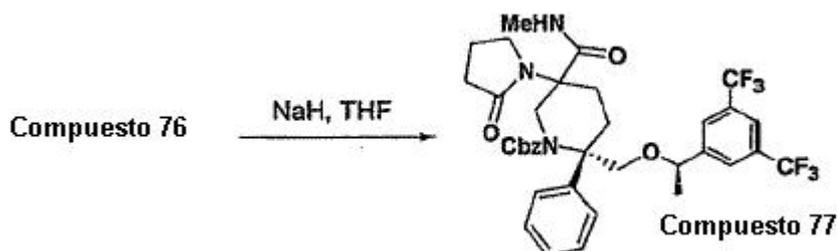
10 El Compuesto 75 se preparó a partir de Compuesto 48 usando un procedimiento similar a la preparación de Compuestos 66 a partir de Compuesto 48.

Etapas 2:



15 A una solución del Compuesto 75 diastereómero (0,10 g, 0,16 mmol, 1 eq.) en 2,0 ml de CH₂Cl₂ anhidro a 0°C se añadió Et₃N (0,033 ml, 0,24 mmol, 1,5 eq.) y cloruro de 4-clorobutirilo (0,017 ml, 0,17 mmol, 1,1 eq.). Después de 6 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. Las caspas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto 76 en forma de una mezcla diastereómera (0,12 g, 100%) Electropulverización MS [M+1]⁺ 742,2.

Etapas 3:



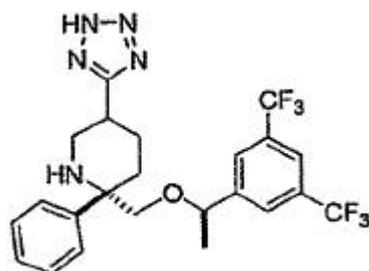
20 A una solución de Compuesto 76 (0,12 g, 0,16 mmol, 1 eq.) en 1,0 ml de THF anhidro a TA se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,010 g, 0,24 mmol, 1,5 eq.). Después de 3 h, la mezcla de reacción se

inactivó con solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto 77 (0,10 g, 88%) Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 706,2.

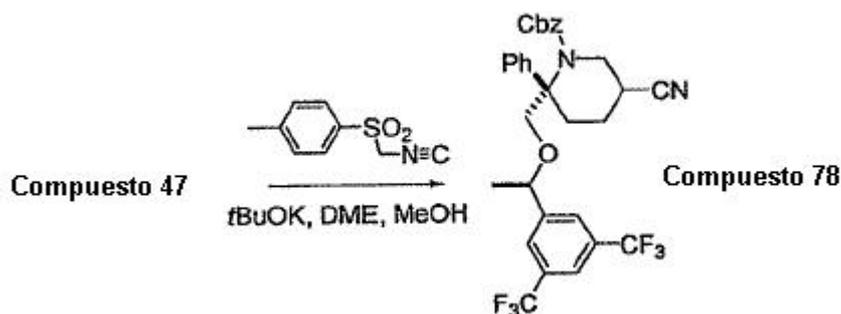
Etapa 4:

- 5 Los Ejemplos 90a y 90b se prepararon a partir de Compuesto 77 usando un procedimiento similar al de la preparación de Ejemplo 83 a partir de Compuesto 69, pero la purificación uso cromatografía en una Biotage en lugar de una placa preparatoria. Se obtuvo una mezcla diastereómera de Ejemplos 90a y 90b (26 mg, 32%): producto menos polar Ejemplo 90a (20 mg, 25%) Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 572,1, producto más polar Ejemplo 90b (14 mg, 17%) Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 572,1.

- 10 Ejemplo 91

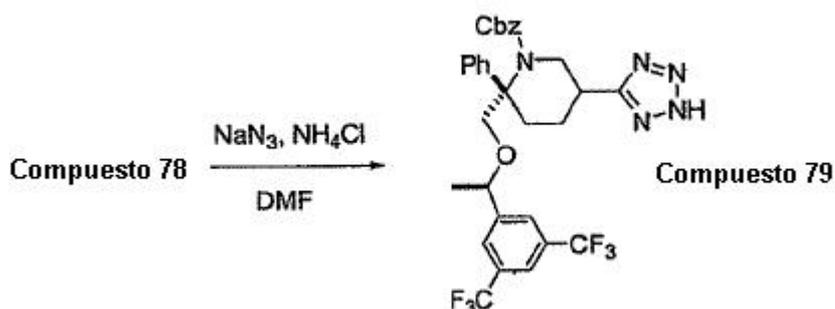


Etapa 1:



- 15 A una solución de Compuesto 47 (1 g, 1,73 mmol, 1 eq.) e isocianuro de tosilmetilo (374 mg, 1,9 mmol, 1,1 eq.) en etilen glicol dimetil-éter anhidro (11 ml) a -30°C , se añadió MeOH anhidro (0,15 ml) seguido de la adición de terc-butóxido de potasio (426 mg, 3,8 mmol, 2,2 eq.). Después de agitar a -30°C a 10°C durante 7 h, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de celite. El cartucho de celite se lavó a fondo con Et_2O . El filtrado se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 78 del título (470 mg, 46%).

Etapa 2:



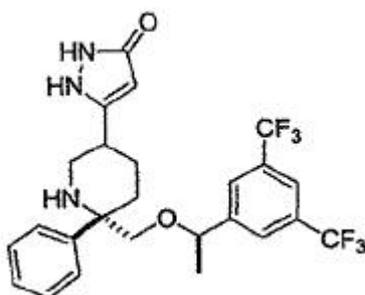
- 20 A solución de Compuesto 78 (125,7 mg, 0,21 mmol, 1 eq.) y NH_4Cl (68,3 mg, 1,28 mmol, 6 eq.) y NaN_3 (69,2 mg, 1,06 mmol, 5 eq.) en DMF anhidra (1,2 ml) bajo N_2 se calentó a 115°C durante una noche. La mezcla se concentró, seguidamente se acidificó con HCl (6 N, 10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). El disolvente orgánico combinado

se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar Compuesto 79 (67 mg, 50%).

Etapa 3:

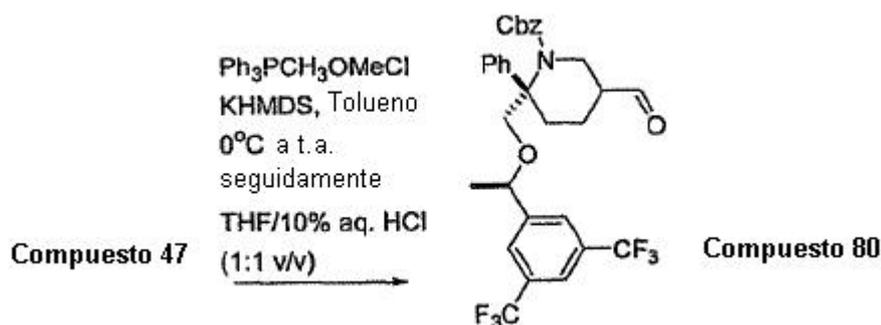
- 5 A solución de Compuesto 79 (65 mg, 0,103 mmol, 1 eq.) en EtOH (1,5 ml) se trató con 10% Pd-C (107 mg, 0,1 mol, 1, eq.) y 1,4-ciclohexadieno (0,5 ml, 5,29 mmol, 50 eq.). La mezcla se calentó a 85°C durante 10 minutos y seguidamente se hizo pasar a través de celite. El cartucho de celite se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para proporcionar el Ejemplo 91 (11 mg, 21 %) Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 500,1.

Ejemplo 92



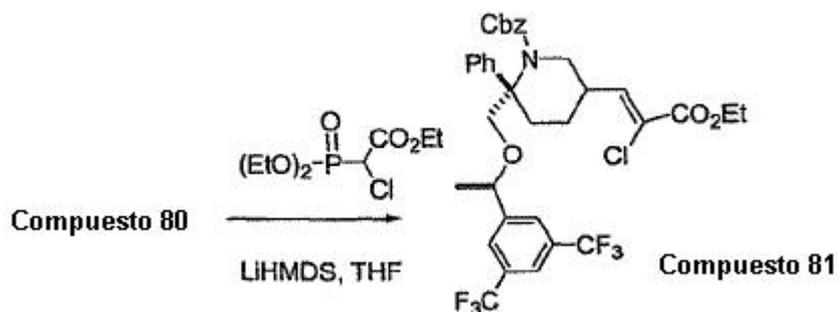
10

Etapa 1:



El Compuesto 80 (72%) se preparó mediante un procedimiento similar al del Compuestos 23 usando Compuesto 47 en lugar de Compuestos 3.

15 Etapa 2:



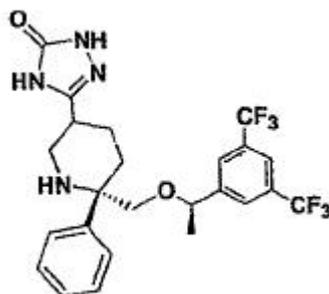
20

A una solución de 2-cloro-2-fosfonoacetato de trietilo (73 μl , 0,34 mmol, 1,05 eq.) en THF anhidro (1,5 ml) a -78°C , se añadió gota a gota LiHMDS (0,35 ml, 0,35 mmol, 1,1 eq., solución 1 N en THF). La solución se agitó durante 20 minutos antes de que se añadiera a través de una cánula una solución de Compuesto 80 (192 mg, 0,32 mmol, 1 eq.), en THF seco (1 ml). Se agitó a -78°C durante 2 h y seguidamente se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa disolvente orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto ue se purificó mediante columna de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 81 (127 mg, 57%).

Etapa 3:

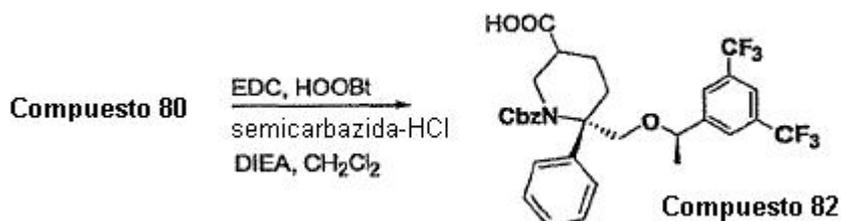
5 A una solución de Compuesto 81 (127 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (1 ml) se añadió H_2NNH_2 (35 μl , 1,1 mmol, 6 eq.). Se agitó durante 3 h y seguidamente se concentró a vacío. El producto en bruto se recogió en EtOH (3 ml) y se trató con 10% de Pd/C (40 mg, 0,036 mol, 0,2 eq.) y se hidrogenó durante una noche. El catalizador se separó por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el residuo en bruto que se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el isómero menos polar Ejemplo 92a (14,2 mg, 15%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 514,1; y isómero más polar Ejemplo 92b (28,1 mg, 30%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 514, 1.

