

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 278**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09726601 .9**
96 Fecha de presentación: **02.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2276756**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2011**

54 Título: **HIDROXIMETILPIRROLIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR BETA 3 ADRENERGICO.**

30 Prioridad:
04.04.2008 US 123063 P
27.01.2009 US 206043 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.03.2012

73 Titular/es:
Merck Sharp & Dohme Corp.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065, US

72 Inventor/es:
BERGER, Richard;
CHANG, Lehua;
EDMONDSON, Scott, D.;
GOBLE, Stephen, D.;
HA, Sookhee, Nicole;
KAR, Nam, Fung;
KOPKA, Ihor, E.;
LI, Bing;
MORRIELLO, Gregori, J.;
MOYES, Chris, R.;
SHEN, Dong-Ming;
WANG, Liping y
ZHU, Cheng

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 376 278 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

Hidroximetilpirrolidinas como agonistas del receptor beta 3 adrenérgico

Antecedentes de la invención

5 La función del tracto urinario inferior es almacenar y liberar periódicamente orina. Esto requiere la orquestación de los reflejos de almacenamiento y micción que implican una diversidad de rutas neurales aferentes y eferentes, que conducen a la modulación de mecanismos neuroefectores centrales y periféricos y regulación coordinada resultante de componentes simpáticos y parasimpáticos del sistema nervioso autónomo así como rutas motoras somáticas. Estas regulan de forma proximal el estado contráctil del músculo liso uretral y de la vejiga (detrusor) y músculo estriado del esfínter uretral.

10 Los documentos US 2007/0185136 A1 y US 2002/0028835 A1 desvelan compuestos para tratar incontinencia urinaria.

15 Están presentes receptores β Adrenérgicos (β AR) en músculo liso detrusor de diversas especies, incluyendo ser humano, rata, cobaya, conejo, hurón, perro, gato, cerdo y primate no humano. Sin embargo, estudios farmacológicos indican que existen diferencias notables entre especies en los subtipos del receptor que median la relajación del detrusor aislado; β 1AR predomina en gatos y cobaya, β 2AR predomina en conejo y β 3AR contribuye o predomina en detrusor de perro, rato, hurón, cerdo, cinomolgus y humano. La expresión de subtipos de β AR en el detrusor humano y de rata se ha examinado por una diversidad de técnicas y la presencia de β 3AR se confirmó usando hibridación *in situ* y/o reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR). Análisis de PCR

20 cuantitativa en tiempo real de ARNm de β 1AR, β 2AR y β 3AR en tejido de vejiga de pacientes sometidos a cistectomía radical revelaron una preponderancia de ARNm de β 3AR (97 %, frente a 1,5 % para ARNm de β 1AR y 1,4 % para ARNm de β 2AR). Además, la expresión de ARNm de β 3AR fue equivalente en las vejigas humanas obstruida y de control. Estos datos sugieren que la obstrucción de salida de la vejiga no da como resultado regulación negativa de β 3AR o alteración de relajación del detrusor mediada por β 3AR. La sensibilidad a β 3AR también se ha comparado en tiras de vejiga obtenidas durante cistectomía o enterocistoplastia de pacientes que se

25 ha juzgado que tienen función de vejiga normal y de pacientes con hiporreflexia o hiperreflexia del detrusor. No se observaron diferencias en el alcance o potencia de relajación mediada por agonista de β 3AR, de forma coherente con el concepto de que la activación de β 3AR es una manera eficaz de relajar el detrusor en estados normales y patógenos.

30 Surgen pruebas funcionales en apoyo de un papel importante para el β 3AR en almacenamiento de orina de estudios *in vivo*. Después de administración intravenosa a ratas, el agonista de β 3AR selectivo de roedor CL316243 reduce la presión de la vejiga y en estudios cistométricos aumenta la capacidad de la vejiga lo que conduce a prolongación del intervalo de micción sin aumentar el volumen de orina residual.

35 La vejiga hiperactiva se caracteriza por los síntomas de urgencia urinaria, con o sin incontinencia urinaria de urgencia, habitualmente asociada con frecuencia y nocturia. La prevalencia de OAB en los Estados Unidos y Europa se ha estimado en 16 a 17 % tanto en mujeres como en hombres por encima de la edad de 18 años. La vejiga hiperactiva se clasifica más frecuentemente como idiopática, pero también puede ser secundaria de una afección neurológica, obstrucción de la salida de la vejiga y otras causas. Desde una perspectiva patofisiológica, el complejo de síntoma de vejiga hiperactiva, especialmente cuando se asocia con incontinencia de urgencia, sugiere una hiperactividad del detrusor. Se ha mostrado que la urgencia con o sin incontinencia impacta de forma negativa en el bienestar tanto social como médico y representa una carga significativa con respecto a gastos de cuidados sanitarios directos e indirectos anuales. Resulta importante que la terapia médica actual para urgencia (con o sin incontinencia) es subóptima, puesto que muchos pacientes no demuestran una respuesta adecuada a los

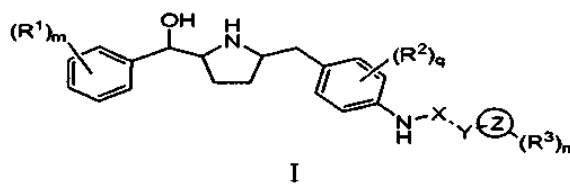
40 tratamientos actuales y/o son incapaces de tolerar los tratamientos actuales (por ejemplo, xerostomía asociada con terapia anticolinérgica). Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas terapias bien toleradas que tratan eficazmente la frecuencia urinaria, urgencia e incontinencia, como monoterapia o en combinación con terapias disponibles. Se espera que los agentes que relajan el músculo liso de la vejiga, tales como agonistas de β 3AR, sean eficaces para el tratamiento de tales trastornos urinarios.

Sumario de la invención

50 La presente invención se refiere a nuevos agonistas de β 3AR, composiciones farmacéuticas que los contienen, así como procedimientos para el tratamiento o profilaxis de trastornos mediados a través del β 3AR usando tales nuevos compuestos.

Descripción de la invención

La presente invención describe compuestos de Fórmula estructural I



en la que

m es 0, 1, 2, 3 o 4;
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 p es 0, 1 o 2;
 q es 0, 1, 2, 3 o 4;
 t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,
 X es -CO- o -SO₂-;
 Y se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5
- 10
- 15
- (1) alcanodiilo C₁-C₅, alquendiilo C₂-C₅, y alquindiilo C₂-C₅, en el que cada uno de alcanodiilo, alquendiilo y alquindiilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, -OR_a, S(O)_p-alquilo C₁-C₃;
 - (2) -(CR^aR^a)_j-Q-(CRaRa)_k en el que j y k son enteros que se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2,
 - (3) un enlace, y
 - (4) fenileno opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos que se seleccionan independientemente entre R¹;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20
- 25
- (1) fenilo,
 - (2) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
 - (3) un anillo de benceno condensado con un anillo carbocíclico C₅-C₁₀,
 - (4) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y
 - (5) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo carbocíclico C₅-C₁₀;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30
- 35
- (1) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno,
 - (2) cicloalquilo C₃-C₆,
 - (3) halógeno,
 - (4) nitro,
 - (5) ciano,
 - (6) -C(O)R^a,
 - (7) -C(O)₂R^a,
 - (8) -C(O)NR^aR^b, y
 - (9) -QR^b;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₅;

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 40
- 45
- 50
- (1) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, -OR^a, -CO₂R_a y -CONR_aR_b,
 - (2) -(CH₂)_t-fenilo o -(CH₂)_t-O-fenilo, y en el que dicho fenilo en cada uno está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, y -OR^a,
 - (3) oxo,
 - (4) tioxo,
 - (5) halógeno,
 - (6) -CN,
 - (7) cicloalquilo C₃-C₆,
 - (8) -(CH₂)_t-anillo heterocíclico o -(CH₂)_t-O-anillo heterocíclico, y en el que el anillo heterocíclico en cada uno es un anillo de 5 o de 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente ortocondensado con un anillo de benceno, y opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos que se

seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, y -OR^a,

- (9) -OR^a,
 (10) -C(O)OR^a,
 (11) -C(O)R^a,
 (12) -C(O)NR^aR^b,
 (12) -NR^aR^b,
 (13) -NR^aC(O)R^b,
 (14) -NR^aC(O)OR^b, y
 (15) -NR^aC(O)NR^aR^b;

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- (a) hidroxilo,
 (b) halógeno,
 (c) -CO₂R^a
 (d) -S(O)_p-alquilo C₁-C₃;
 (e) cicloalquilo C₃-C₈,
 (f) alcoxilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 halógenos, y
 (g) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, nitro, -NR^aR^a, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₅ y -OR^a,

- (3) cicloalquilo C₃-C₈, y
 (4) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- (a) halógeno,
 (b) nitro,
 (c) -NR^aR^a,
 (d) -OH,
 (e) alcoxilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 halógenos,
 (f) -S(O)_p-alquilo C₁-C₆; y
 (g) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos que se seleccionan entre hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano, -CO₂R^a, cicloalquilo C₃-C₈, y -QR^c; R^c se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) Z opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos que se seleccionan entre halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁-C₅ y alcoxilo C₁-C₅, y

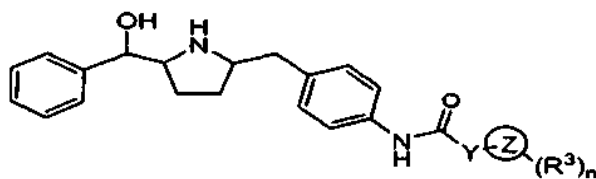
(2) alquilo C₁-C₆; y

Q se selecciona entre

- (1) -N(R³)-,
 (2) -O-, y
 (3) -S(O)_p-; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula Ia:



Ia

en la que Y, Z, R³ y n son tal como se define a continuación de la Fórmula 1.

En una realización de Fórmulas I y la, son compuestos en los que Y es metileno, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o un enlace. En un subconjunto del mismo, Y es metileno. En otro subconjunto del mismo, Y es un enlace.

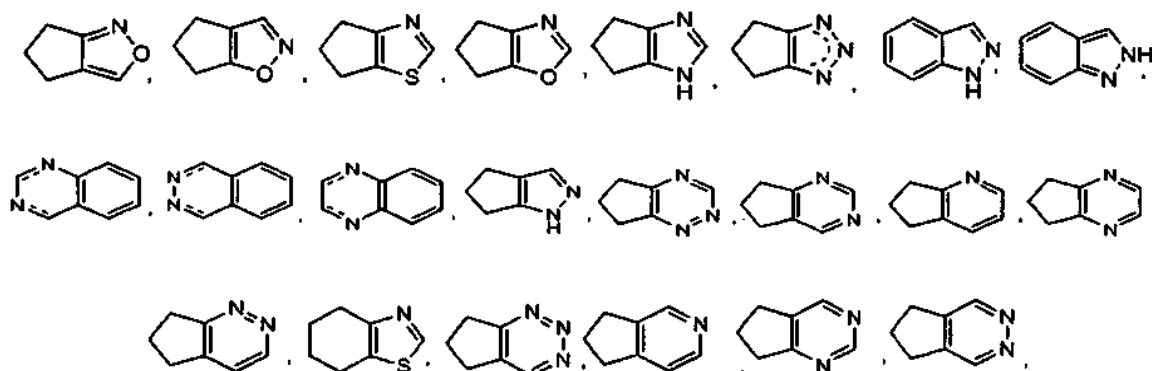
En otra realización de Fórmulas I y la, son compuestos en los que Y es fenileno.

En otra realización de Fórmulas I y la, son compuestos en los que Z se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y de 0 a 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
 (2) un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o de azufre, y
 (3) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y
 10 (4) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo carbocíclico C_5-C_{10} .

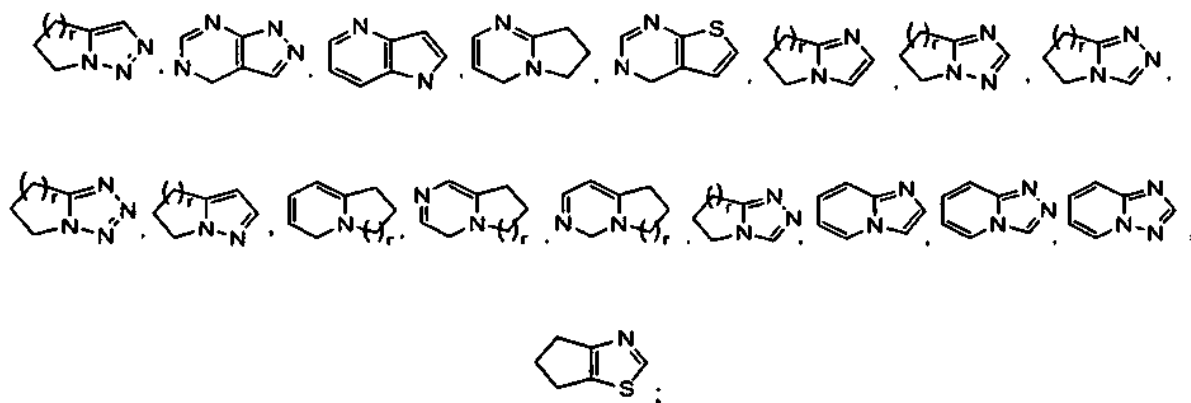
En otra realización de Fórmulas I y la, son compuestos en los que Z es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno. En un subconjunto, Z es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y de 0 a 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente entre N, O y S. En otro subconjunto, Z es un heterociclo de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o de azufre. En otro subconjunto más, Z se selecciona entre el grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, piridilo, dihidropiridilo, triazolil (incluyendo 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo), tetrazolilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, pirazinilo, dihidropirazinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, y oxadiazolil (incluyendo 1,2,4-oxadiazolilo y 1,2,5-oxadiazolilo). En un subconjunto de la presente realización, Y es metileno. En otro subconjunto de la presente realización, Y es un enlace.