Ejemplo 93



10

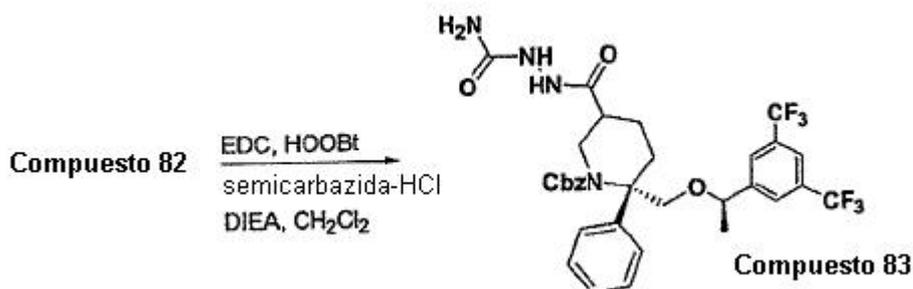
Etapa 1:



15

Se disolvió Compuesto 80 (0,74 g, 1,25 mmol, 1 eq.) en t-BuOH (20 ml) y 2-metil-2-butadieno (7 ml). A esta solución se añadió una solución de una aportación de Na_2ClO_2 (1,13 g, 12,5 mmol, 10 eq.) en 20% (v/v) de solución acuosa de Na_2PO_4 . La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Seguidamente se diluyó con EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto 82 en bruto que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 2:

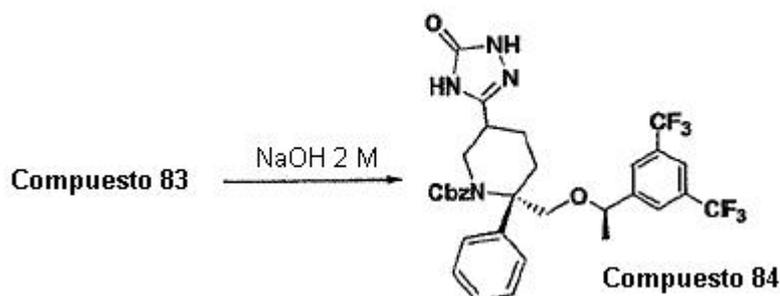


20

25

A una solución de Compuesto 82 diastereómero (0,33 g, 0,54 mmol, 1 eq.) en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro a TA se añadieron secuencialmente DIEA (0,11 ml, 0,65 mmol, 1,2 eq.), DEC (0,21 g, 1,1 mmol, 2 eq.), 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (0,18 g, 1,1 mmol, 2 eq.), e hidrócloruro de semicarbazida (0,072 g, 0,65 mmol, 1,2 eq.). Después de 3 h el ácido carboxílico de partida estaba presente por TLC [Hexano- EtOAc 1:1 (v/v)] y se añadió una cantidad adicional de DIEA (0,11 ml, 0,65 mmol, 1,2 eq.) después de 2 días la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un aceite color naranja. Una purificación por cromatografía en una Biotage eluyendo con el gradiente disolvente 50% de EtOAc/hexano a 80% de EtOAc/hexano a EtOAc a 5% de MeOH/EtOAc proporcionó el Compuesto 83 en forma de una mezcla diastereómera (0,19 g, 54%) Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 667,07.

Etapa 3:



- 5 A solución de Compuesto 83 (0,17 g, 0,26 mmol, 1 eq.) en 8 ml de solución 2,0 M de NaOH se calentó a reflujo. Después de 15 h, la mezcla se dejó enfriar a TA y se neutralizó con HCl 1,0 M a pH 6. La solución acuosa se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 se filtró y se concentró para proporcionar un aceite amarillo (0,16 g). Una purificación por cromatografía sobre una Biotage eluyendo con 3% MeOH/EtOAc proporcionó el Compuesto 84 en forma de una mezcla diastereómera (0,12 g, 71%) Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 649,2.

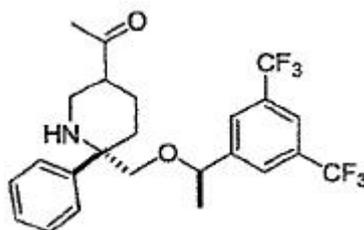
Etapa 4:

- 10 El producto menos polar Ejemplo 93a y el producto más polar Ejemplo 93b (32 mg y 44 mg, de total 88% para los dos isómeros) se prepararon a partir del Compuesto 84 usando un procedimiento similar al de la preparación de los Ejemplos 79a y 79b a partir de Compuesto 65, pero la purificación uso una cromatografía en una Biotage en lugar de una placa preparatoria.

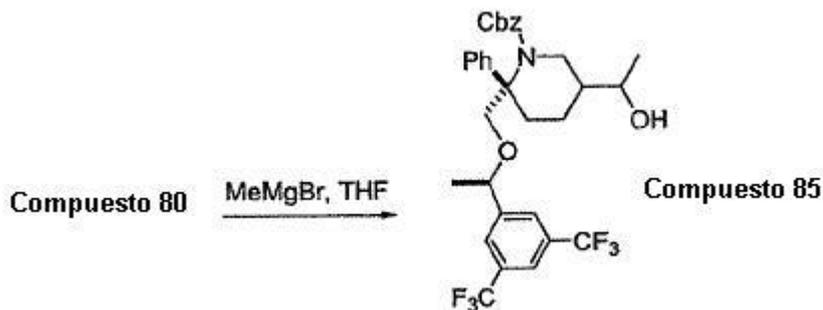
Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 515,3 para el Ejemplo 93a.

- 15 Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 515,3 para el Ejemplo 93b.

Ejemplo 94

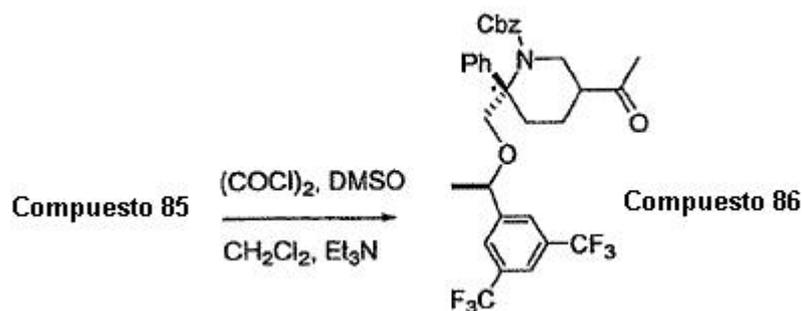


Etapa 1:



- 20 A una solución de Compuesto 80 (550 mg, 0,98 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (6 ml) a -10°C , se añadió gota o gota CH_3MgBr (1,24 ml, 3,7 mmol, 4 eq., solución 3,0 M en Et_2O). La solución se agitó desde -10°C a 10°C durante 30 minutos. Un tratamiento acuoso proporcionó el producto en bruto que se purificó en una columna de gel de sílice para suministrar el Compuesto 85 (236 mg, 42%).

Etapa 2:

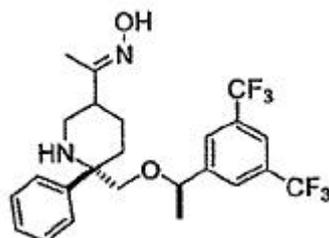


5 A una solución de DMSO (0,11 ml, 1,55 mmol, 4 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) a -78°C , se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,067 ml, 0,78 mmol, 2 eq.). La solución se agitó durante 15 minutos antes de que se añadiera a través de una cánula una solución de Compuesto 85 (236 mg, 0,387 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se agitó a -78°C durante 1 h y seguidamente se añadió gota a gota Et_3N (0,37 ml, 2,71 mmol, 7 eq.) Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se calentó a TA. Se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante columna de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 86 (140 mg, 60%).

10 Etapa 3:

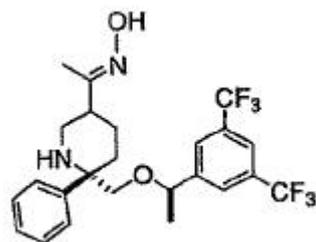
15 A una solución de Compuesto 86 (1,0 eq.) en EtOH (3 ml) se añadió 10% de Pd/C (0,4 eq.) y la mezcla se hidrogenó durante 1 noche en una atmósfera de balón de H_2 . El catalizador se separó por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó en una columna de gel de sílice para suministrar el isómero menos polar Ejemplo 94a (24 mg, 22%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 474,1; y el isómero más polar Ejemplo 94b (32 mg, 29%), Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 474,1.

Ejemplo 95



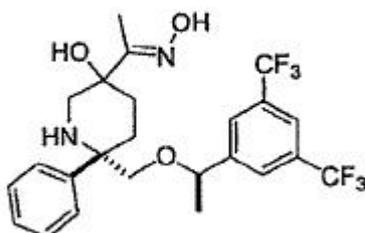
20 A una solución de Ejemplo 94a (16 mg, 0,033 mmol, 1 eq.) en EtOH (1 ml) se añadió sal de hidrócloruro de hidroxilamina (18 mg, 0,26 mmol, 7,7 eq.), y NaOAc (5 mg, 0,061 mmol, 1,8 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y seguidamente se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en Et_2O , y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice para suministrar el Ejemplo 95 (12 mg, 74%) Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 489,1.

Ejemplo 96

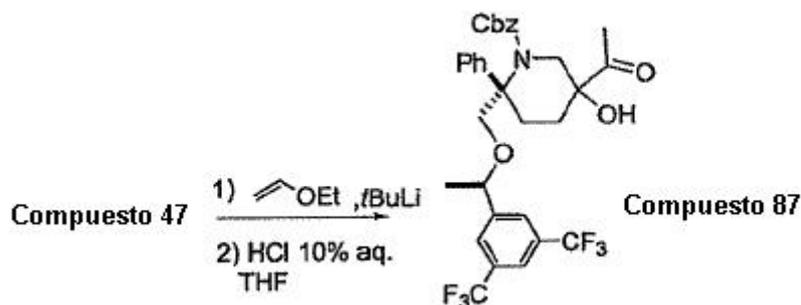


25 El Ejemplo 96 (13 mg, 50%) se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 95 pero usando Ejemplo 94b en lugar de Ejemplo 94a. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 489,1.

Ejemplo 97

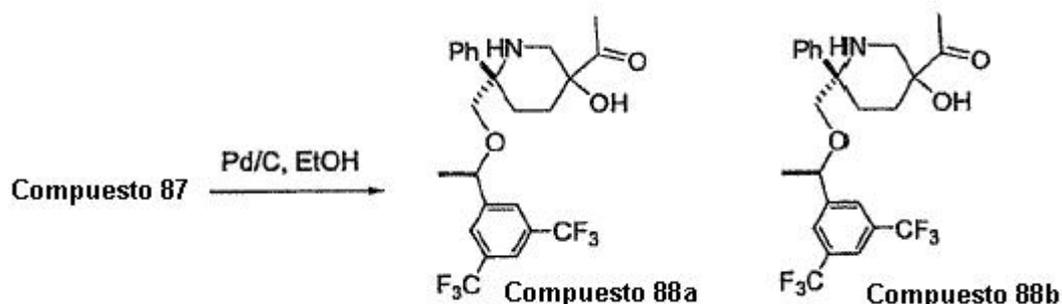


Etapa 1:



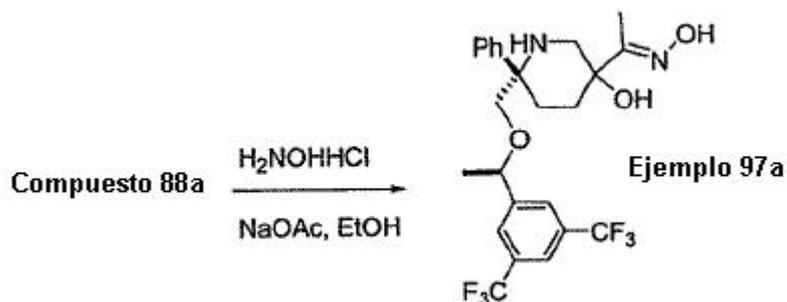
5 A una solución de etil-vinil-éter (0,5 ml, 4,83 mmol, 12 eq.) en THF anhidro (6 ml) a -78°C , se añadió gota a gota tBuLi (0,73 ml, 1,24 mmol, 3 eq., solución 1,7 N en pentano). La solución se agitó en un baño a -10°C hasta que el color naranja se difuminó. Se enfrió nuevamente a -78°C y se añadió a través de una cánula una solución de Compuesto 47 (240 mg, 0,41 mmol, 1 eq.) en THF seco (1 ml) se agitó a -78°C durante 1,5 h y seguidamente se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se recogió en THF (6 ml) y se trató con solución acuosa al 10% de HCl (0,8 ml). Se agitó a TA durante una noche. Un tratamiento acuoso alcalino proporcionó el producto en bruto que se purificó en una columna de gel de sílice para suministrar Compuesto 87 (100 mg, 39%).

Etapa 2:



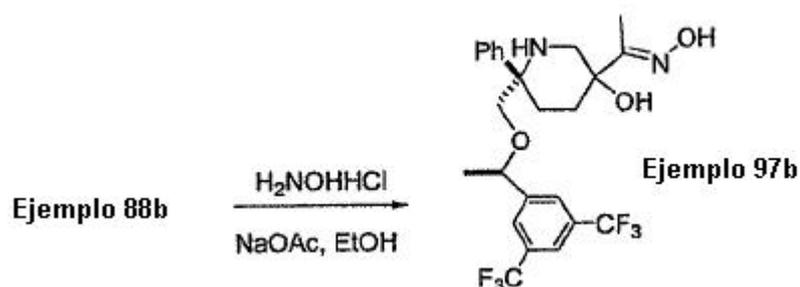
15 El Compuesto 88a y Compuesto 88b se prepararon usando un procedimiento similar a los Ejemplos 94a y 94b usando Compuesto 87 en lugar de Compuesto 86. Una separación mediante columna de HPLC quiral suministro Compuesto 88a (13 mg, 18%) y Compuesto 88b (10mg, 14%),

Etapa 3:



El Ejemplo 97a (9,7 mg, 71%) se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 95 usando Compuesto 88a en lugar de Ejemplo 94a. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 505,1.

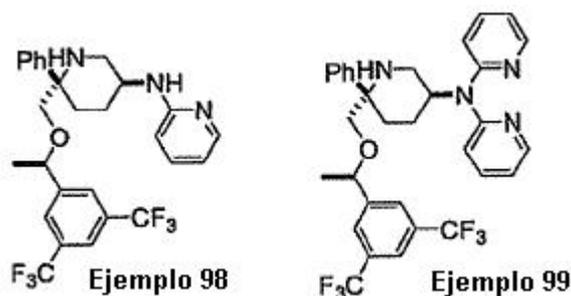
Etapa 4:



5

Se preparó Ejemplo 97b (10,7 mg, 100%) usando un procedimiento similar al del Ejemplo del Ejemplo 95 usando Compuesto 88b en lugar de Ejemplo 94a. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 505,1.

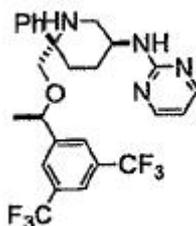
Ejemplo 98 y Ejemplo 99



10 Al Ejemplo 13 (340 mg, 0,76 mmol) en 1 ml de tolueno se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27,8 mg, 0,03 mmol), BINAP (37,8 mg, 0,06 mol), 2-bromopiridina (73 μl , 0,76 mmol) y NaOtBu (102 mg, 1,065 mol). La mezcla se concentró a vacío y el matraz se llenó con N_2 el procedimiento se repitió una vez. La solución marrón oscura se calentó a 90°C durante 16 h. Se enfrió a 23°C y se inactivó con 2 ml de tampón a pH 7. La solución se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Una separación por HPLC proporcionó el Ejemplo 98, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 524,1; y Ejemplo 99, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 601,1.

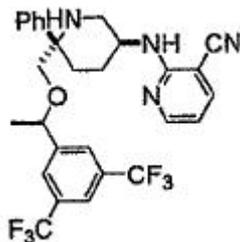
15

Ejemplo 100



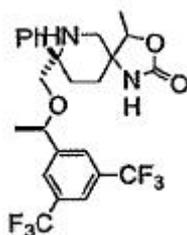
El Ejemplo 100 se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 98, usando 2-bromopirimidina en lugar de 2-bromopiridina, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 525,1.

Ejemplo 101

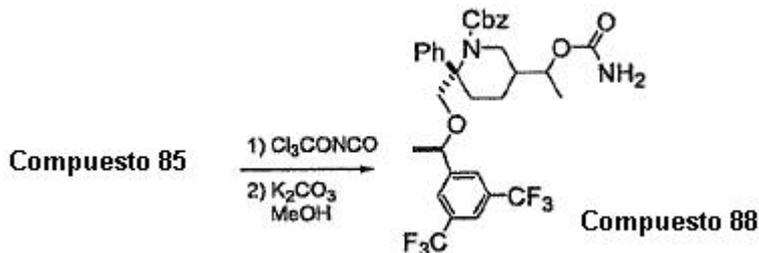


El Ejemplo 101 se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 98, usando 2-cloro-3-cianopiridina en lugar de 2-bromopiridina, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 549,1.

5 Ejemplo 102

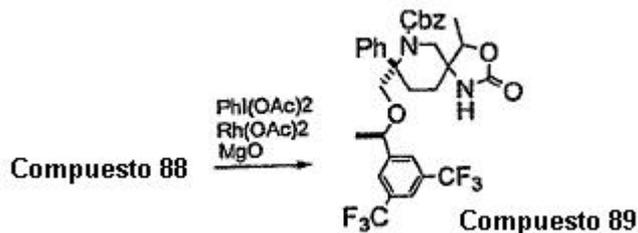


Etapa 1:



10 Al Compuesto 85 (429 mg, 0,704 mmol) en CH_2Cl_2 (3,5 ml) a 0°C se añadió Cl_3CONCO (100 ml, 0,844 mmol) gota a gota. La solución se agitó a 0°C durante 2 h. Seguidamente el disolvente se separó y el residuo se disolvió en MeOH (4 ml) y H_2O (1 ml), se añadió K_2CO_3 (1,0 g) y la suspensión se agitó durante 14 h. Seguidamente la mezcla se diluyó con 3 ml de agua y se concentró para separar MeOH. El residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se hicieron pasar a través de una columna corta de gel de sílice para proporcionar el producto Compuesto 88 (420 mg, 91%).

15 Etapa 2:

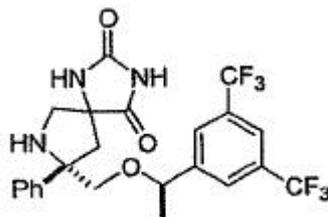


20 Al Compuesto 88 (290 mg, 0,446 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió PhI(OAc)_2 (131 mg, 0,625 mmol), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (12,9 mg, 0,022 mmol) y MgO (26,4 mg, 1,0 mmol). La suspensión se calentó a 40°C durante 16 h y seguidamente se enfrió a 23°C . Se añadió celite (0,5g) y la suspensión se agitó durante 5 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto 89 (60 mg, 31%).

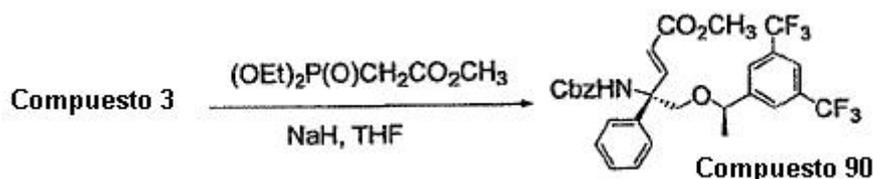
Etapa 3:

El Compuesto 89 se transfirió a un agitador de Parr usando 5 ml EtOH. Se añadió 10% Pd-C (10%, 60 mg) y la suspensión se hidrogenó a 2,76 bares durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se separó usando HPLC en una columna OD eluida con 1:9 IPA/hexano para proporcionar dos isómeros, isómero menos polar Ejemplo 102a, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 517,1 y isómero más polar Ejemplo 102b, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 517,1.