En otra realización de Fórmulas I y la, son compuestos en los que Z es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo carbocíclico C_5-C_{10} . En un subconjunto, el anillo carbocíclico tiene 5 o 6 átomos de carbono. En otro subconjunto, el heterociclo es o bien un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y de 0 a 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente entre N, O y S, o bien un heterociclo de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o bien 1 átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o de azufre, y el carbociclo tiene 5 o 6 átomos de carbono. En otro subconjunto más, Z se selecciona entre el grupo que consiste en: indolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, cromenilo, benzotriazolilo,



35 en las que el enlace de línea discontinua "----" significa un enlace único o doble a la vez que es conforme a la regla de valencia para los átomos en el anillo. En un subconjunto de la presente realización, Y es metileno. En otro subconjunto de la presente realización, Y es un enlace.

En otra realización de Fórmulas I y la, son compuestos en los que Z es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno. En un subconjunto, el anillo condensado tiene de 2 a 5 heteroátomos, al menos uno de los cuales es nitrógeno. En otro subconjunto, el anillo condensado tiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno y ningún otro heteroátomo. En otro subconjunto más, el anillo condensado tiene un átomo de oxígeno o de azufre, y de 1 a 3 átomos de nitrógeno. En otro subconjunto más, Z se selecciona entre el grupo que consiste en



5 y en las que r es 1 o 2. En un subconjunto de la presente realización, Y es metileno. En otro subconjunto de la presente realización, Y es un enlace.

En los compuestos de Fórmulas I y la, ejemplos de R³ (cuando n no es 0) incluyen, pero sin limitación, -NR^aR^a, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o -OR^a, -OR^a, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, bencilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo, oxo, halógeno, ciano, alcanilo C₁-C₆ opcionalmente halosustituido, (alquilo C₁-C₆)NHC(O) NH- y -C(O)NR^aR^a. Los ejemplos más particulares de R³ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, oxo, flúor, cloro, piridilo y pirrolilo.

En otra realización de Fórmulas I y la son compuestos en los que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 (1) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, -OR^a, -CO₂R^a, y -CONR^aR^b,
 (2) oxo,
 (3) halógeno,
 (4) -OR^a,
 (5) -C(O)R^a,
 (6) -C(O)NR^aR^b, y
 (7) -NR^aR^b;

20 en la que R^a y R^b son tal como se ha definido anteriormente.

En un subconjunto de la presente realización, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 (1) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, -OR^a, -CO₂R^a, y -CONRaRb,
 (2) oxo,
 (3) halógeno, y
 (4) -NR^aR^b;

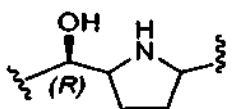
en el que cada de R^a y R^b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno.

En otro subconjunto de la presente realización, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

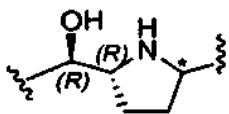
- 30 (1) alquilo C₁-C₆,
 (2) oxo, y
 (3) -NH₂.

En otro subconjunto de la presente realización, R³ es metilo o etilo. En otro subconjunto, R³ es oxo. En otro subconjunto más, R³ es -NH₂.

35 En otra realización de Fórmulas I y la, son compuestos que tienen la estereoconfiguración especificada en el centro quiral indicado:



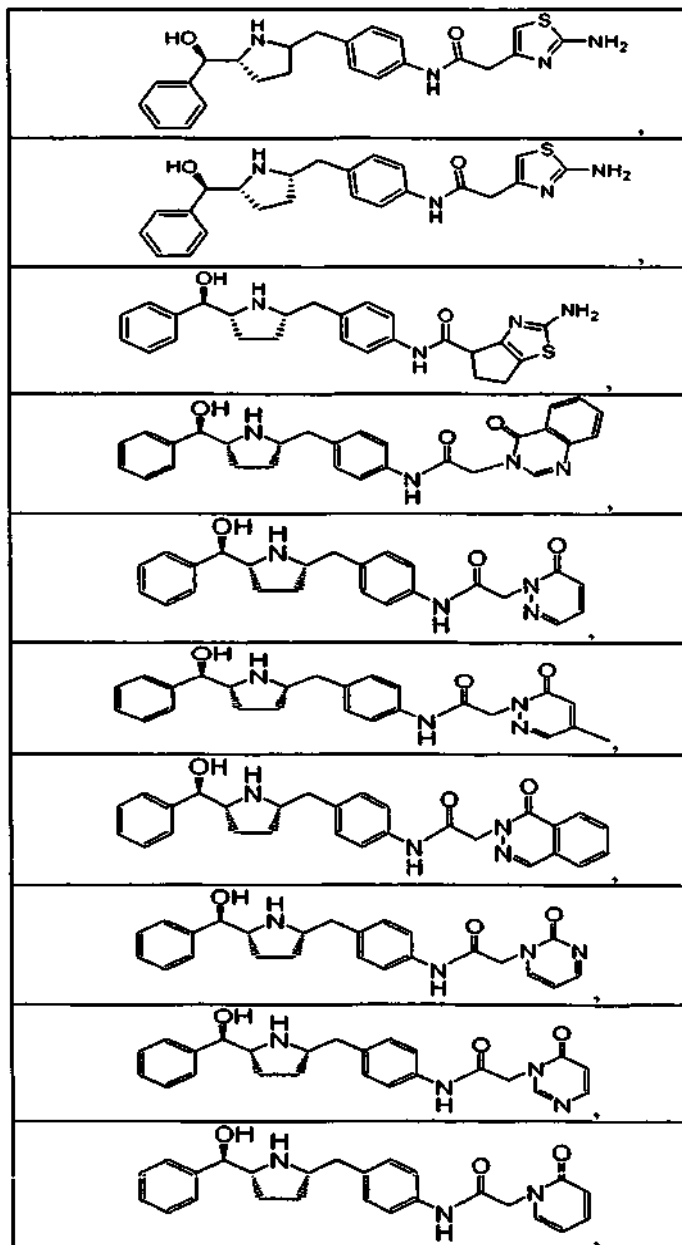
En otra realización de Fórmulas I y la, son compuestos que tienen la estereoconfiguración especificada en los centros quirales indicados, en la que el centro quiral marcado con un asterisco es R o S:

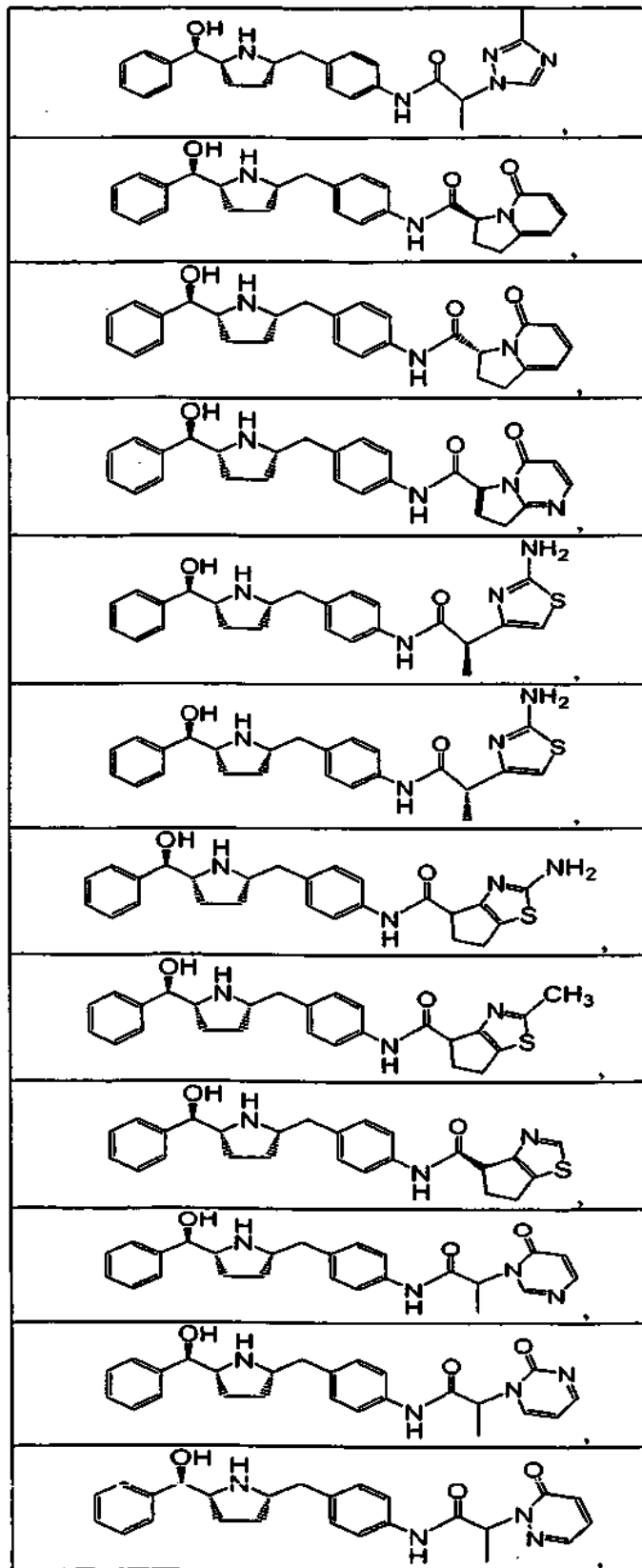


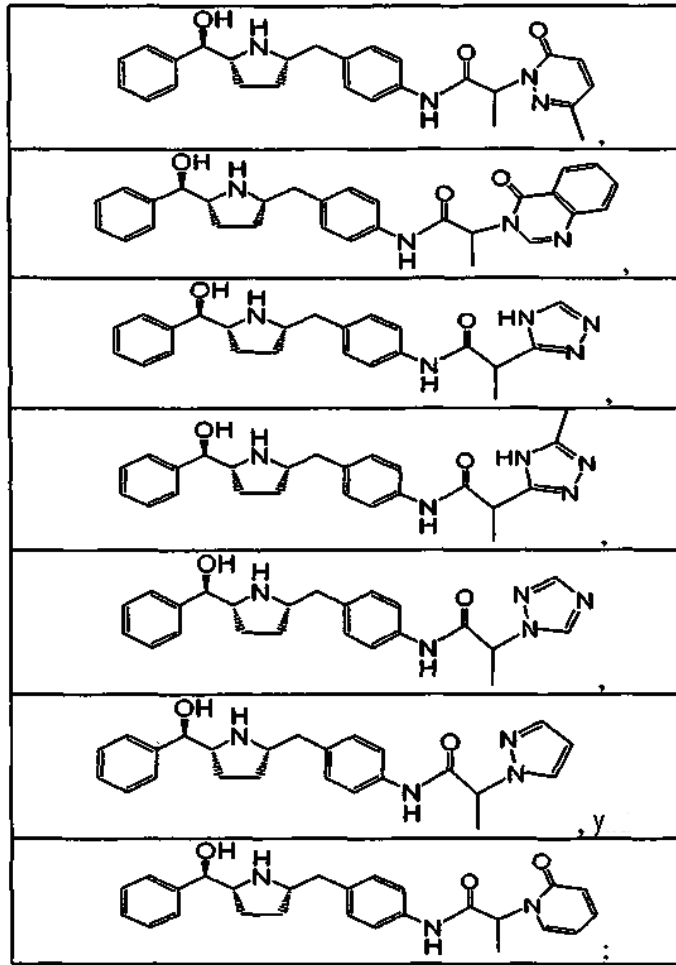
En un subconjunto, la configuración en el centro quiral marcado con un asterisco es S.

En una realización de Fórmulas I y la son compuestos tal como se describe en los ejemplos 1 a 313 a continuación.

En otra realización, el compuesto de Fórmulas I o la se selecciona entre el grupo que consiste en:

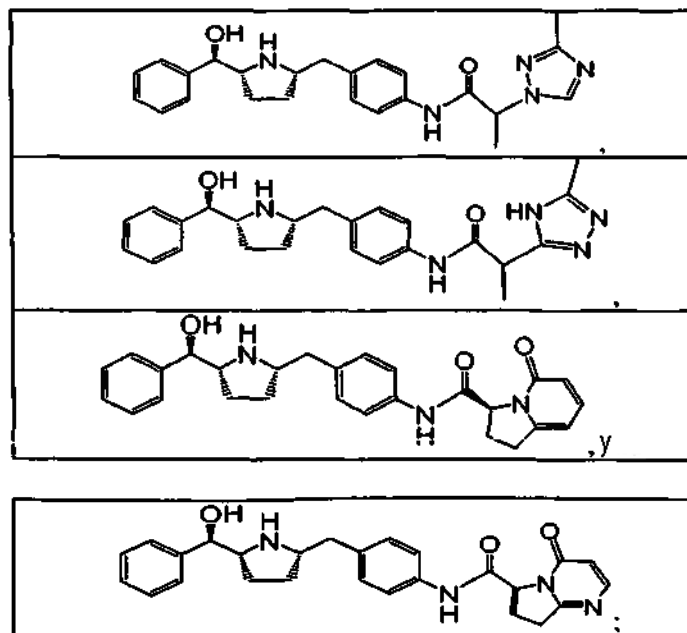






o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

En otra realización más, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o

una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

Tal como se usa en la presente memoria "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifático saturado de cadena tanto ramificada como lineal que tiene el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (Pr), n-butilo (Bu), n-pentilo, n-hexilo, y los isómeros del mismo tal como isopropilo (i-Pr), isobutilo (i-Bu), secbutilo (s-Bu), terc-butilo (t-Bu), isopentilo, isohexilo y similares. "Cicloalquilo" significa un anillo carbocíclico saturado monocíclico, que tiene el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "alcanodiilo" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. "Alquenodiilo" y "alquiniodiilo" se refieren a radicales de hidrocarburo no saturados divalentes lineales o ramificados. Un "alquenodiilo" se caracteriza por un doble enlace carbono-carbono y un "alquiniodiilo" se caracteriza por un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de "alcanodiilo" incluyen, pero sin limitación, metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-etanodiilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-propanodiilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), 2-metil-1,1-propanodiilo ($-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_2]-$); ejemplos de "alquenodiilo" incluyen, pero sin limitación, 1,1-etenediilo ($-\text{C}(\text{=CH}_2)-$), 1,2-etenediilo ($-\text{CH}=\text{CH}-$), y 2-propen-1,1-diilo ($-\text{CH}(\text{CH}=\text{CH}_2)-$); ejemplos de "alquiniodiilo" incluyen, pero sin limitación, 1,2-etinediilo ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) y 3-butin-1,1-diilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})-$). Un ejemplo de un alcanodiilo sustituido con halógeno es el $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{F})-$.

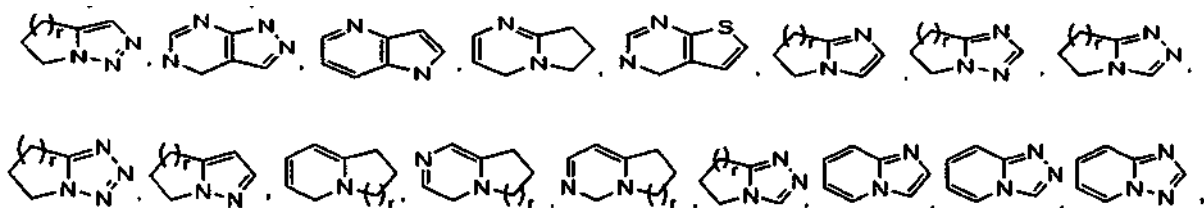
La expresión "opcionalmente sustituido" significa "no sustituido o sustituido", y por lo tanto, las Fórmulas estructurales genéricas que se describen en el presente documento abarcan compuestos que contienen el sustituyente opcional especificado así como compuestos que no contienen el sustituyente opcional. Cada variable se define independientemente cada vez que ésta tiene lugar dentro de las definiciones de fórmula estructural genérica.

Se pretende que los términos "halo" o "halógeno" incluyan flúor, cloro, bromo y yodo, a menos que se indique otra cosa. Se prefieren flúor y cloro.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" se refieren a anillos saturados, parcialmente no saturados y aromáticos que tienen sólo átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y fenilo. La expresión "arilo" se refiere a un carbociclo aromático. Dentro de la definición para Z, la expresión "un anillo condensado de benceno con un anillo carbocíclico C_5-C_{10} " incluye, pero sin limitación, Naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, benzociclohepteno, tetrahidrobencociclohepteno, y similares; preferiblemente, el benceno está fusionado con un anillo carbocíclico C_5-C_6 . Tal anillo condensado puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono en uno u otro anillo.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a anillos saturados, parcialmente no saturados y aromáticos que tienen al menos un heteroátomo de anillo y al menos un átomo de carbono de anillo; el heterociclo puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo. Los términos "heteroarilo" o "heteroaromático" se refieren a un heterociclo aromático. Dentro de la definición para Z, la expresión "un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno" incluye, pero sin limitación, pirrolilo, tienilo, furanilo, imidazolil, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahydropiridinilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, tetrahydropirimidinilo, pirazinilo, dihidropirazinilo, tetrahydropirazinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo, tetrahydropiridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, dihidropirano, tetrahydropirano, y similares.

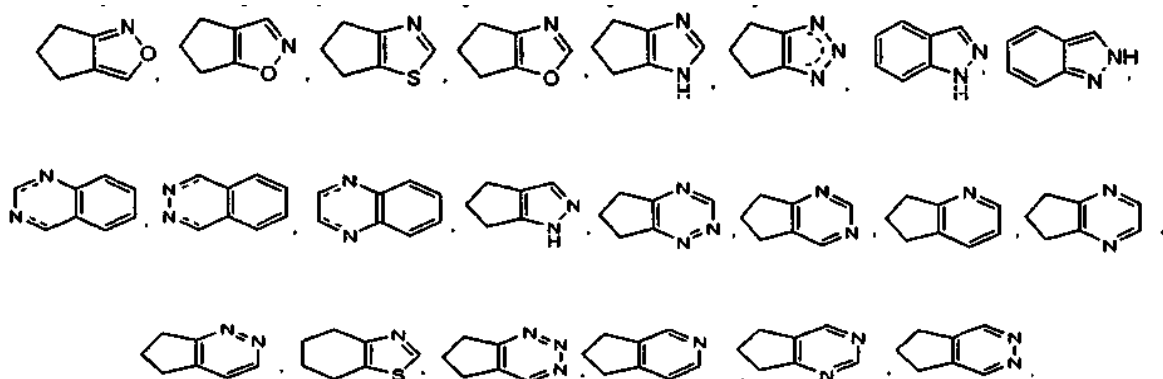
Dentro de la definición para Z, la expresión "un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno" incluye, pero sin limitación, Naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahydronaftiridinilo, imidazopiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinolizinilo, indolizinilo, tetrahydroquinolizinilo, tetrahydroindolizinilo,



en las que r es 1 o 2. Tal anillo condensado puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en uno u otro anillo. Para evitar cualquier duda, la expresión "un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno", tal como se usa en el presente documento, incluye compuestos que tienen sólo un nitrógeno como el único heteroátomo cuando el nitrógeno se encuentra en la cabeza de puente.

Dentro de la definición para Z, la expresión “un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo carbocíclico C₅–C₁₀” incluye, pero sin limitación, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, indazolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroindazolilo, dihydroindazolilo, cromenilo, cromanilo,

5



Tal anillo condensado puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en uno u otro anillo.

10 Para los términos (R¹)_m, (R²)_q, (R³)_n, así como cualquier otra notación similar, cuando M o q o n es 0, entonces R¹, R² o R³ es hidrógeno; cuando m, q o n es mayor de 1, entonces cada aparición de R¹, R² o R³ se selecciona independientemente entre otras apariciones de R¹, R² o R³, respectivamente. Por ejemplo, cuando n es 2, los dos R³ sustituyentes pueden ser el mismo o diferente.

Isómeros Ópticos – Diastereómeros – Isómeros Geométricos – Tautómeros

15 Los compuestos que se describen en el presente documento pueden contener un centro asimétrico y pueden por lo tanto existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, éstos pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas en las fórmulas de la invención, se entiende que ambas configuraciones (R) y (S) del carbono quiral y, por lo tanto, tanto enantiómeros como mezclas del mismo, se engloban dentro de las fórmulas. La presente invención incluye la totalidad de tales estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos
20 sustancialmente puros, mezclas racémicas del mismo, así como mezclas de diastereómero. Las Fórmulas I y la anteriores se muestran sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmulas I y la y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 Los pares diastereoisoméricos de los enantiómeros pueden separarse mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, y el par de enantiómeros, que se obtiene de este modo puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo mediante el uso de un ácido o base ópticamente activo como un agente de resolución o en una columna de HPLC quiral. Además, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto de la Fórmula I general o la puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando unos reactivos o materiales de partida ópticamente puros de configuración conocida.

30 Cuando los compuestos que se describen en el presente documento contienen enlaces olefínicos dobles, a menos que se especifique de otro modo, se pretende que tales enlaces dobles incluyan los isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos que se describe en el presente documento puede existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, a los que se hace referencia como tautómeros. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo –CH₂C(O)– (formas ceto) pueden experimentar tautomerismo para formar grupos hidroxilo –CH=C(OH)– (formas enol). Tanto las formas ceto como enol, individualmente así como mezclas de las mismas, se incluyen
35 dentro del alcance de la presente invención.

Salas

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que se preparan a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables,
40 incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cúprico y cuproso, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico y manganoso), potasio, sodio, cinc y sales similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales que se preparan a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, derivadas de fuentes que tienen lugar tanto de forma natural como sintéticas. Las bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las que pueden formarse las sales incluyen, por ejemplo, arginina,
45

betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, diciohexilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

- 5 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, místico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico y similares.
- 10 Se prefieren cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y ácido tartáricos.

Solvatos

- La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de compuestos de Fórmulas I y Ia. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (es decir, un compuesto de Fórmula I o Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un disolvente que no interfiere con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, agua, etanol, y ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato se conoce como hidrato; los hidratos incluyen, pero sin limitación, hemi-, mono, sesqui-, di- y trihidratos.
- 15

Utilidades

- Los compuestos de la presente invención son potentes agonistas del adrenoceptor β_3 y como tales son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por la activación del adrenoceptor β_3 . Por lo tanto un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento, control o prevención de tales enfermedades, trastornos o afecciones en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Ia. El término "mamífero" incluye animales humanos y no humanos tales como perros y gatos y similares. Las enfermedades, trastornos o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención incluyen, pero sin limitación, (1) vejiga hiperactiva, (2) incontinencia urinaria, (3) incontinencia urinaria de urgencia, (4) urgencia urinaria, (5) diabetes mellitus, (6) hiperglucemia, (7) obesidad, (8) hiperlipidemia, (9) hipertrigliceridemia, (10) hipercolesterolemia, (11) aterosclerosis de arterias coronarias, cerebrovasculares y periféricas, (12) trastornos gastrointestinales incluyendo úlcera peptídica, esofagitis, gastritis y duodenitis, (incluyendo las inducidas por *H. pylori*), úlceras intestinales (incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y proctitis) y úlceras gastrointestinales, (13) inflamación neurogénica de las vías respiratorias, incluyendo tos, asma, (14) depresión, (15) enfermedades prostáticas tales como hiperplasia de próstata benigna, (16) síndrome del intestino irritable y otros trastornos que necesitan reducción de la motilidad del intestino, (17) retinopatía diabética, (18) parto prematuro y (19) presión intraocular elevada y glaucoma.
- 20
- 25
- 30

- 35 Puede emplearse cualquier vía de administración para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferentemente se administran compuestos de Fórmula I y Ia por vía oral.

- 40 La dosificación eficaz de principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que se trata y la gravedad de la afección que se trata. Dicha dosificación puede determinarse fácilmente por un experto en la materia.

- 45 Cuando se trata vejiga hiperactiva (OAB) junto con otros agentes anti-OAB, o solos, se obtienen resultados satisfactorios generalmente cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente proporcionados en una dosis sencilla o en dosis divididas de dos a seis veces al día o en una forma de liberación prolongada. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0,7 miligramos a aproximadamente 3500 miligramos o, más específicamente, de aproximadamente 0,7 miligramos a aproximadamente 2000 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.
- 50

- 55 Cuando se trata obesidad, junto con diabetes y/o hiperglucemia, o sola, se obtienen resultados satisfactorios generalmente cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente proporcionados en una dosis sencilla o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación prolongada. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0,7 miligramos a aproximadamente 3500 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Cuando se trata diabetes mellitus y/o hiperglucemia, así como otras enfermedades o trastornos para los que son

útiles los compuestos de Fórmulas I y la, se obtienen resultados satisfactorios generalmente cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente proporcionados en una dosis sencilla o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación prolongada. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,07 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

En una realización, un compuesto de la presente invención se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de adrenoceptor β 3.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o Fórmula la y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I o la como un principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, intravesical, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones a tratar y de la naturaleza del principio activo. Puede presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

En el uso práctico, los compuestos de Fórmula I y la pueden combinarse como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Al preparar las composiciones para forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales, como por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones sólidas orales frente a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria farmacéutica oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0,1 por ciento del compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento y aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria farmacéutica es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Diversos otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad farmacéutica. Por ejemplo, los comprimidos pueden revestirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propil parabenos como conservantes, un colorante y un saporífero tal como saporífero de cereza o naranja.

Los compuestos de Fórmulas I y la pueden también administrarse por vía parenteral. Pueden prepararse soluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezclados adecuadamente con un tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado de que exista fácil inyectabilidad. Debe ser estable