Ejemplo 103

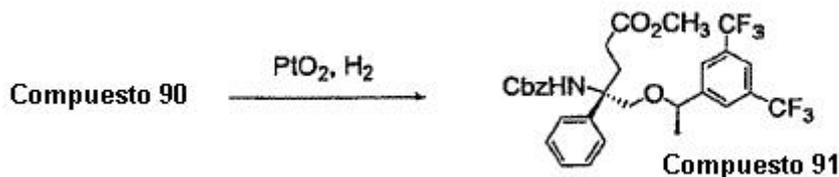


Etapa 1:



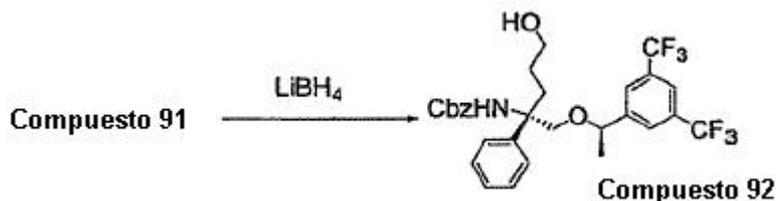
10 A una mezcla de dietilfosonoacetato de metilo (9,5 ml, 51,77 mmol, 3 eq.) en THF seco (100 ml) a 0°C bajo N₂ se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1,24 g, 51,77 ml, 3 eq.). Después de haber agitado a 0°C durante 15 minutos, se añadió una solución de Compuesto 3 (10 g, 17,26 mmol, 1 eq.) en THF (250 ml). La mezcla se calentó a 23°C y se agitó durante 1 h y seguidamente se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (4:1, hexano: EtOAc y seguidamente 1:1, hexano: EtOAc) para suministrar Compuesto 90 (8,88 g, 86%), Electropulverización MS $[M+1]^+$ 596,1.

Etapa 2:



20 El Compuesto 91 se preparó a partir del Compuesto 90 usando un procedimiento similar al de la preparación de Compuesto 44 a partir de Compuesto 42. El Compuesto 91 en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

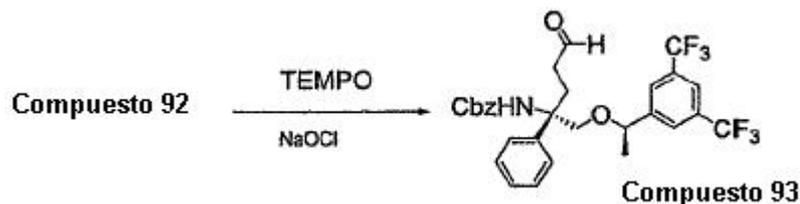
Etapa 3:



25 A una solución de Compuesto 91 (8,8 g, 14,73 mmol, 1 eq.) en THF seco (150 ml) se añadió LiBH₄ (0,58 g, 26,51 mmol, 1,8 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C sobre un baño con hielo y se inactivó con NaHCO₃ saturado (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el Compuesto 92 en bruto (8,2 g), Electropulverización MS $[M+1]^+$ 570,1, que se usó en la siguiente reacción sin

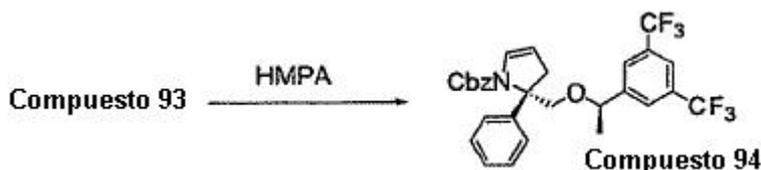
purificación adicional.

Etapa 4:



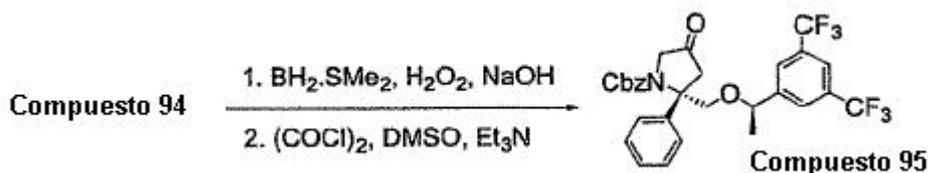
- 5 A una solución de Compuesto 92 (8,2 g, 14,4 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (150 ml) a 0°C se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml) y la reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C. Se añadió NaBr (1,5 g, 14,4 mmol, 0,01 eq.) a la mezcla de reacción y seguidamente TEMPO (0,0225 g, 0,144 mmol, 0,1 eq.), y blanqueador (5,25% en H₂O, 20,4 ml, 14,4 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C. La reacción se verificó por TLC en 1:2 EtOAc/hexano que indico la presencia de material de partida.
- 10 La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y seguidamente se inactivó con Na₂S₂O₃ saturado (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar Compuesto 93 en bruto (8 g) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 4:



- 15 Una mezcla de Compuesto 93 (8 g, 14,1 mmol, 1,0 eq.) y HMPA (50 ml) se calentó a 170°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre Biotage (7:3, hexano: EtOAc) para proporcionar el Compuesto 94 (3,8 g, 40% sobre las tres etapas), Electropulverización MS [M+1]⁺ 550,1.

20 Etapa 5:

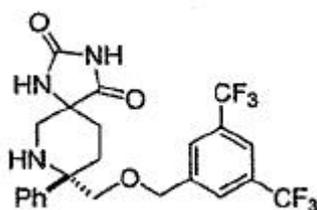


El Compuesto 95 se preparó a partir de Compuesto 94 usando un procedimiento similar a la preparación de Compuesto 47 a partir de Compuesto 45. Electropulverización MS [M+1]⁺ 566, 1.

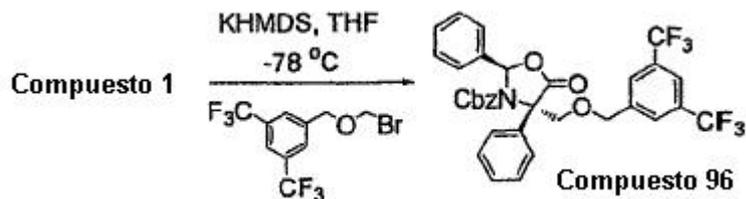
Etapa 6:

- 25 El Compuesto 95 se convirtió en el isómero menos polar Ejemplo 103a, Electropulverización MS [M+1]⁺ 502,1 y el isómero más polar Ejemplo 103b, Electropulverización MS [M+1]⁺ 502,1, usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 43a y Ejemplo 44b a partir de Compuesto 47.

Ejemplo 104:



Etapa 1:



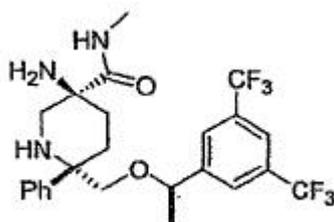
El Compuesto 96 se preparó a partir de Compuesto 1 usando un procedimiento similar a la preparación de Compuesto 3 y Compuesto 1. Electropulverización MS $[M+1]^+$ 566,1 para el Compuesto 106.

5 Etapa 2:

El Compuesto 96 se convirtió en una mezcla de Ejemplo 104a y Ejemplo 104b usando un procedimiento similar a la preparación de los Ejemplos 43a y 44b a partir de Compuesto 2. La mezcla de dos isómeros se separó en una columna de HPLC "ChiralPak AD" usando (5:95, IPA: hexano) para suministrar el isómero menos polar puro Ejemplo 104a, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 502,1 y isómero más polar Ejemplo 104b, Electropulverización MS $[M+1]^+$ 502,1.

10

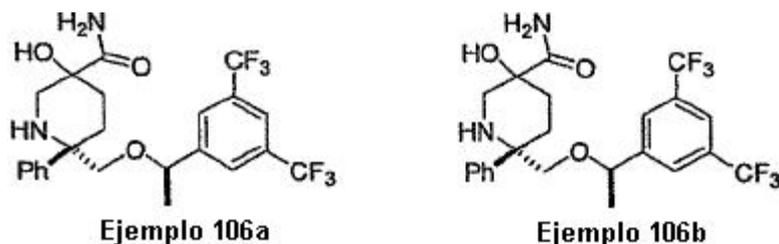
Ejemplo 105



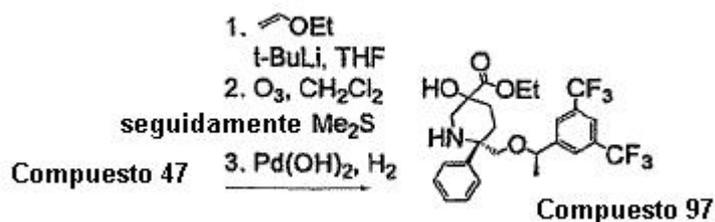
El Ejemplo 105 se preparó a partir del Compuesto 54 usando un procedimiento similar a la preparación de Compuesto 62 a partir de Compuesto 54, pero usando CH_3NH_2 (2 M en THF) en lugar de amoníaco (0,5 M en 1,4-dioxano). Electropulverización MS $[M+1]^+$ 504,1.

15

Ejemplo 106a y Ejemplo 106b



Etapa 1:



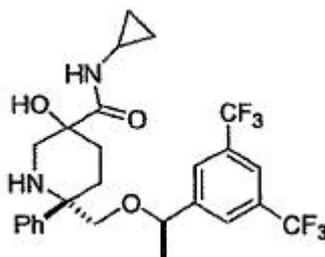
20 A una solución de etil-vinil-éter (2,51 ml, 26,1 mmol) en THF (50 ml) a -78°C bajo N_2 , se añadió t-BuLi (6,6 ml, 11,2 mmol, 1,7 M en pentano). La mezcla se calentó a 0°C y se agitó hasta que el color de la solución se volvió amarillo pálido. Seguidamente la mezcla se volvió a enfriar a -78°C y se añadió una solución de Compuesto 47 (2,16 g, 3,73 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h antes de ser inactivada con solución saturada de NaHCO_3 . Se añadieron agua y Et_2O a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (200

ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (K_2SO_3 , Na_2SO_4) y se filtraron. Los disolventes se separaron a vacío para proporcionar un alcohol en forma de un aceite amarillo. El alcohol se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se hizo burbujear ozono a través de la solución a $-78^\circ C$ hasta que persistió un color azul pálido. Se añadió $(CH_3)_2S$ (2,7 ml, 37,3 mmol) y la mezcla se calentó a TA los disolventes se separó a vacío y una purificación por cromatografía de columna (CH_2Cl_2) proporcionó un éster en forma de un aceite incoloro. El éster se disolvió en EtOH (20 ml) y se añadió una cantidad catalítica de $Pd(OH)_2$ (20% en carbono). La mezcla se agitó en un hidrogenador de Parr a 3,10 bares durante una noche. La mezcla se filtró a través de un cartucho de celite y los disolventes se separaron a vacío para proporcionar un aceite incoloro. Una separación mediante cromatografía de columna [hexano-EtOAc, 4:1 (v/v)] proporcionó el Compuesto 97 en forma de un aceite incoloro.