en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

- 5 Los compuestos de Fórmulas I y la pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o alivio de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de Fórmulas I y la. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad habitualmente usada para ello, de forma contemporánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I o la. Cuando un compuesto de
- 10 Fórmula I o la se usa de forma contemporánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere una forma de dosificación unitaria farmacéutica que contenga tales otros fármacos además del compuesto de Fórmula I o la. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más principios activos adicionales, además de un compuesto de Fórmula I o la. Los ejemplos de otros principios activos que pueden combinarse con un compuesto de Fórmula I o la, administrado de forma separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación:
- 15 (a) medicinas para vejiga hiperactiva incluyendo (i) antagonistas del receptor muscarínico (por ejemplo tolteridona, oxibutinina incluyendo S-oxibutinina, hiosciamina, propantelina, propiverina, trospio incluyendo cloruro de trospio, solifenacina, darifenacina, imidafenacina, fesoterodina, temiverina, SVT-40776, 202405 de GlaxoSmithKline, TD6301, RBX9841, DDP200, PLD179, y otros anticolinérgicos. Véanse, por ejemplo, los documentos US 5.382.600; US 3.176.019; US 3.480.626; US 4.564.621; US 5.096.890; US 6.017.927;
- 20 US 6.174.896; US 5.036.098; US 5.932.607; US 6.713.464; US 6.858.650; y DD 106643. Véanse también, los documentos US 6.103.747; US 6.630.162; US 6.770.295; US 6.911.217; US 5.164.190; US 5.601.839; US 5.834.010; US 6.743.441; WO2002000652; WO200400414853. Como se apreciará por los expertos en la materia, estos fármacos pueden administrarse por vía oral o vía tópica en formas de liberación convencional o prolongada, tales como tolteridona de liberación prolongada, oxibutinina de liberación
- 25 prolongada y oxibutinina transdérmica), (ii) antagonistas de NK-1 o NK-2 (por ejemplo, aprepitant, cizolirtina, compuestos desvelados en los documentos WO2005/073191, WO2005/032464 y otros antagonistas de NK-1 presentados), (iii) antagonistas del receptor alfa adrenérgico (por ejemplo, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina y otros), (iv) agentes de apertura del canal de potasio (por ejemplo, cromakalim, pinacidilo y otros), (v) vainilloides y otros moduladores de nervios aferentes, agonistas y antagonistas (por ejemplo, capsaicina, resiniferatoxina y otros), (vi) agonistas del receptor D1 de dopamina (por ejemplo pergolinde), (vii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina y/o serotoninérgicos (por ejemplo, duloxetina), (viii) inhibición en la unión neuromuscular de la liberación de acetilcolina (por ejemplo toxina botulínica), (ix) bloqueadores de canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, nifedipina, verapamilo y otros), (x) inhibidores de la síntesis de prostaglandina (por ejemplo flurbiprofeno), (xi)
- 30 antagonistas del receptor de ácido aminobutírico gamma (por ejemplo baclofen), (xii) preparaciones de estrógenos vaginales, (xiii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina selectivos, (xiv) agonistas de 5-HT_{2C}, (xv) bloqueador del canal de sodio abierto por tensión, (xvi) antagonistas del receptor purinérgico P2X (por ejemplo antagonistas de P2X1 o P2X3), (xvii) inhibidores de PAR2, (xviii) inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE1, PDE4 y PDE5); y (xix) agentes de apertura del canal de potasio sensibles a ATP.
- 35 (b) sensibilizadores de insulina incluyendo (i) agonistas de PPAR γ tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL49653 y similares) y compuestos desvelados en los documentos WO97/27857, 97/28115 97/28137 y 97/27847; (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina;
- 40 (c) insulina o miméticos de insulina;
- 45 (d) sulfonilureas tales como tolbutamida y glipizida;
- (e) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa),
- (f) agentes reductores de colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol y un derivado de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iii) agonistas del receptor de activador-proliferador a tales como derivados de ácido fenofíbrico (gemfibrozilo, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato), (iv) inhibidores de absorción de colesterol por ejemplo beta-sitosterol y ezetimibe e inhibidores de (acil CoA:colesterol aciltransferasa) por ejemplo melinamida, (v) probucol, (vi) vitamina E y (vii) tiromiméticos;
- 50 (g) agonistas de PPAR δ tales como los desvelados en el documento WO97/28149;
- 55 (h) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat y otros agonistas del receptor adrenérgico β 3;
- (i) agentes modificadores del comportamiento de alimentación tales como antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo neuropéptido Y5) tales como los desvelados en los documentos WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 y WO 97/20823;
- 60 (j) agonistas de PPAR α tales como los descritos en el documento WO 97/36579 de Glaxo;
- (k) antagonistas de PPAR γ como se describe en el documento WO97/10813; y
- (l) inhibidores de recaptación de serotonina tales como fluoxetina y sertralina.

En una realización, un compuesto de la presente invención y un segundo agente activo como se ha descrito anteriormente se usan en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediados por la activación de adrenoceptor β_3 .

Los compuestos de Fórmula I y la de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, un experto en la materia puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben, sin embargo, interpretarse como formadores del único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparatorios para preparar estos compuestos. Los presentes compuestos generalmente se aíslan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas previamente en el presente documento. Las bases de aminas libres correspondientes a las sales aisladas pueden generarse por neutralización con una base adecuada, tal como hidrógeno carbonato sódico acuoso, carbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico, y extracción de la base libre de amina liberada en un disolvente orgánico seguido de evaporación. La base libre de amina aislada de esta manera puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico seguido de adición del ácido apropiado y evaporación, precipitación o cristalización posterior. Todas las temperaturas están en grados Celsius a no ser que se indique de otro modo. Los espectros de masas (MS) se midieron por espectroscopia de masa iónica por electronebulización.

Puede emplearse una diversidad de técnicas cromatográficas en la preparación de los compuestos. Estas técnicas incluyen, pero sin limitación: Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) incluyendo HPLC de fase normal, fase inversa y fase quiral; Cromatografía Líquida de Presión Media (MPLC), Cromatografía Fluida Supercrítica; Cromatografía de Capa Fina Preparatoria (prep TLC); cromatografía ultrarrápida con gel de sílice o gel de sílice de fase inversa; cromatografía de intercambio iónico; y cromatografía radial. Todas las temperaturas son en grados Celsius a no ser que se indique de otro modo.

La frase "condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos convencional" significa acoplar un ácido carboxílico con una amina usando un agente activador de ácido tal como EDC, DCC y BOP en un disolvente inerte tal como diclorometano en presencia de un catalizador tal como HOBT y HOAT. El uso de grupos protectores para que las funcionalidades de ácido carboxílico y amina faciliten la reacción deseada y minimicen las reacciones no deseadas está bien documentado. Las condiciones requeridas para retirar grupos protectores se encuentran en libros de texto convencionales tales como Greene, T, y Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991. MOZ y BOC son grupos protectores de uso habitual en síntesis orgánica y sus condiciones de retirada se conocen por los expertos en la materia. Por ejemplo, puede retirarse MOZ por hidrogenación catalítica en presencia de un metal noble o su óxido tal como paladio en carbono activado en un disolvente prótico tal como metanol o etano. En casos en los que la hidrogenación catalítica está contraindicada debido a la presencia de otras funcionalidades potencialmente reactivas, la retirada de grupos MOZ también puede conseguirse por tratamiento con una solución de ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o gas de cloruro de hidrógeno, en un disolvente tal como diclorometano, metanol o acetato de etilo. La retirada de grupos protectores BOC se lleva a cabo con un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o gas de cloruro de hidrógeno, en un disolvente tal como diclorometano, metano o etil acetato.

A través de la totalidad de la solicitud, las siguientes expresiones tienen los significados indicados, a menos que se indique otra cosa:

Expresión	Significado
Ac	acilo ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$)
Ac.	acuoso
Bn	bencilo
BOC (Boc)	t-butiloxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
$^{\circ}\text{C}$	grado Celsius
Calc. o calcul	calculado
Celite	tierra de diatomeas Celite™
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIEA	N,N-diisopropil-etilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida

(continuación)

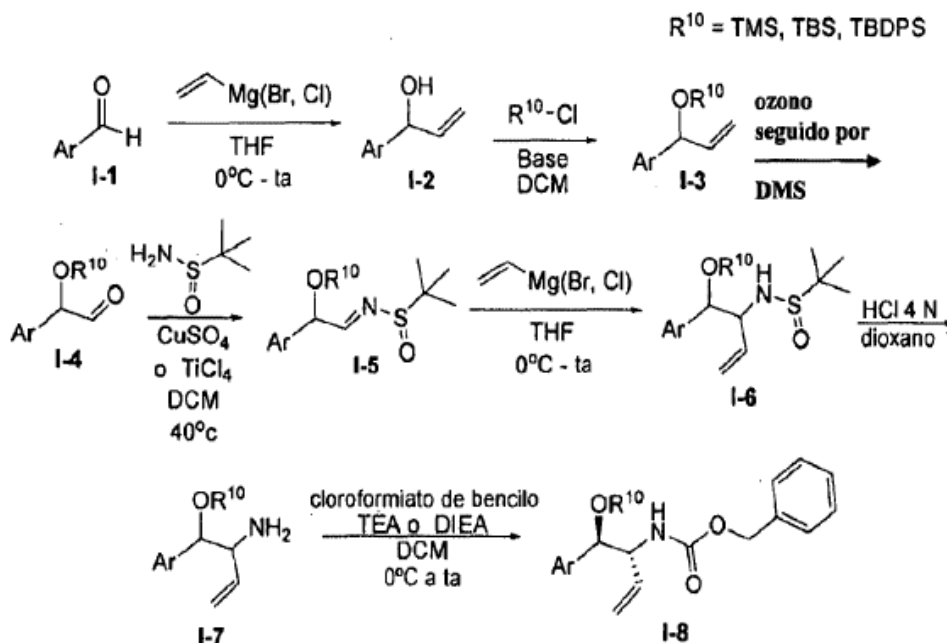
Expresión	Significado
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
Eq. o equiv.	equivalente(s)
ES-EM y ESI-EM	ionización por electropulverización – espectroscopía de masas
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
G	gramo(s)
h o hr	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOAC	ácido acético
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CL-MS o LC-MASA	cromatografía líquida – espectro de masas
l	litro(s)
M	molar(es)
Me	metil
MeOH	metanol
MF	fórmula molecular
min	minuto (s)
mg	miligramo(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(s)
MOZ (Moz)	p-metoxibenciloxycarbonilo
MP	punto de fusión
EM	espectro de masas
nM	nanomolar
OTf	trifluorometanosulfonilo
Ph	fenilo
Prep.	preparativo
Ref.	referencia
t.a. o ta	temperatura ambiente
Sat.	saturado
SCF CO ₂ S	dióxido de carbono de fluido supercrítico
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TBDPS	terc-butil-difenilsililo
TBS, TBDMS	terc-butil-dimetilsililo
TEA o Et ₃ N	triethylamina
Tf	triflato o trifluorometanosulfonato
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía de capa delgada
TMS	trimetilsililo

5 Los esquemas de reacción a continuación ilustran los procedimientos que se emplean en la síntesis de los compuestos de la presente invención de Fórmula Ia. Todos los sustituyentes son tal como se ha definido anteriormente, a menos que se indique otra cosa. La síntesis de los compuestos novedosos de Fórmula Ia que son el objeto de la presente invención puede llevarse a cabo mediante una o más de varias rutas similares.

En el Esquema I, I-1 comercialmente disponible se trató con una disolución de 1 a 2 M de Grignard de vinilo en o bien THF anhidro o éter a una temperatura de 0 °C y se dejó que se calentara a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre 1 y 4 h. La reacción se realiza habitualmente en un disolvente orgánico inerte tal como THF y en una atmósfera inerte tal como nitrógeno. El producto es un alcohol alílico de fórmula estructural 1-2. La conversión de I-2 a I-3 puede lograrse seleccionando el agente protector de sililo deseado, tal como dimetilcloruro de terc-butilo, y una base orgánica débil, tal como imidazol, y mezclando a temperatura ambiente de 4 a 16 h. La oxidación del doble enlace a través del burbujeo de gas ozono durante un periodo de tiempo hasta que persiste un color azul y a continuación la reducción del ozonido mediante la adición de sulfuro de metilo en exceso proporciona el aldehído I-4. I-4 se trata a continuación con o bien R-(+)- o bien S-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida en presencia de un ácido de Lewis, tal como sulfato de cobre o tetracloruro de titanio, que también actúa como un agente secante. La reacción se realiza habitualmente en un disolvente orgánico inerte, tal como diclorometano, entre la temperatura ambiente y 40 °C, durante un periodo de 6 a 36 h, y el producto es la sulfonamida de fórmula estructural I-5. Como con I-1, I-5 se trata con Grignard de vinilo en unas condiciones y tiempo similares, para proporcionar la alilsulfonamida I-6. Para eliminar de forma selectiva la sulfonamida, I-6 se trata con una disolución anhidra de HCl 4 M en dioxano durante no más de 15 min. La reacción se diluye a continuación con tolueno y se concentra hasta sequedad para proporcionar I-7. Finalmente, I-7 se convierte en I-8 a través de un tratamiento con cloroformiato de bencilo en presencia de una base orgánica anhidra, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente orgánico inerte, tal como DCM, a 0 °C, permitiendo que se caliente a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre 1 y 3 h.

20

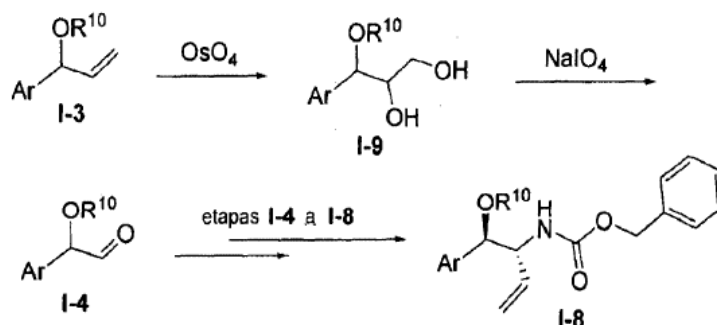
Esquema I



25

Alternativamente, el aldehído I-4 puede prepararse tal como se muestra en el Esquema II. El tratamiento de I-3 con tetraóxido de osmio en presencia de N-metil-morfolina N-óxido proporciona el diol I-9. La reacción se realiza habitualmente en una mezcla de agua y acetona y se elabora cuidadosamente para retirar el tetraóxido de osmio tóxico antes de concentrar la disolución. El residuo, I-9, se recoge a continuación en acetona/agua (8:1) y se trata con peryodato de sodio durante un periodo de tiempo de entre 8 y 24 h a temperatura ambiente para proporcionar el aldehído I-4 como en el Esquema I. Éste se lleva a continuación hasta el producto intermedio deseado final I-8 usando los mismos procedimientos que se describen en el Esquema I.

Esquema II



El esquema III describe la síntesis del núcleo de pirrolidina usando la alilamida protegida con CBz 1-8 que se describe en los Esquemas I y II. Puede hacerse que reaccione el compuesto de vinilo 1-8 en una metátesis cruzada olefínica con el producto intermedio de vinilcetona I-10, usando catalizadores apropiados útiles en metátesis olefínica que conocen los expertos en la técnica. Los catalizadores adecuados incluyen, pero sin limitación, catalizadores tanto de "Grubbs" como de "Zhan" y del tipo conocido como Grubbs-II y Zhan I o II, para producir el compuesto de fórmula estructural I-11. La hidrogenación de este producto intermedio 1-11 por tratamiento con paladio al 10 % sobre catalizador de carbono en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente tal como acetato de etilo o etanol a lo largo de 2 a 16 h consigue la hidrogenación de la olefina junto con la eliminación de cualesquiera grupos protectores Cbz, además de un cierre de anillo a través de una formación de imina intramolecular entre la amina libre y la cetona y la reducción de la imina, para formar el anillo de pirrolidina de la estructura general I-12. Dependiendo de la elección de disolvente, los sustituyentes de halógeno en el anillo pueden o bien permanecer o bien eliminarse en este momento, dependiendo de la preferencia del producto intermedio final. Puede llevarse a cabo una protección con Boc selectiva de la pirrolidina mediante la adición de un equivalente de dicarbonato de terc-butilo (Boc₂O) a I-12 en presencia de una base orgánica anhidra, tal como trietilamina (TEA). La reacción se realiza habitualmente en un disolvente orgánico inerte, tal como THF, y en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, proporcionando el producto de fórmula estructural I-13. Dependiendo de la elección de una amida, sulfonamida, o urea, I-13 puede convertirse en cada una usando el procedimiento apropiado que conocen los expertos en la técnica para formar aquellos compuestos deseados. Para las sulfonamidas, I-13 puede tratarse con el cloruro de sulfonilo deseado que contiene R⁶ en presencia de una base adecuada tal como piridina.

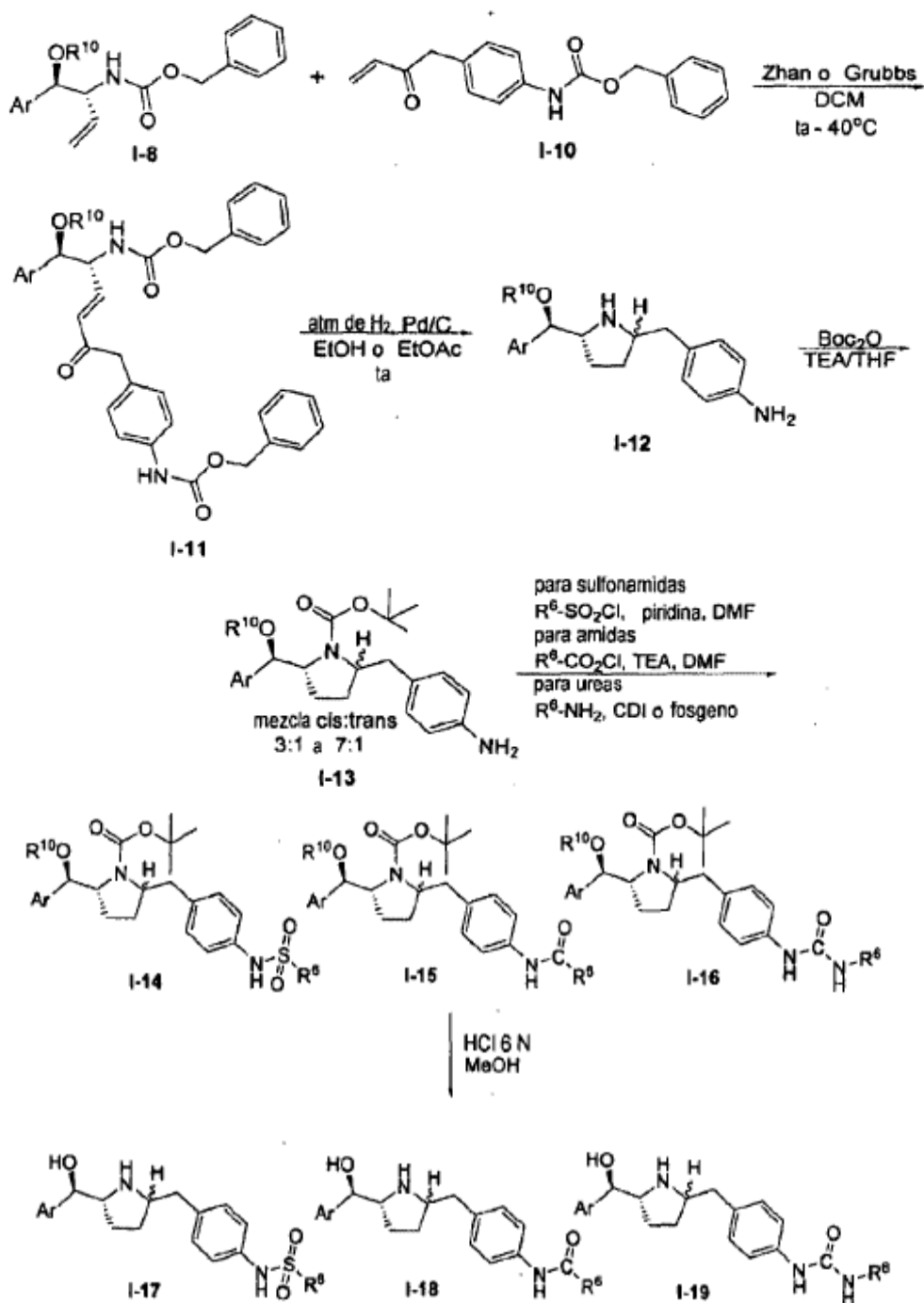
Tal como se usa en la presente memoria, R⁶ se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, -OR^a, -CO₂R^a y -CONR^aR^b,
- (3) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, y -OR^a, y
- (4) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente ortocondensado con un anillo de benceno, y opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, y -OR^a.

La reacción se realiza habitualmente en un disolvente orgánico inerte tal como DMF, entre la temperatura ambiente y 80 °C, durante un periodo de 12 a 24 h, y el producto es la sulfonamida de fórmula estructural I-14. Para las amidas, I-13 puede tratarse con el cloruro de acetilo deseado que contiene R⁶ en presencia de una base orgánica adecuada, tal como TEA o DIEA. La reacción se realiza habitualmente en un disolvente orgánico inerte tal como DMF, a temperatura ambiente durante un periodo de 12 a 24 h, y el producto es la amida de fórmula estructural I-15. Finalmente, la urea puede formarse tratando I-13 con CDI o fosgeno en presencia de una amina que contiene R⁶ durante un periodo de tiempo de entre 1 y 24 h, a temperatura ambiente para proporcionar la urea de fórmula estructural I-16. La eliminación de los grupos protectores Boc y silylo de I-14, I-15, y I-16 de forma simultánea a través de un tratamiento con HCl 6 M en metanol acuoso a temperatura ambiente durante un periodo de 12 a 24 h proporciona los productos finales deseados de las varias amida, sulfonamida y urea que contienen R⁶ que se muestran en las fórmulas estructurales generales I-17, I-18 y I-19.

Pueden incluirse unas etapas de desprotección adicionales si hay grupos protectores útiles en el resto R⁶ que conocen los expertos en la técnica, necesarios para permitir que la química avance de una forma sencilla. Estos grupos protectores pueden incluir grupos tritilo, grupos terc-butilcarbamato u otros grupos adecuados para la protección de compuestos heterocíclicos o los grupos funcionales unidos al grupo R⁶, tal como aminas, hidroxilos, ácidos carboxílicos, que conocen los expertos en la técnica.

Esquema III

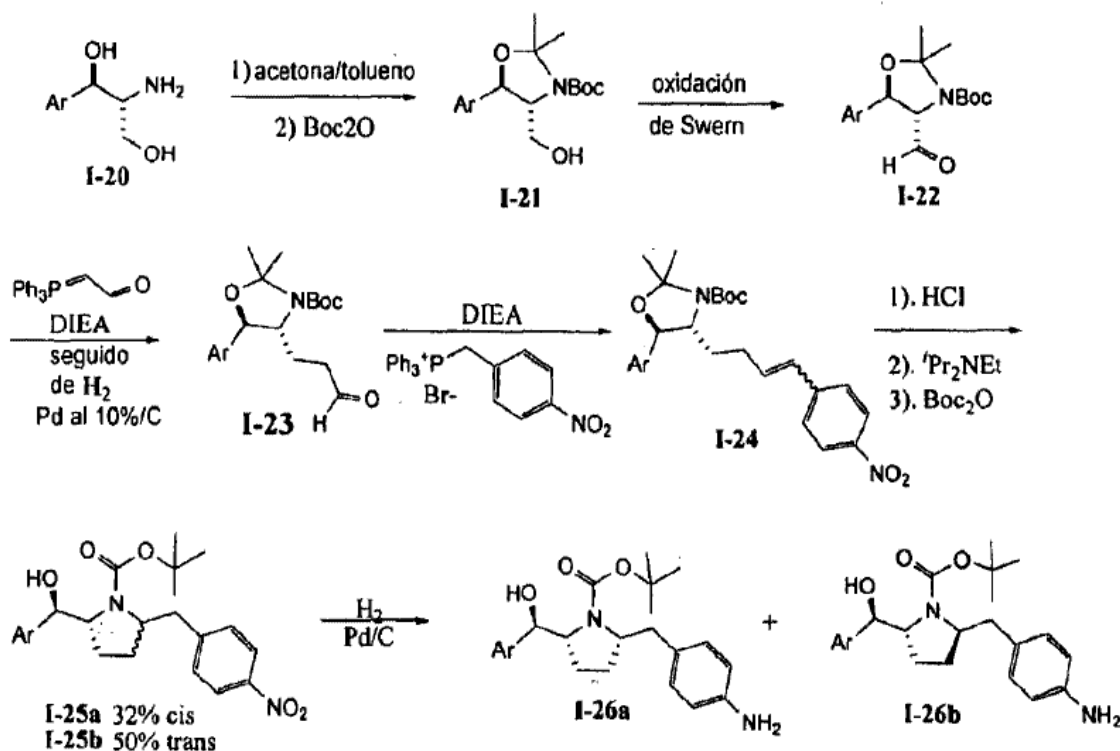


5 Una ruta alternativa tal como se muestra en el Esquema IV resume la síntesis que proporciona piperolidinas tanto cis- como trans- que se separan antes de que el compuesto final se prepare.

10 El 2-amino-arilpropano-1,3-diol de partida (I-20) en primer lugar se protege como el hemiacetal que usa acetona en un disolvente adecuado tal como tolueno en presencia de ácido tal como ácido p-toluenosulfónico y a continuación la amina se protege por tratamiento con dicarbonato de terc-butilo para dar el producto intermedio I-21. Usando unas condiciones oxidativas de Swern convencional, el hidroxilo primario libre se convierte en el aldehído I-22. A continuación, una reacción de Wittig con (trifenilfosforaniliden)-acetaldehído extiende el aldehído en dos carbonos y el doble enlace resultante se reduce a través de hidrogenación con paladio sobre carbono para proporcionar I-23. Este producto intermedio experimenta a continuación una segunda reacción de Wittig con bromuro de (4-nitrobenzil)trifenil-fosfonio para dar el producto intermedio I-24 que posibilita que el compuesto se cicle a través de una adición de Michael a través del doble enlace, a continuación de la eliminación del grupo

5 protector. La protección del grupo amino con dicarbonato de terc-butilo ayuda en la purificación y separación del sustrato para proporcionar isómeros tanto cis como trans, I-25a y I-25b respectivamente. La hidrogenación del grupo nitro a la amina libre produce los productos intermedios deseados I-26a y I-26b. Los productos intermedios I-26a y I-26b pueden usarse para un acoplamiento de amida convencional cuando se usa EDC, no obstante, el grupo hidroxilo necesitaría protegerse de forma selectiva antes de tratar con o bien cloruros de sulfonilo o bien acilo o bien con fosgeno cuando se convierte en una urea.

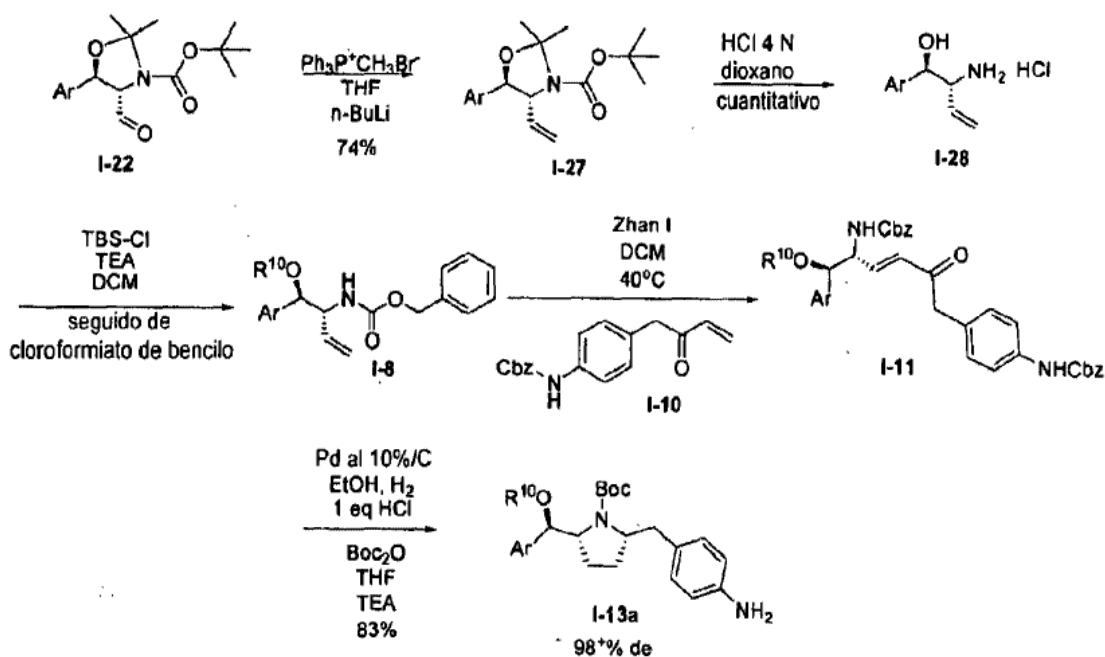
Esquema IV



10 El esquema V resume la síntesis del núcleo de piperidina que interconecta las rutas de I, III y IV de los esquemas para proporcionar el núcleo de piperidina con diastereoselectividad para la cis 2S, 5R piperidina.