10 Etapa 2:

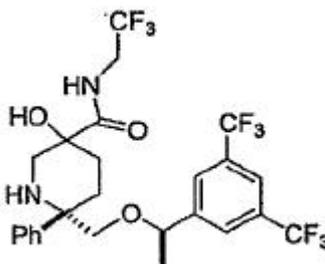
Se disolvió Compuesto 97 en CH_3OH (10 ml) y se hizo burbujear amoníaco a través de la solución durante 30 minutos. La mezcla se agitó a TA durante una noche y los disolventes se separaron a vacío para proporcionar un aceite amarillo. Una separación mediante HPLC usando Chiralcel OD [hexano-isopropanol, 9:1 (v/v,)] proporcionó el isómero principal menos polar Ejemplo 106a (15% global) en forma de una espuma blanca. Electropulverización MS $[M+1]^+ = 491,1$. Una elución continua con el mismo sistema disolvente proporcionó el isómero menor menos polar Ejemplo 106b (10% global) en forma de una espuma blanca. Electropulverización MS $[M+1]^+ = 491,1$.

Ejemplo 107



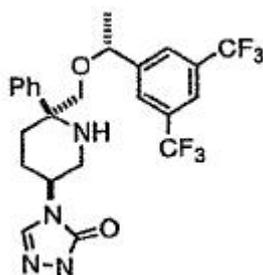
20 A una solución de ciclopropilamina (17 μ l, 0,20 mmol) en tolueno (1 ml) a TA bajo N_2 se añadió $Al(CH_3)_3$ (0,1 ml, 0,20 mmol, 2,0 M en tolueno). La mezcla se dejó agitar a TA durante 20 minutos y se añadió una solución de Compuesto 97 (20 mg, 0,040 mmol) en tolueno (1 ml). La mezcla se calentó a $60^\circ C$ durante una noche y seguidamente se enfrió a TA. Se añadió EtOAc y la mezcla se inactivó con solución saturada de tartrato de potasio-sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una purificación mediante cromatografía de columna [hexano-EtOAc, 2:1 (v/v)] proporcionó el Ejemplo 107 (11 mg, 56%) en forma de un aceite incoloro, Electropulverización MS $[M+1]^+ = 531$.

Ejemplo 108

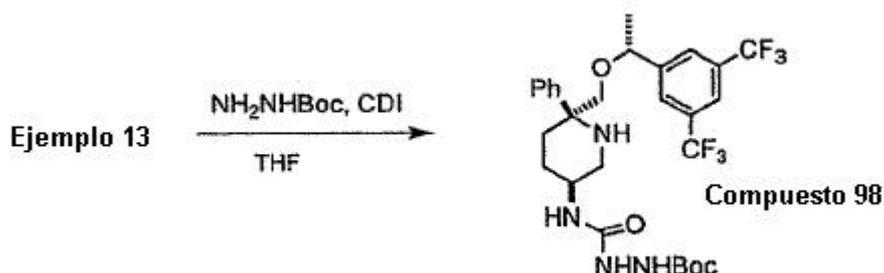


30 Ejemplo 108a y Ejemplo 108b se prepararon a partir del Compuesto 97 usando un procedimiento similar a la preparación del Ejemplo 107 a partir del Compuesto 97 pero usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de ciclopropilamina, Electropulverización MS $[M+1]^+ = 573,1$ para el isómero menos polar Ejemplo 108a y Electropulverización MS $[M+1]^+ = 573,1$ para el isómero más polar Ejemplo 108b.

Ejemplo 109

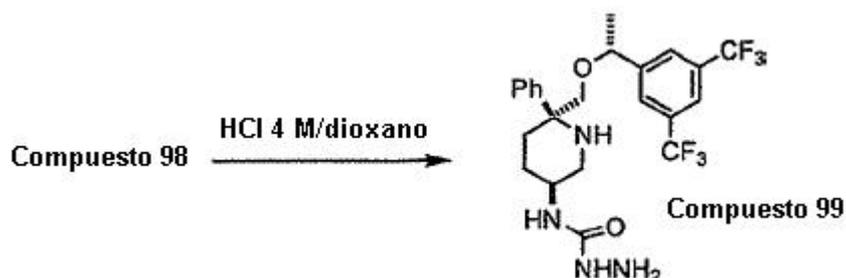


Etapa 1:



5 A una solución de diamina Ejemplo 13 (150 mg, 0,336 mol, 1 eq.) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió terc-butylcarbazona (44,4 mg, 0,336 mmol, 1 eq.) seguido de CDI (65,4 mg, 0,404 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción seguidamente se concentró y se purificó en una biotage (5: 95 MeOH/EtOAc) para proporcionar el Compuesto 98 (170 mg, 84%), Electropulverización MS [M+1]⁺ 605,3.

Etapa 2:



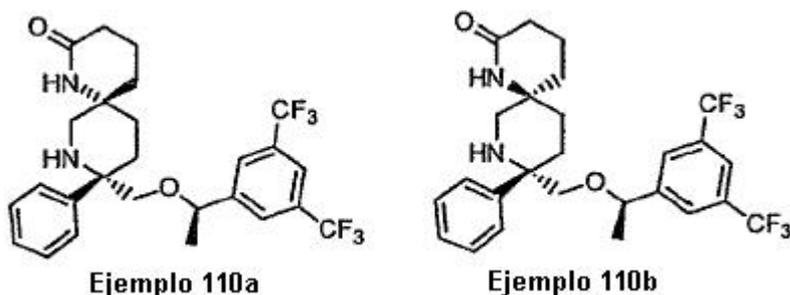
10 A una solución de Compuesto 98 (170 mg, 0,281 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) a 0°C se añadió una solución a 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,7 ml, 2,81 mmol, 10 eq.). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto Compuesto 99 se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15

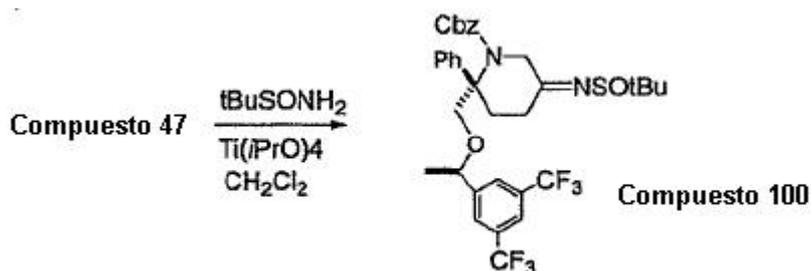
Etapa 3:

20 A una solución de Compuesto 99 (160 mg, 0,317 mmol, 1 eq.) en DMF anhidra (5 ml) se añadió acetato de formaimidina (165 mg, 1,6 mmol, 5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió HOAc (0,091 ml, 1,6 mmol, 5eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 80° C durante 6 h. La mezcla de reacción seguidamente se enfrió a TA, se vertió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó en una columna Gilson (1:9 H₂O/CH₃CN) para proporcionar el Ejemplo 109 (50 mg, 35%), Electropulverización MS [M+1]⁺ 515,3.

Ejemplo 110a y Ejemplo 110b

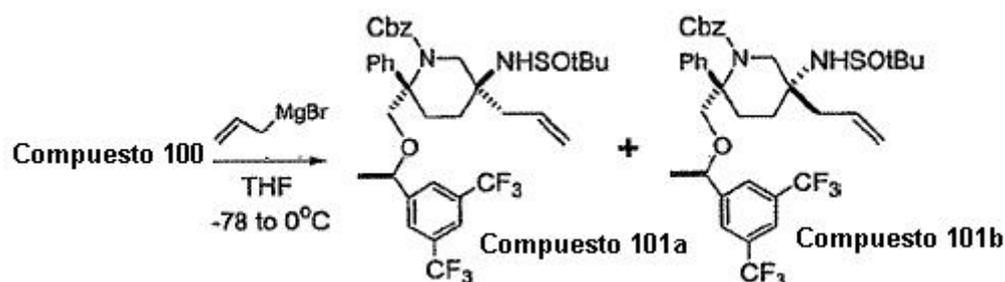


Etapa 1:



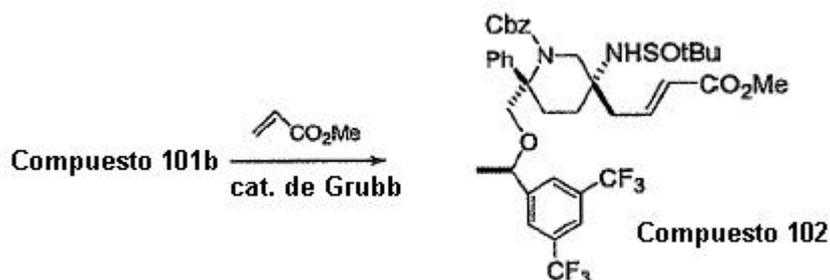
5 Usando un procedimiento similar al Ejemplo 11, Etapa 2, se convirtió Compuesto 47 en la correspondiente sulfinimina, Compuesto 100.

Etapa 2:



10 Siguiendo procedimiento similar al Ejemplo 11, Etapa 3, se convirtió Compuesto 100 en la sulfinamida Compuestos 101 a y 101b.

Etapa 3:



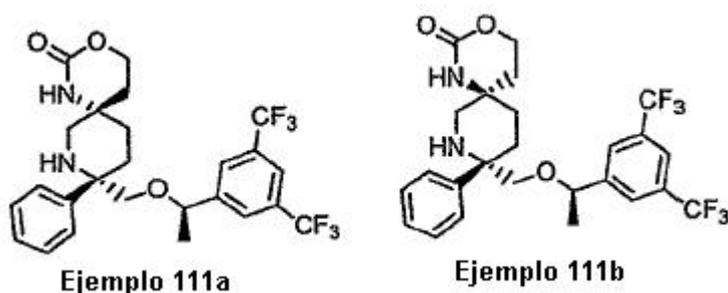
15 En un matraz en forma de pera de 15 ml se introdujo Compuesto 101b (140 mg, 0,193 mmol, 1 eq.) y CH_2Cl_2 (1 ml). A esta solución amarilla pálida se añadió catalizador de Grubbs (13,7 mg, 0,016 mmol, 0,084 eq.) y acrilato de metilo (21 μl , 0,232 mmol, 1,2 eq.). La solución rojiza resultante se calentó a 40°C durante una noche y se inactivó con metilsulfóxido (0,2 ml). Después de agitar a TA durante 20 h se diluyó con Et_2O y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de sílice para proporcionar el Compuesto 102 (100 mg, 66%).

Etapa 4:

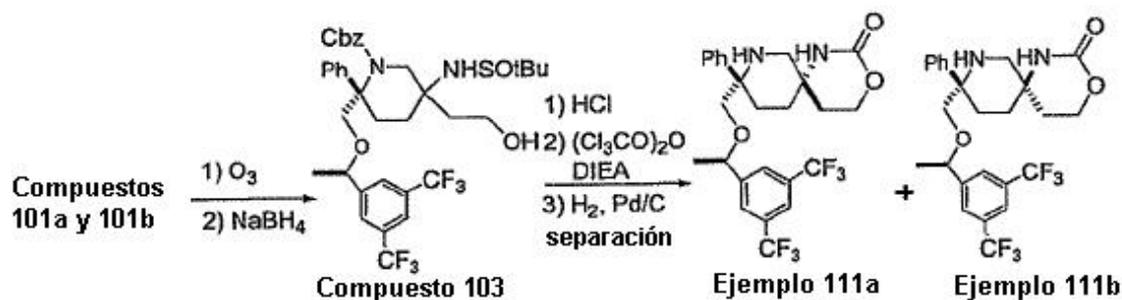
En un RBF se introdujo Compuesto 102 (100 mg, 0,128 mol, 1 eq.) en EtOH (3 ml) y Pd(OH)₂ sobre carbono (90 mg, 0,128 mmol, 1 equiv, 20% en peso). Se unió un balón de hidrógeno a la parte superior y la mezcla se hidrogenó durante una noche. La mezcla de reacción se hizo pasar cuidadosamente a través de un embudo de celite y el cartucho de celite se lavó a fondo con MeOH. El filtrado se concentró, seguidamente se recogió en MeOH (2 ml), se trató con HCl (2 ml, 4,0 M en 1,4-dioxano), se agitó a TA durante 2 h, seguidamente se concentró nuevamente, se volvió a recoger otra vez en MeOH (5 ml), se trató con una cantidad en exceso de K₂CO₃ y se calentó a 50°C durante 3 h, se filtró, se concentró y el residuo resultante se purificó en una columna de sílice para suministrar el Ejemplo 110a (42 mg, 64%), Electropulverización MS [M+1]⁺ 515,1.

El Ejemplo 110b (49%) se preparó mediante un procedimiento similar, pero usando Compuesto 101a, Electropulverización MS [M+1]⁺ 515,1.

Ejemplo 111a y Ejemplo 111b



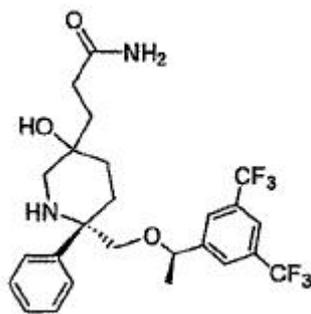
Etapa 1:



En un RBF se introdujo una mezcla de Compuesto 101a y 101b (180 mg, 0,248 mmol, 1,0 eq.) y CH₂Cl₂ (2 ml). Esta solución color naranja pálido se enfrió a -78°C y seguidamente se hizo burbujear O₃. Después de que la solución se volviera azul pálida, la solución de la reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos, seguidamente se barrió con N₂ para dejarla libre de O₃. Seguidamente el disolvente se separó cuidadosamente. El residuo se disolvió en EtOH y seguidamente se añadió NaBH₄ (120 mg). La solución se agitó a TA durante 12 h. Se inactivó con solución de NH₄Cl. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el Compuesto 103, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

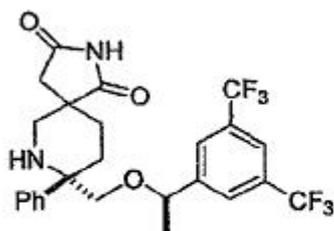
El Compuesto 103 en bruto se disolvió en MeOH (2 ml) y se enfrió a 0°C, seguidamente se añadió HCl (6 ml, 4 N en dioxano). Después de agitar durante 3 h, el disolvente se separó y el residuo se volvió a disolver en 3 ml de CH₂Cl₂, seguidamente se añadió DIEA (178 µl). La solución se enfrió a 0°C, se añadió trifosgeno (36 mg) y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. Seguidamente se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl al 5%, NaHCO₃ (acuoso) y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se hidrogenó para proporcionar una mezcla de Ejemplo 111a y 111b. La mezcla se separó usando TLC preparatoria (5% MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el Ejemplo 111a (menos polar) y Ejemplo 111b (más polar). Electropulverización MS [M+1]⁺ Ejemplo 111a 517,1; Ejemplo 111b [M+1]⁺ 517,1.

Ejemplo 112

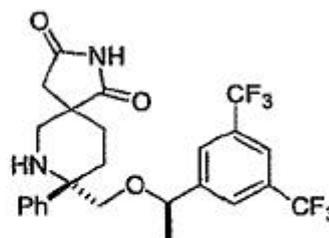


5 A una solución de propionato de etilo (83 μ l, 0,82 mmol) en THF (2 ml) a -78°C bajo N_2 se añadió t-butil-litio (0,48 ml, 0,82 mmol, 1,7 M en pentano). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y se añadió una solución de Compuesto 47 (158 mg, 0,27 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h antes de inactivar con HOAc a -78°C . Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una purificación mediante cromatografía de columna [hexanos-EtOAc, 4:1 (v/v)] proporcionó un aceite incoloro (112 mg, 61%). El aceite se disolvió en EtOH y se añadió una cantidad catalítica de paladio (10% en carbono). La mezcla se agitó en un hidrogenador de Parr a 3,10 bares durante una noche. La mezcla se filtró a través de un cartucho de celite y los disolventes se separaron a vacío para proporcionar un éster en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en CH_3OH (10 ml) y se hizo burbujear amoníaco a través de la solución durante 30 minutos. La mezcla se agitó a TA durante una noche y los disolventes se separaron a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna [CH_3OH -EtOAc, 1:9 (v/v)] proporcionó el Ejemplo 112 en forma de un aceite incoloro (54 mg, 61%). Electropulverización MS [$\text{M}+1$]⁺ 519,1.

15 Ejemplos 113a y 113b



Ejemplo 113a



Ejemplo 113b

20 A una solución de Compuesto 51 (1,97 g, 3,10 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a -78°C , se añadió DIBAL-H (9,3 ml, 9,3 mmol, 1,0 M en tolueno). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h antes de que se inactivara con solución saturada de tartrato de potasio-sodio. La mezcla se calentó a TA y se añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una cromatografía de columna [hexano-EtOAc, 3:1 (v/v)] proporcionó el alcohol alílico (1,6 g, 85%) en forma de un aceite incoloro.

25 El alcohol alílico (1,6 g, 2,63 mmol) se disolvió en ortoacetato de trietilo (30 ml) y se añadió una cantidad catalítica de ácido propanoico. La mezcla se calentó en un tubo sellado a 130°C durante una noche. Los disolventes se separaron a vacío y una cromatografía de columna [hexano-Et₂O, 5:1 (v/v)] proporcionó el alqueno (891 mg, 50%) en forma de un aceite incoloro.

30 El alqueno (891 mg, 1,31 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se enfrió a -78°C , se hizo burbujear O_3 a través de la solución hasta que persistió un color azul pálido en la solución. La mezcla se purgo con N_2 hasta que se obtuvo una solución incolora. Se añadió sulfuro de metilo (1 ml) y la mezcla se calentó a TA. Los disolventes se separaron a vacío y una cromatografía de columna [Hexanos-EtOAc, 5:1 (v/v)] proporcionó el aldehído (800 mg, 90%) en forma de un aceite incoloro.

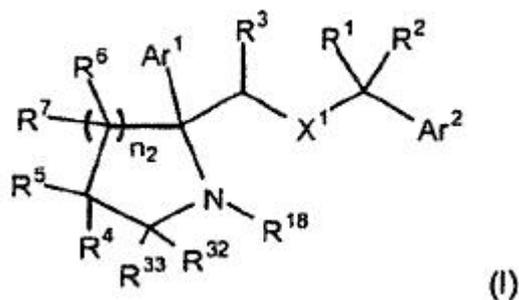
35 El aldehído (280 mg, 0,41 mmol) se disolvió en isopreno (2,4 ml) y alcohol t-butílico (7 ml) a TA. Se añadió una solución de clorito de sodio (414 mg, 4,12 mmol) en dihidrogenfosfato de sodio (4 ml, 20% en peso en agua). La mezcla se agitó vigorosamente a TA durante 2 h. Se añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. Los disolventes se separaron a vacío para proporcionar un ácido en bruto en forma de un aceite amarillo.

El ácido en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) a TA y se añadieron diisopropilamina (0,22 ml, 1,24 mmol), seguido

- de PiBOP (322 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 20 minutos antes de que se añadiera una solución de amoníaco en dioxano (8 ml, 4,12 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche antes de ser inactivada con solución saturada de NaHCO_3 . Se añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con (250 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. Los disolventes se separaron a vacío para proporcionar la amida en bruto en forma de un aceite amarillo.
- 5
- La amida en bruto se disolvió en CH_3OH (10 ml) y se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% en carbono). La mezcla se agitó bajo H_2 (balón) durante 4 h. El sólido se filtró a través de un cartucho de celite y los disolventes se separaron a vacío para proporcionar la amino-amida en bruto en forma de un aceite amarillo.
- 10
- La amino-amida en bruto se disolvió en CH_3OH y se añadió NaOCH_3 en exceso. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h antes de ser inactivada con solución saturada de EtOAc. Se añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y filtraron. Los disolventes se separaron a vacío y una cromatografía de columna [hexano-EtOAc, 2:1 (v/v)] proporcionó el isómero menos polar Ejemplo 113a (20 mg, 9%, 4 etapas globalmente) en forma de una espuma blanca. Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 515,1. Una elución continua con el mismo sistema disolvente proporcionó el isómero más polar Ejemplo 113b (25 mg, 12%, 4 etapas globalmente) en forma de un aceite incoloro.
- 15
- Electropulverización MS $[\text{M}+1]^+$ 515,1.