15 La reacción de Wittig se utiliza para convertir el aldehído 1-22, a partir del esquema IV, al análogo de vinilo I-27, a través de un tratamiento con bromuro de metiltrifenilfosfonio. Después de la manipulación de grupo protector, tal como se observa a través del producto intermedio 1-28, el esquema se hace convergente con el esquema III a través del producto intermedio 1-8. Usando unos procedimientos similares tal como se describe en el Esquema III, puede a continuación obtenerse el producto intermedio I-11. La optimización de la hidrogenación, introduciendo ácido clorhídrico y un factor de dilución de concentración 0,15 a 0,30 M, proporcionó principalmente el núcleo de cis 2S, 5R piperidina I-13a.

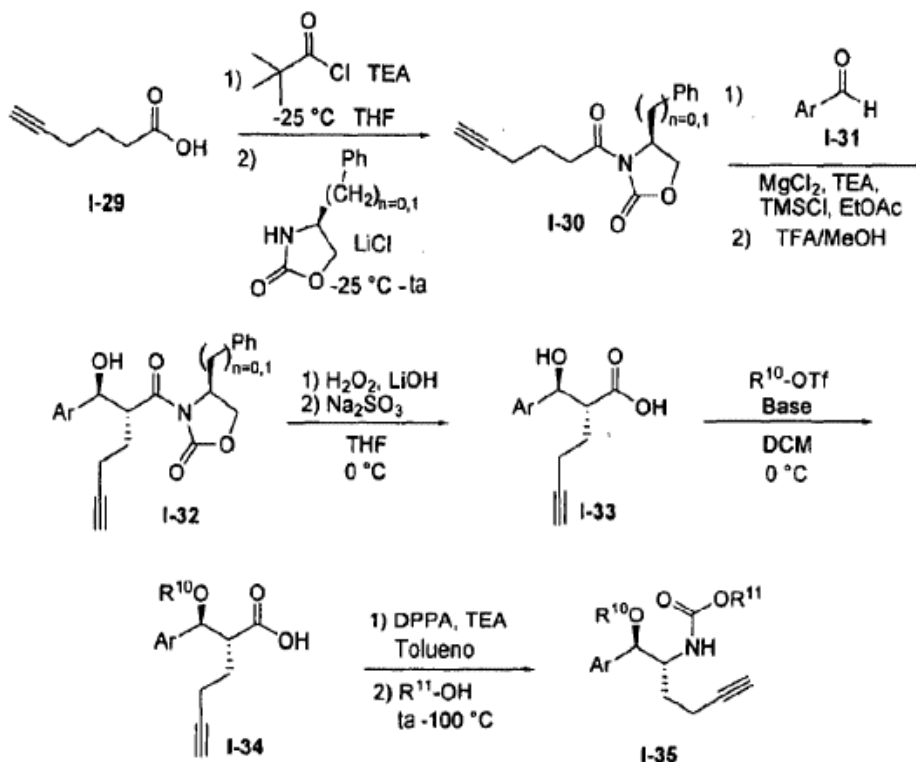
Esquema V



El esquema VI resume el proceso de sintetización del producto intermedio de acetileno a través de química de aldol para establecer la quiralidad tanto del grupo hidroxilo como de la parte izquierda de la pirrolidina. A partir de ahí, este producto intermedio de acetileno puede usarse para sintetizar las pirrolidinas tanto cis como trans.

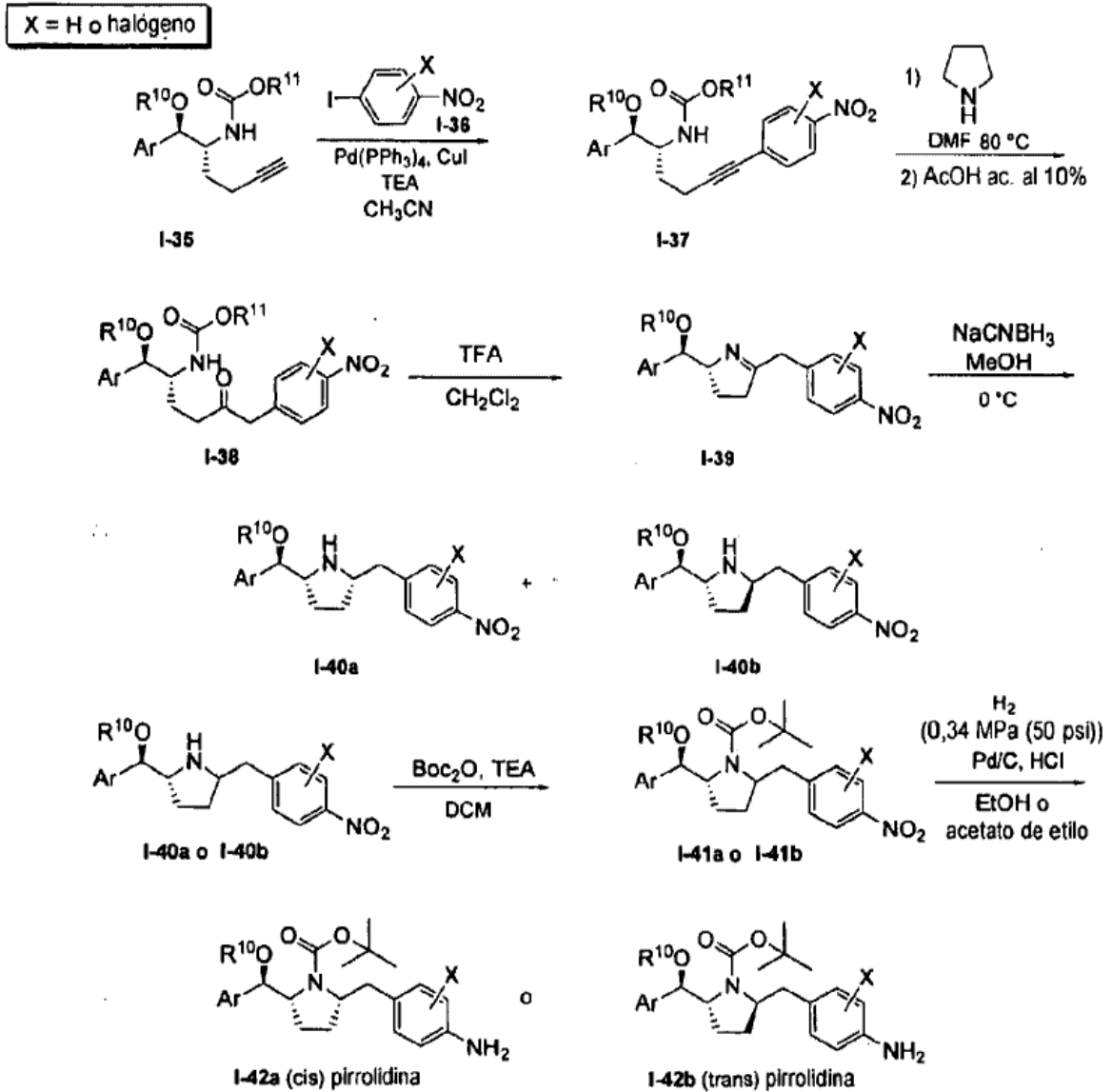
5 1-29 comercialmente disponible se trata en primer lugar con cloruro de trimetilacetilo en presencia de una base orgánica débil tal como trietilamina a -25°C durante 2 h. La adición secuencial de cloruro de litio anhidro y o bien (S)-(-)-4-bencilo o bien (S)-(-)-4-fenil-2-oxazolidinona a la mezcla seguido de un calentamiento gradual a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre 12 y 24 h proporciona la imida 1-30. La reacción se realiza habitualmente en un disolvente orgánico inerte, tal como THF, en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. El alcohol 1-32 se prepara de acuerdo con procedimientos publicados (véase Evans y col., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 392 a 394). Por ejemplo, el tratamiento de 1-30 con cloruro de magnesio anhidro, trietilamina, el aldehído apropiado I-31, tal como 3-cloro-benzaldehído o benzaldehído, y clorotrimetilsilano a temperatura ambiente durante un periodo de 72 h proporciona el trimetilsilil éter del producto de aldol 1-32. La reacción se realiza habitualmente en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo en una atmósfera inerte tal como nitrógeno. El tratamiento del producto intermedio de trimetilsilil éter con un ácido trifluoroacético y mezcla de metanol proporciona el alcohol 1-32 deseado. La hidrólisis de la imida 1-32 se logra por tratamiento con peróxido de litio a 0°C durante un periodo de 15 a 18 h. El peroxiácido se reduce posteriormente con una disolución acuosa de sulfito de sodio para proporcionar el ácido carboxílico I-33. La reacción se realiza habitualmente en una mezcla de un disolvente orgánico inerte, tal como THF, y agua en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. La conversión de I-33 a I-34 puede lograrse seleccionando el agente protector de sileo deseado, tal como trifluorometanosulfonato de terc-butil-dimetilsililo, y hacer que éste reaccione en presencia de una base orgánica débil, tal como DBU, a 0°C durante un periodo de entre 12 a 16 h. I-34 puede tratarse a continuación con difenilfosforil-azida en presencia de una base orgánica débil tal como trietilamina durante un periodo de 6 h a temperatura ambiente. La adición del alcohol apropiado, tal como alcohol 4-metoxibencílico, con calentamiento a 100°C durante un periodo de entre 12 y 16 h proporciona el carbamato I-35 correspondiente. La reacción se realiza habitualmente en un disolvente orgánico inerte, como tolueno, en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. Este material forma la base en la que puede sintetizarse el núcleo de pirrolidina.

Esquema VI



El esquema VII resume el uso de I-35 para conversión del núcleo de pirrolidina. La pirrolidina se forma por un agente de cierre de anillo a través de una aminación reductora intramolecular para formar la pirrolidina tanto cis como trans. La separación de la pirrolidina cis y trans seguida de la reducción del grupo nitro a una amina da la pirrolin-anilina final deseada que se usa para la síntesis análoga. Puede hacerse que el alquino I-35 reaccione en una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira con el haluro de arilo comercialmente disponible correspondiente 1-36 para proporcionar 1-37, usando las condiciones de reacción apropiadas que conocen los expertos en la técnica. Las condiciones de reacción pueden incluir el uso de catalizadores, tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0), con o sin yoduro de cobre (I) en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, o acetato de paladio (II) con una base orgánica, tal como tetrabutylacetato amónico, en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo o DMF, en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. La cetona I-38 puede prepararse mediante la reacción de alquino I-37 con pirrolidina a una temperatura de 80 °C en un disolvente tal como DMF durante un periodo de entre 3 y 6 h. El tratamiento posterior con una disolución de ácido acético acuoso al 10 % durante un periodo de entre 15 y 60 min a temperatura ambiente proporciona la cetona 1-38. El grupo protector de carbamato de I-38 puede eliminarse usando unas condiciones de reacción apropiadas que conocen los expertos en la técnica para proporcionar la amina correspondiente, que posteriormente experimenta un cierre de anillo intramolecular con la cetona para proporcionar la imina I-39. Las condiciones de reacción pueden incluir ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, y ácido clorhídrico en un disolvente orgánico tal como éter. La reducción de la imina I-39 puede lograrse por tratamiento con cianoborohidruro de sodio en un disolvente orgánico, tal como metanol, a una temperatura de 0 °C en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, durante un periodo de entre 18 y 24 h. Esto proporciona los productos intermedios de cis-pirrolidina (I-40a) y de trans-pirrolidina (I-40b) que pueden separarse por cromatografía sobre gel de sílice. I-40a es el diastereómero mayoritario producido en la reacción y es el primer diastereómero que se eluye de la columna. La protección del nitrógeno de pirrolidina de I-40a o I-40b con un grupo Boc se logra por tratamiento con dicarbonato de terc-butilo en presencia de una base orgánica débil, tal como trietilamina. La reacción se realiza habitualmente en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, para proporcionar el producto de fórmula estructural I-41a o I-41b. La hidrogenación del producto intermedio I-41a o I-41b por tratamiento con un 10 % de paladio sobre carbono en la presencia de cloruro de hidrógeno en una atmósfera de hidrógeno de entre 103,4 y 344,7 Pa (entre 15 y 50 psi) en un disolvente, tal como acetato de etilo o etanol, a lo largo de un periodo de tiempo de 8 a 12 h proporciona I-42a o I-42b. Dependiendo de la elección de condiciones, los sustituyentes de halógeno X pueden o bien permanecer o bien eliminarse en este momento, dependiendo de la preferencia del producto intermedio final.

Esquema VII

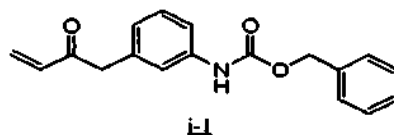


En algunos casos, el orden para llevar a cabo los esquemas de reacción anteriores puede modificarse para facilitar la reacción o para evitar unos productos de reacción no deseados. Los ejemplos siguientes se prevén de tal modo que la invención pueda comprenderse más completamente. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no han de interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

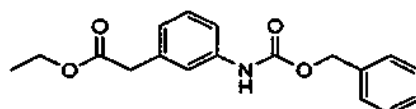
5

PRODUCTO INTERMEDIO 1

[3-(2-oxobut-3-en-1-il)fenil]-carbamato de bencilo (i-1):

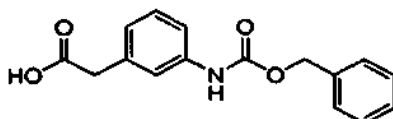


10 EtapA: (3-[(benciloxi)carbonil]amino)fenil)-acetato de etilo



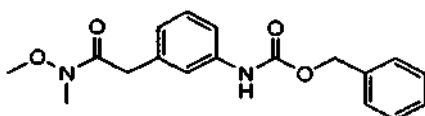
5 A una disolución de (3-aminofenil)-acetato de metilo (25 g, 140 mmol) en 250 ml de DCM anhidro, se le añadió DIEA (28,5 ml, 155 mmol) y la disolución resultante se enfrió a 0 °C y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. A esta disolución enfriada se le añadió a continuación cloroformiato de bencilo (21,1 ml, 148 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante una noche permitiendo que se calentara a temperatura ambiente. La reacción se lavó con HCl 1 M, agua, y a continuación salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. No fue necesaria purificación adicional y el material (44 g, 99 %) se usó como tal para la reacción a partir de la etapa siguiente. CL-EM: m/z (ES) 314 (MH)⁺, 336 (MNa)⁺.

Etapa B: ácido (3-[(benciloxi)carbonil]amino)fenil) acético



10 A una disolución de 44,0 g (140 mmol) de (3-[(benciloxi)carbonil]amino)fenil)-acetato de etilo (a partir de la etapa A) en THF, etanol, y agua (1:1:1, 1.500 ml) se le añadió LiOH sólido (16,8 g, 700 mmol) y la disolución resultante se calentó a 60 °C a través de un baño de aceite durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se le añadió lentamente 40 ml de HCl concentrado, manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C, hasta que la disolución tenía un pH de aproximadamente 2 a 3. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 750 ml) y a continuación se combinaron y se lavaron los compuestos orgánicos con agua y a continuación salmuera. Se secaron los orgánicos sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título (24,7 g, 87 %) se usó para la reacción a partir de la etapa siguiente sin purificación adicional. CL-EM: m/z (ES) 286 (MH)⁺, 308 (MNa)⁺.

Etapa C: (3-{2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}fenil)-carbamato de bencilo



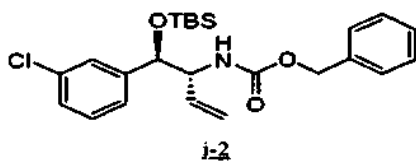
20 A una suspensión de 24,7 g (87 mmol) de ácido (3-[(benciloxi)carbonil]amino)fenil) acético en 200 ml de diclorometano (a partir de la etapa B) se le añadió trietilamina (30,2 ml, 173 mmol) lo que dio como resultado un cierto grado de exotermia (+ 5 °C) y que la suspensión se haga una disolución. Después de un enfriamiento de 10 min, HOBt (13,2 g, 87 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina HCl (8,5 g, 87 mmol) se le añadió a la disolución seguido de EDC (16,6 g, 87 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con HCl 1 M, lo que dio lugar a una emulsión. Se le añadió metanol para romper la emulsión y la fase acuosa se separó por repartición. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La recristalización del residuo a partir de 1.000 ml de hexano al 70 % en acetato de etilo (se calentó a reflujo y a continuación se enfrió a temperatura ambiente durante una noche) proporcionó el compuesto del título (21 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z (ES) 329 (MH)⁺.

Etapa D: [3-(2-oxobut-3-en-1-il)fenil]-carbamato de bencilo (i-1)

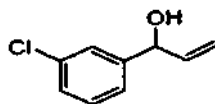
35 A una disolución de 15 g (45,7 mmol) de (3-{2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}fenil)-carbamato de bencilo (a partir de la etapa C) en 1.000 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C a través de un baño de hielo/agua, se le añadió gota a gota mediante una cánula una disolución 1,0 M de bromuro de vinil-magnesio (100 ml en THF, 100 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se interrumpió mediante una adición lenta de 500 ml de HCl 1 M manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y a continuación salmuera. Los compuestos orgánicos se secaron a continuación sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Flash 75M de Biotage eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (11 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z (ES) 310 (MH)⁺, 332 (MNa)⁺. ¹RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,44-7,36 (m, 7H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,44 (dd, J = 10,5, 17,6 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 1,1, 17,6 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 1,1, 10,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

45 PRODUCTO INTERMEDIO 2

((1R)-1-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3-clorofenil)metil]prop-2-en-1-il)carbamato (i-2)

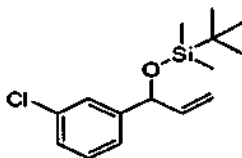


Etapa A: 1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ol



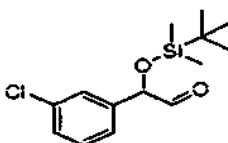
5 A una disolución enfriada de 3-clorobenzaldehído (22,5 g, 160 mmol) en 100 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno inerte se le añadió lentamente mediante una jeringa a una disolución 1,6 M de cloruro de vinil-
magnesio en THF (100 ml, 160 mmol) y la disolución se agitó durante tres h permitiendo que se calentara a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una disolución saturada de cloruro de amonio y la capa orgánica se separó, se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante MPLC de Horizon con una columna de gel de sílice 40M+ usando un eluyente en gradiente de un 0 a un 40 % de acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título (22,4 g, 44 %). m/z (ES) 168, 170 (M, M+2)⁺, 190, 192 (MNa, MNa+2)⁺.
10 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,38 (s, 1H), 7,35–7,22 (m, 3H), 5,90 (ddd, J = 7,3, 10,0, 17,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

Etapa B: terc-butil-[[1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-il]oxi]dimetilsilano



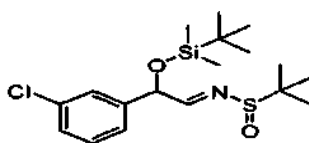
15 A una disolución de 22,4 g (133 mmol) de 1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ol en 90 ml de DMF anhidra (a partir de la etapa A) se le añadió cloruro de t-butildimetilsililo (20,0 g, 133 mmol) e imidazol (18,1 g, 266 mmol) y la disolución resultante se agitó durante una noche en nitrógeno a temperatura ambiente. Se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Separar los compuestos orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con un eluyente en gradiente de un 0 a un 15 % de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título (16,6 g, 46 %).
20 m/z (ES) 282, 284 (M, M+2)⁺; 151, 153 (M-OTBS, M-OTBS+2)⁺.

Etapa C: {[terc-butil-(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)-acetaldehído



25 A una disolución de 4,0 g (14,2 mmol) de terc-butil-[[1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-il]oxi]dimetilsilano en diclorometano enfriada a -78 °C a través de un baño de hielo seco/acetona (a partir de la etapa B) se burbujeó ozono hasta que la disolución mantuvo un ligero color azul. Se burbujeó a continuación gas nitrógeno en la disolución hasta que ésta se volvió transparente. Se le añadió sulfuro de metilo a la disolución y la mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. El material se concentró al vacío y el residuo se purificó a través de una MPLC de Horizon con una columna de gel de sílice 40M+, eluyendo con un eluyente en gradiente de un 0 a un 50 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto (3,57 g, 89 %).
30

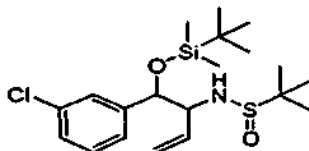
Etapa D: N-[(1E)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(3-clorofenil)etilideno]-2-metilpropano-2-sulfenamida



35 A una disolución de 3,0 g (10,6 mmol) de {[terc-butil-(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)-acetaldehído (a partir de la etapa C) y 1,3 g (10,6 mmol) de (R o S)-2-metil-2-propanosulfenamida en 50 ml de diclorometano anhidro, se le añadió

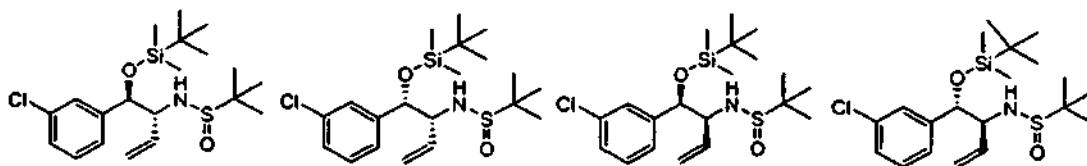
sulfato de cobre (II) (3,4 g, 21,2 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se lavó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se secaron los compuestos orgánicos con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por una MPLC de Horizon, con una columna de gel de sílice 40M+, eluyendo con un sistema de eluyente en gradiente de un 0 a un 25 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (3,26 g, 80 %). m/z (ES) 387, 390 (M, M+2)⁺.

Etapa E: N-{1-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3-clorofenil)metil]-prop-2-en-1-il}2-metilpropano-2-sulfamida



A una disolución de 2,4 g (6,20 mmol) de N-[[[1E]-2-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(3-clorofenil)etilideno]-2-metilpropano-2-sulfamida en 20 ml de THF anhidro se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno (a partir de la etapa D) se le añadió a una disolución 1,6 M de cloruro de vinil-magnesio en THF (3,90 ml, 6,2 mmol) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. La reacción se interrumpió con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por una MPLC de Horizon, con una columna de gel de sílice 40M+, eluyendo con un sistema de eluyente en gradiente de un 0 a un 35 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar la totalidad de los cuatro diastereómeros como únicos isómeros.

Mediante RMN, los cuatro productos obtenidos eran diastereómeros unos de otros. Los isómeros se etiquetaron a medida que se separaron por elución de la columna de gel de sílice. El primer isómero que se separó por elución se denominó isómero 1 y a continuación los isómeros 2, 3 y por último el isómero 4,



Isómero 1: m/z (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 7,30 (d a, J = 7,5, 1H), 7,26 (d a, J = 6,2 Hz, 2H), 7,22–7,18 (m, 1H). 5,60 (ddd, J = 7,3, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,98–3,94 (m, 2H), 1,64 (s a, 1H), 1,23 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), –0,18 (s, 3H).

Isómero 2: m/z (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,33–7,31 (m, 2H), 7,26 (d a, J = 5,0 Hz, 2H), 7,20–7,16 (m, 1H), 5,44 (ddd, J = 7,2, 10,0, 17,4 Hz, 1H), 5,26 (solapante d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (solapante d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,02 (dt, J = 4,4, 7,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,20 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), –0,12 (s, 3H).

Isómero 3: m/z (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32–7,29 (m, 2H), 7,26–7,24 (m, 2H), 7,22–7,20 (m, 1H), 6,04 (ddd, J = 7,1, 10,4, 17,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,88–3,80 (m, 1H), 3,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), –0,10 (s, 3H).

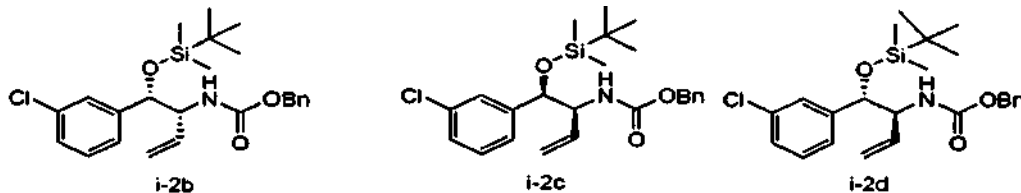
Isómero 4: m/z (ES) 416, 418 (M, M+2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 7,30 (d a, J = 7,5, 1H), 7,27–7,25 (m, 2H), 7,21–7,18 (m, 1H), 5,92 (ddd, J = 7,1, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,88–3,82 (m, 1H), 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), –0,14 (s, 3H).

Etapa F: ((1R)-1-[(R)-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3-clorofenil)metil]prop-2-en-1-il]carbamato (i-2)

Al isómero 1 (510 mg, 2,22 mmol) de N-{1-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3-clorofenil)metil]-prop-2-en-1-il}2-metilpropano-2-sulfamida (a partir de la etapa E) se le añadió 5 ml de HCl anhidro 4 M en dioxano y la disolución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 5 ml) para retirar el exceso de HCl. El residuo se recogió a continuación en diclorometano anhidro, se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C con un baño de hielo/agua y a continuación se le añadió lentamente cloroformiato de bencilo (0,32 ml, 2,22 mmol) mediante una jeringa seguido de diisopropiletil-amina (1,19 ml, 6,66 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La disolución se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó a través de placas de preparación (4 x 1.000 μM), eluyendo con un 20 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (703 mg, 71 %). m/z (ES) 446, 448 (M, M+2)⁺, 468, 470 (MNa, MNa+2)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 7,30 (d a, J = 7,5, 1H), 7,27–7,25 (m, 2H), 7,21–7,18 (m, 1H), 5,92 (ddd, J = 7,1, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,18 (d,

J = 17,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,88–3,82 (m, 1H), 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), –0,14 (s, 3H).

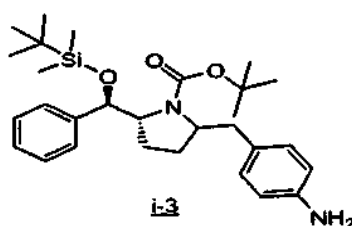
Los productos intermedios relacionados con los que se describen anteriormente de estereoquímica variable pueden prepararse a partir de los materiales de partida apropiados, usando el procedimiento que se describe anteriormente.



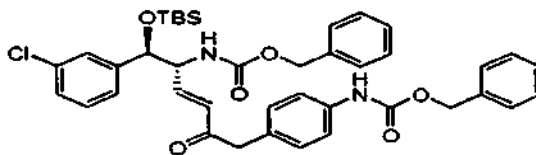
5

PRODUCTO INTERMEDIO 3

(5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-3)

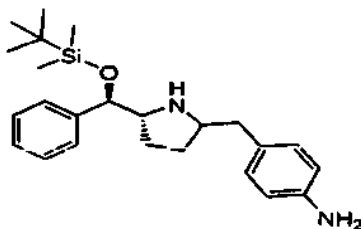


10 Etapa A: {4-[(3E, 5R, 6R)-5-[(benciloxi)carbonil]amino-6-[(terc-butil-(dimetil)silil]oxi)-6-(3-clorofenil)-2-oxohex-3-en-1-il]fenil}carbamato de bencilo



15 A una disolución de [3-(2-oxobut-3-en-1-il)fenil]-carbamato de bencilo (i-1) (820 mg, 2,80 mmol) y ((1R)-1-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3-clorofenil)metil]prop-2-en-1-il}carbamato (i-2) (500 mg, 1,12 mmol) en 7 ml de diclorometano anhidro, se le añadió el catalizador Zhan I (740 mg, 1,12 mmol) y la disolución de color verde resultante se calentó a 40 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó a través de placas de preparación (4 x 1.000 µM), eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (348 mg, 50 %). m/z (ES) 713, 715 (M, M+2)⁺, 735, 737 (MNa, MNa+2)⁺.