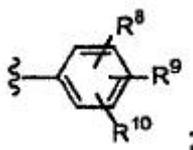
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual

5 Ar¹ y Ar² son cada uno



X¹ es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴-, -N(COR¹²)- o -N(SO₂R¹⁵)-;

cuando X¹ es -SO-, -SO₂-, -N(COR¹²)- o -N(SO₂R¹⁵)-, entonces:

10 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxi(alquilo C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₈, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃; o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos, forman un anillo alquilenos de C₃ a C₆; o

cuando X₁ es -O-, -S- o -NR³⁴-, entonces:

15 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxi(alquilo C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₈, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃; o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos, forman un anillo alquilenos C₃ a C₆; o R¹ y R², uno junto a otro y el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo C=O;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H alquilo C₁-C₆, hidroxi-(alquilo C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₈, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y -OH;

20 cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆;

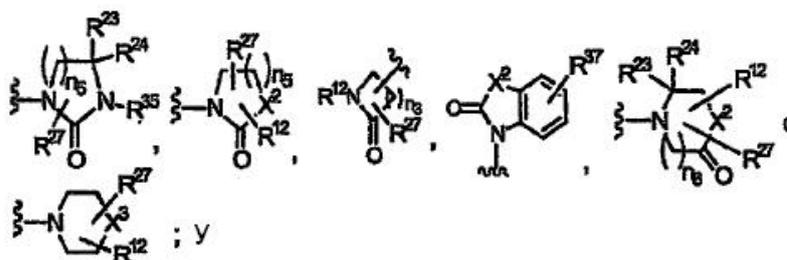
n₂ es 1 a 4;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -(CR²⁸R²⁹)_{n1}-G;

en el cual

n₁ es 0 a 5; y

25 G es H, -CF₃, -CHF₂-, -CH₂F, -O-(alquilo C₁-C₆), -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃-, -O-(cicloalquilo C₃-C₈), -O-(alquilo (C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈)), -NR¹³R¹⁴-, -SO₂NR¹³R¹⁴-, -NR¹²SO₂R¹³-, -NR¹²C(O)R¹⁴-, -NR¹²C(O)OR¹³-, -NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴-, -C(O)NR¹³R¹⁴-, -C(O)OR¹³-, cicloalquilo C₃-C₈, (R¹⁹)-arilo, (R¹⁸)-heteroarilo, -OC(O)R¹⁴-, -OC(O)NR¹³R¹⁴-, C(=NOR¹⁴)(R¹³), -C(O)R¹³-, C(OR¹²)(R¹³)(R¹⁴), heterocicloalquilenos opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en R³⁰ y R³¹,

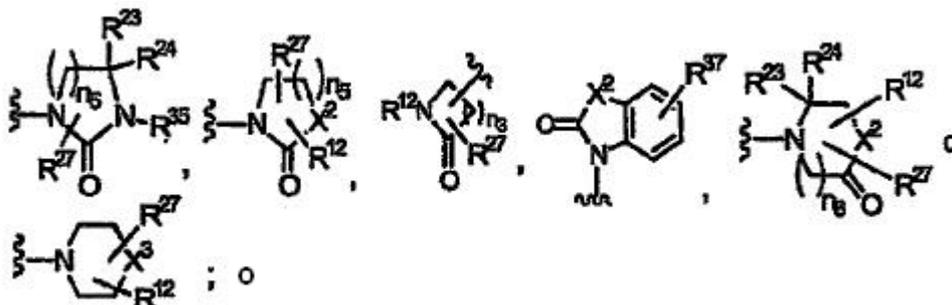


R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en $-(CR^{28}R^{29})_{n_1}-G$,

en la cual

n_1 es 0 a 5; y

- 5 G es $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-O$ -(alquilo C₁-C₆), $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-O$ -(cicloalquilo C₃-C₈), $-O$ -alquilo (C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₈), $-NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}SO_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)R^{14}$, $-NR^{12}C(O)OR^{13}$, $-NR^{12}(C(O)NR^{13}R^{14})$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{13}$, $(R^{19})_r$ -arilo, $(R^{18})_r$ -heteroarilo, $-OC(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=NOR^{14})(R^{13})$, $-C(O)R^{13}$, $-C(OR^{12})(R^{13})(R^{14})$, heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en R³⁰ y R³¹,



10

R⁴ y R⁵ juntos son =O, =NOR¹²;

- R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, $-OR^{12}$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-COOR^{12}$, $-CONR^{21}R^{22}$, $-OC(O)NR^{21}R^{22}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{21}COR^{12}$, $-NR^{21}CO_2R^{15}$, $-NR^{21}CONR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}SO_2R^{15}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-SO_2NR^{21}R^{22}$, $-S(O)_{n_6}R^{15}$, $(R^{19})_r$ -arilo y $(R^{19})_r$ -heteroarilo;
- 15

R¹² es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), $-CH_2CF_3$, arilo y heteroarilo; o

- R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con $-OR^{12}$, en el que uno de los átomos de carbono en anillo está opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en $-O$ -, $-S$ - y $-NR^{34}$ -;
- 20

n_6 es 0, 1 ó 2;

R¹⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, $-CF_3$ o $-CH_2CF_3$;

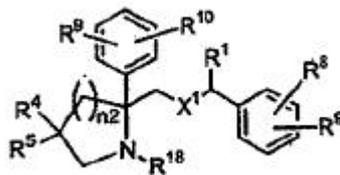
R¹⁸ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), hidroxi-alquilo (C₂-C₆) o $-P(O)(OH)_2$;

- cada R¹⁹ es un sustituyente en el anillo arilo o heteroarilo al que está unido y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, $-OH$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, CF_3 , $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O$ -(alquilo C₁-C₆), $-O$ -(cicloalquilo C₃-C₈), $-COOR^{12}$, $-CONR^{21}R^{22}$, $-OC(O)NR^{21}R^{22}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}COR^{12}$, $-NR^{21}CO_2R^{12}$, $-NR^{21}CONR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}SO_2R^{15}$ y $-S(O)_{n_6}R^{15}$;
- 25

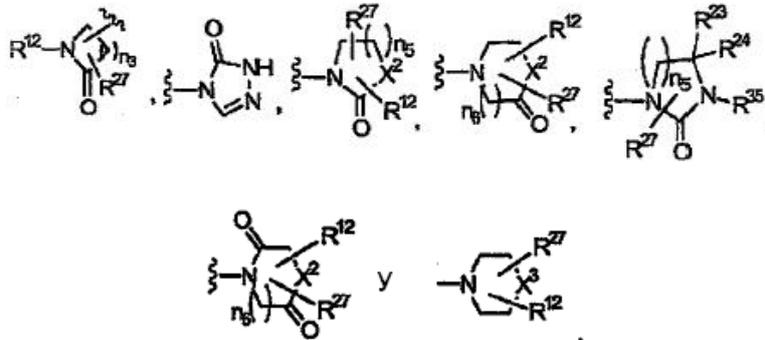
- R²¹ y R²² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y bencilo; o
- 30

R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros, en el que uno de los átomos de carbono en el anillo está opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en $-O$ -, $-S$ - y $-NR^{34}$ -;

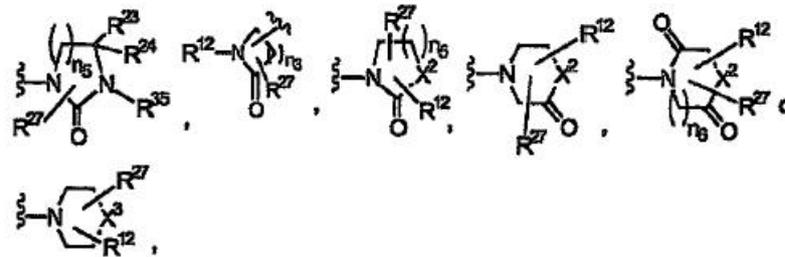
- R^{23} y R^{24} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; o R^{23} y R^{24} , junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un grupo C=O o ciclopropilo;
- R^{27} es H, -OH o alquilo C₁-C₆;
- R^{28} y R^{29} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂;
- 5 R^{30} y R^{31} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH-, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo(C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆) y -C(O)NR¹³R¹⁴-, o R^{30} y R^{31} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo =O, =S, un anillo ciclopropilo o =NR³⁶;
- R^{32} y R^{33} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆;
- 10 R^{34} es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆) o hidroxi-alquilo (C₂-C₆); R^{35} es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), -P(O)(OH)₂, alilo, hidroxi-alquilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), -SO₂R¹⁵ o -(CH₂)₂-N(R¹²)-SO₂-R¹⁵;
- R^{36} es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), -NO₂, -CN o OR¹²;
- R^{37} es 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆ y halógeno;
- 15 r es 1 a 3;
- X^2 es -NR³⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH₂-, -CF₂- o -CR¹²F-;
- X^3 es -NR³⁴-, -N(CONR¹³R¹⁴)-, -N(CO₂R¹³)-, -N(SO₂R¹⁶)-, -N(COR¹²)-, -N(SO₂NHR¹³)-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH₂-, -CF₂- o -CR¹²F-;
- 20 n_3 es 1 a 5; y n_5 es 1 a 3;
- o un diastereómero, enantiómero, esteroisómero, regioestereómero, rotómero o tautómero del mismo.
2. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en que X¹ es -O-.
3. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que para Ar², al menos dos de R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno -CF₃-.
- 25 4. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que para Ar¹, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH y halógeno.
5. El compuesto o sal según la reivindicación 1, representado por la fórmula



- 30 en la que X¹ es -O- o -NR³⁴-, para Ar², R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃-, -CHF₂-, -CH₂F-, halógeno, alquilo C₁-C₆-, -OCF₃ y -OR¹²-, para Ar¹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH y halógeno; y n₂ es 1 ó 2.
6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que uno de R⁴ y R⁵ es H y el otro es -C(R²⁸R²⁹)_{n1}-G, en que n₁ es 0, 1 ó 2.
- 35 7. El compuesto según la reivindicación 6, en que uno de R⁴ y R⁵ es H y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en -NR¹³R¹⁴-, -NR¹²C(O)R¹⁴-, -C(O)NR¹³R¹⁴-, -OC(O)R¹⁴-, -OC(O)NR¹³R¹⁴-, NR¹²C(O)OR¹³-, -C(O)OR¹³-, -NR¹²(C(O)NR¹³R¹⁴)-, -NR¹²SO₂R¹³-, -SO₂NR¹³R¹⁴-, R¹⁹-heteroarilo,

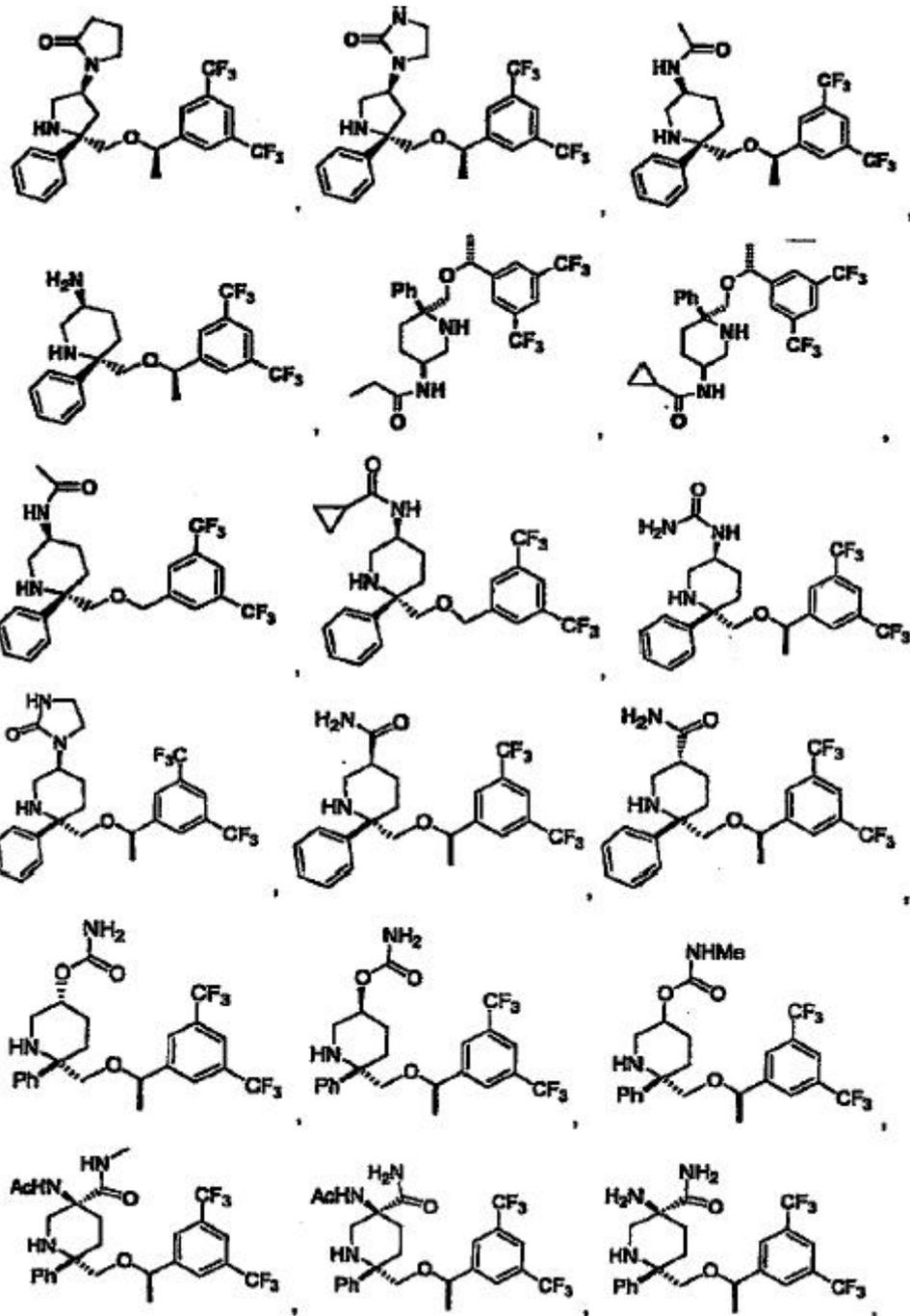


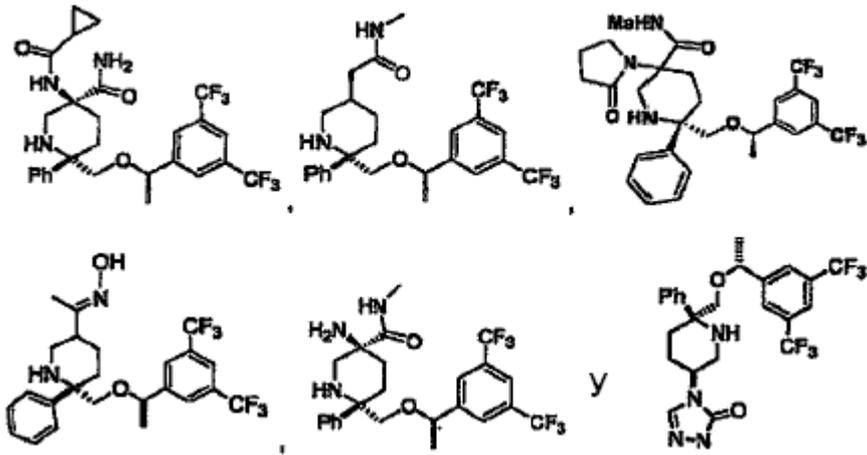
8. El compuesto o sal según la reivindicación 5, en el que R^4 es $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-O$ -alquilo (C_1 - C_6), $-O$ -cicloalquilo (C_3 - C_6), $-OC(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{12}SO_2R^{13}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, R^{19} -heteroarilo,



en los que X_2 es $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$ o $-NR^{35}$; y R^5 es $-C(O)OR^{13}$ o $-C(O)NR^{13}R^{14}$.

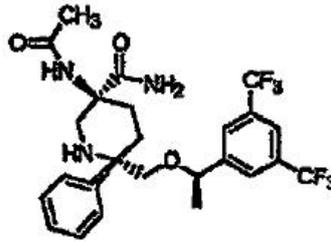
9. El compuesto o sal según la reivindicación 7, en el que R^{12} y R^{27} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y $-CH_3$; n_3 es 2 ó 3 y n_5 es 1 ó 2.
10. El compuesto o sal según la reivindicación 8, en el que R^{12} y R^{27} son H, n_3 es 2 ó 3 y n_5 es 1 ó 2.
11. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



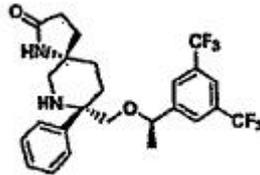


y sus estereoisómeros.

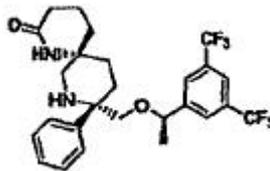
12. El compuesto o sal según la reivindicación 11, en el que el compuesto es:



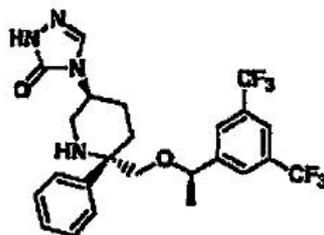
5 13. El compuesto o sal según la reivindicación 11, en el que el compuesto es:



14. El compuesto o sal según la reivindicación 11, en el que el compuesto es:



15. El compuesto o sal según la reivindicación 11, en el que el compuesto es



16. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, que comprende adicionalmente al menos un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina.
- 5 18. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, que comprende adicionalmente al menos un antagonista de receptor 5-HT₃ de serotonina, o al menos un corticoesteroide o al menos una benzamida sustituida.
19. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, que comprende adicionalmente al menos un antagonista de receptor 5-HT₃ de serotonina y al menos un corticoesteroide.
- 10 20. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, que comprende adicionalmente al menos una benzamida sustituida y al menos un corticoesteroide.
21. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno fisiológico, síntoma o enfermedad en un paciente, en el que el trastorno fisiológico, síntoma o enfermedad es una enfermedad respiratoria, tos, enfermedad inflamatoria, trastornos de la piel, trastornos oftalmológicos, depresión, ansiedad, fobia, trastorno bipolar, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, epilepsia, nocicepción, 15 psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Towne, trastorno relacionado con el estrés, trastorno obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, manía, síndrome premenstrual, trastorno gastrointestinal, aterosclerosis, trastorno fibrosante, obesidad, diabetes de tipo II, dolor de cabeza, dolor neuropático, dolor post-operatorio, síndrome de dolor crónico, trastorno de la vejiga, trastorno genitourinario, emesis o náuseas.
- 20 22. El uso según reivindicación 21, en el que el medicamento es para tratar asma, emesis, náuseas, depresión, ansiedad, tos o migraña.
23. El uso según reivindicación 22, en el que el medicamento es para tratar depresión o ansiedad y el tratamiento comprende adicionalmente la administración de al menos un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina.
24. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar la tos.
- 25 25. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar emesis.
26. El uso de la reivindicación 25, en el que el tratamiento comprende adicionalmente la administración de al menos un antagonista de receptor 5-HT₃ de serotonina o al menos un corticoesteroide o al menos una benzamida sustituida.
- 30 27. El uso de la reivindicación 25, en el que el tratamiento comprende adicionalmente la administración de al menos un antagonista de receptor 5-HT₃ de serotonina y al menos un corticoesteroide.
28. El uso de la reivindicación 25, en el que el tratamiento comprende adicionalmente la administración de al menos un corticoesteroide y al menos una benzamida sustituida.
- 35 29. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para antagonizar un efecto de una sustancia P en un sitio receptor de neuroquinina-1 o para bloquear al menos un receptor de neuroquinina-1.
- 40 30. Un compuesto de la reivindicación 1 para tratar un trastorno fisiológico, síntoma o enfermedad en un paciente, en que el trastorno fisiológico, síntoma o enfermedad es una enfermedad respiratoria, tos, enfermedad inflamatoria, trastornos de la piel, trastornos oftalmológicos, depresión, ansiedad, fobia, trastorno bipolar, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, epilepsia, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Towne, trastorno relacionado con el estrés, trastorno obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, manía, síndrome premenstrual, trastornos 45 gastrointestinal, aterosclerosis, trastorno fibrosante, obesidad, diabetes de tipo II, dolor de cabeza, dolor neuropático, dolor post-operatorio, síndrome de dolor crónico, trastorno de la vejiga, trastorno genitourinario, emesis o náuseas.
31. Un compuesto de la reivindicación 1, para antagonizar un efecto de una Sustancia P en el sitio receptor de neuroquinina-1 o para bloquear al menos un receptor de neuroquinina-1.