Etapa B: 4-[(5R)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidin-2-il]metil]anilina



20 A una disolución de 328 mg (0,46 mmol) de {4-[(3E, 5R, 6R)-5-[(benciloxi)carbonil]amino-6-[(terc-butil-(dimetil)silil]oxi)-6-(3-clorofenil)-2-oxohex-3-en-1-il]fenil}carbamato de bencilo (a partir de la etapa A) en 25 ml de etanol se le añadió paladio al 10 % sobre carbono y la suspensión se colocó en una atmósfera de hidrógeno a través de un balón de gas hidrógeno. La reacción se agitó en hidrógeno durante 1 h a temperatura ambiente. La CCF demostró que la reacción se había completado. El catalizador se retiró por filtración usando a filtro de jeringa de PTFE de 0,45 µM de Gilmen y se lavó con etanol (4 x 5 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante una placa de preparación (3 x 1.000 µM), eluyendo con un 5 % de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (121 mg, 66 %). m/z (ES) 397 (MH)⁺.

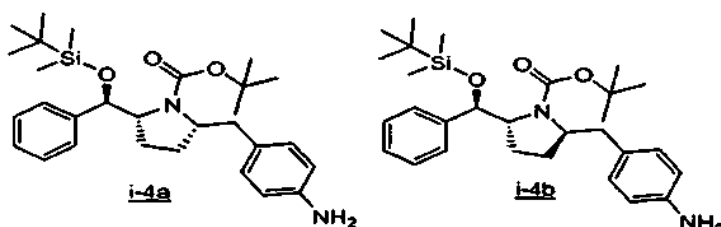
30 Etapa C: (5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-3)

5 A una disolución de 121 mg (0,315 mmol) de 4-((5R)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)anilina en 5 ml de THF anhidro (a partir de la etapa B) se le añadió carbonato de terc-butilo (69 mg, 0,315 mmol), seguido de TEA (44 µl, 0,315 mmol) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se colocó directamente en una placa de
 10 preparación (1.500 µM) y se eluyó con un 30 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 64 %). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40–7,30 (m, 5H), 6,75–6,68 (m, 2H), 6,56–6,51 (m, 2H), 5,52–5,48 (m, 1H), 5,32–5,28 (m, 1H), 4,16–4,06 (m, 2H), 3,88–3,82 (m, 1H), 3,76–3,70 (m, 1H), 3,55–3,48 (m, 2H), 2,74 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 2,44 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05–1,94 (m, 1H), 1,90–1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50–1,42 (m, 1H), 1,32–1,22 (m, 2H), 1,10–1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), –0,15 (s, 3H).

SEPARACIÓN DEL PRODUCTO INTERMEDIO 4a Y EL PRODUCTO INTERMEDIO 4b

(2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]-oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4a):

15 (2R, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]-oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4b)



Etapas A: (2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]-oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4a) y (2R, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]-oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4b)

20 El producto intermedio i-3 (5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de cis y trans 4:1) se recogió en metanol y se purificó a través de la CFS de Berger Multigram (supercrítica), usando un eluyente de un 30 % de metanol:60 % de dióxido de carbono para separar los dos diastereómeros. El primer isómero de la columna se etiquetó isómero minoritario 1 y el segundo isómero se etiquetó isómero mayoritario 2,

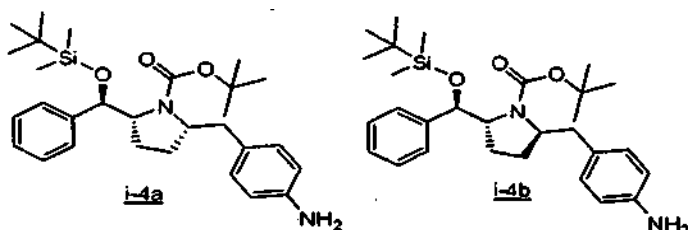
25 i-4a: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40–7,30 (m, 5H), 6,75–6,68 (m, 2H), 6,56–6,51 (m, 2H), 5,52–5,48 (m, 1H), 5,32–5,28 (m, 1H), 4,16–4,06 (m, 2H), 3,88–3,82 (m, 1H), 3,76–3,70 (m, 1H), 3,55–3,48 (m, 2H), 2,74 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 2,44 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05–1,94 (m, 1H), 1,90–1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50–1,42 (m, 1H), 1,32–1,22 (m, 2H), 1,10–1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 0,12 (d a, J = 14,0 Hz, 3H), –0,04 (s, 3H). Se eluyó 8,70 min en CFS, isómero 2

30 i-4b: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40–7,30 (m, 5H), 6,76–6,68 (m, 2H), 6,56–6,51 (m, 2H), 5,52–5,48 (m, 1H), 5,32–5,28 (m, 1H), 4,16–4,06 (m, 2H), 3,88–3,82 (m, 1H), 3,76–3,70 (m, 1H), 3,60–3,46 (m, 2H), 2,72 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 2,44 (d a, J = 12,2 Hz, 1H), 2,05–1,94 (m, 1H), 1,90–1,82 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,50–1,42 (m, 1H), 1,32–1,22 (m, 2H), 1,10–1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (d a, J = 13,8 Hz, 3H), 0,09 (s, 3H). Se eluyó 7,78 min en CFS, isómero 1.

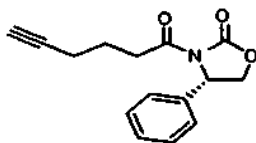
35 SÍNTESIS DEL PRODUCTO INTERMEDIO 4a Y EL PRODUCTO INTERMEDIO 4b

(2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]-oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4a):

(2R, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]-oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4b)



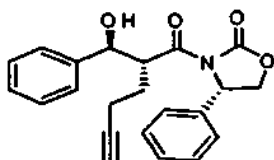
40

Etapa A: (4S)-3-hex-5-inoil-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

5 A una disolución de 69,0 g (615 mmol) de ácido 5-hexinoico y 214 ml (1540 mmol) de trietilamina en 1,0 l de tetrahidrofurano anhidro a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 83,0 ml (677 mmol) de cloruro de trimetilacetilo durante 20 min. Después de la adición, se formó un precipitado de color blanco y la suspensión resultante se agitó durante 2 h. A continuación, 28,7 g (677 mmol) de cloruro de litio anhidro y 100,0 g (615,0 mmol) de (4S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona se le añadieron secuencialmente y se dejó que la mezcla se calentara gradualmente a temperatura ambiente durante 12 h. Todos los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 5 a un 50 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (135 g, 85,4 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,40–7,37 (m, 2H), 7,36–7,32 (m, 1H), 7,31–7,28 (m, 2H), 5,42 (dd, $J = 8,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,69 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1H), 3,13–3,02 (m, 2H), 2,24–2,21 (m, 2H), 1,94 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 1,84 (quintuplete, $J = 7,1$ Hz, 2H). CL-EM: m/z (ES) 258,2 (MH) $^+$.

10

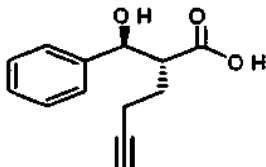
15

Etapa B: (4S)-3-((2R)-2-[(S)-hidroxi(fenil)metil]hex-5-inoil)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

20 A una disolución agitada de 56,8 g (221 mmol) de (4S)-3-hex-5-inoil-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona a partir de la etapa A anterior en 265 ml de acetato de etilo anhidro a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 6,31 g (66,2 mmol) de cloruro de magnesio anhidro, 61,5 ml (442 mmol) de trietilamina, 26,9 ml (265 mmol) de benzaldehído y 42,3 ml (331 mmol) de clorotrimetilsilano y la mezcla resultante se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción heterogénea se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice de 300 ml eluyendo con un l adicional de acetato de etilo. El filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se suspendió en 265 ml de metanol y 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h, tiempo durante el que la reacción se hizo homogénea. Todos los componentes volátiles se eliminaron a continuación al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 5 a un 15 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65,0 g, 81,2 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,30–7,28 (m, 8H), 7,09–7,07 (m, 2H), 5,42 (dd, $J = 8,7, 3,7$ Hz, 1H), 4,76–4,72 (m, 1H), 4,72–4,67 (m, 1H), 4,65 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 8,7, 3,7$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,24 (td, $J = 7,1, 2,5$ Hz, 2H), 2,00–1,93 (m, 2H), 1,67–1,61 (m, 1H). CL-EM: m/z (ES) 346,1 (MH- H_2O) $^+$, 386,0 (MNa) $^+$.

25

30

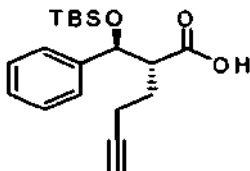
Etapa C: ácido (2R)-2-[(S)-hidroxi(fenil)metil]hex-5-inoico

35 A una disolución agitada de 65,0 g (179 mmol) de (4S)-3-((2R)-2-[(S)-hidroxi(fenil)metil]hex-5-inoil)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona a partir de la etapa B anterior en 1.050 ml de una mezcla de tetrahidrofurano anhidro 20 a 1 en agua a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 77,0 ml (894 mmol) de una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35 % a una velocidad lo bastante lenta como para mantener la temperatura interna por debajo de $3\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, 395 ml (395 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido de litio 1,0 M se le añadió a una velocidad lo bastante lenta como para mantener la temperatura interna de la reacción por debajo de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se interrumpió con 755 ml (984 mmol) de una disolución acuosa de sulfito de sodio 1,3 M a una velocidad lo bastante lenta como para mantener la temperatura interna de la mezcla por debajo de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Todos los componentes volátiles se retiraron al vacío y la fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La fase acuosa se enfrió a continuación a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se acidificó con una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 6 M hasta que se consiguió un pH de 3. La fase acuosa se extrajo a continuación con

40

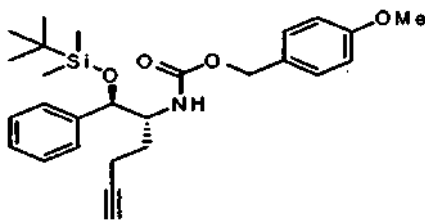
5 acetato de etilo (3 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 5 a un 10 % de acetato de etilo y 3 % de ácido acético en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (32,0 g, 82,0 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,39–7,28 (m, 5H), 4,85 (d, $J = 8,2$, 1H), 3,03–2,97 (m, 1H), 2,29–2,15 (m, 2H), 1,97 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,93–1,82 (m, 1H), 1,62–1,55 (m, 1H). CL-EM: m/z (ES) 201,0 ($\text{MH}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Etapa D: ácido (2R)-2-[(S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]hex-5-inoico



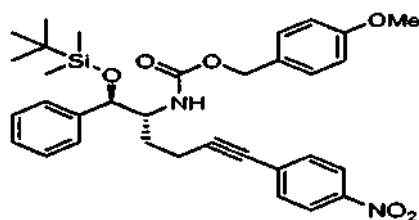
10 A una disolución agitada de 32,0 g (147 mmol) de ácido (2R)-2-[(S)-hidroxi(fenil)metil]hex-5-inoico a partir de la etapa C anterior en 500 ml de acetonitrilo anhidro a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 77,0 ml (513 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno 22 ml seguido de 66,3 g (440 mmol) de cloruro terc-butil-dimetilsililo en tres partes a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, a continuación se evaporó al vacío para retirar todos los componentes volátiles. El residuo se diluyó con 300 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1,0 M se le añadió a la mezcla hasta que se consiguió un pH de 3 en la capa acuosa. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y evaporación al vacío, el residuo se disolvió en 350 ml de metanol y se le añadió 350 ml (280 mmol) de una disolución acuosa de carbonato potásico 0,8 M. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h, a continuación se evaporó al vacío para retirar todos los componentes volátiles. El residuo se diluyó con 300 ml de diclorometano y la fase acuosa se acidificó con una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 5,0 M hasta que se consiguió un pH de 3. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 3 a un 15 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (42,3 g, 86,6 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,36–7,27 (m, 5H), 4,78 (d, $J = 8,7$, 1H), 2,90–2,86 (m, 1H), 2,19–2,11 (m, 1H), 2,10–2,03 (m, 1H), 1,90 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 1,75–1,67 (m, 1H), 1,41–1,34 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,27 (s, 3H). CL-EM: m/z (ES) 333,2 (MH) $^+$.

Etapa E: [(1R)-1-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pent-4-en-1-il]carbamato de 4-metoxibencilo



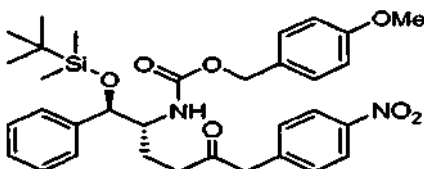
30 A una disolución de 40,0 g (120 mmol) de ácido (2R)-2-[(S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]hex-5-inoico a partir de la etapa D anterior y 33,5 ml (241 mmol) de trietilamina en 400 ml de tolueno anhidro a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 37,5 ml (132 mmol) de difenilfosforil-azida. La mezcla se agitó durante 5 h y a continuación se le añadió 37,5 ml (301 mmol) de alcohol 4-metoxibencílico. La mezcla resultante se calentó a 105 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a continuación con 250 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 3 a un 10 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (50,9 g, 90,5 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 7,28–7,21 (m, 7H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,77–4,59 (m, 2H), 3,89–3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,30–2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,91–1,85 (m, 1H), 1,57–1,50 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,15 (s, 3H). CL-EM: m/z (ES) 468,1 (MH) $^+$, 490,0 (MNa) $^+$.

45 Etapa F: [(1R)-1-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]-5-(4-nitrofenil)pent-4-en-1-il]carbamato de 4-metoxibencilo



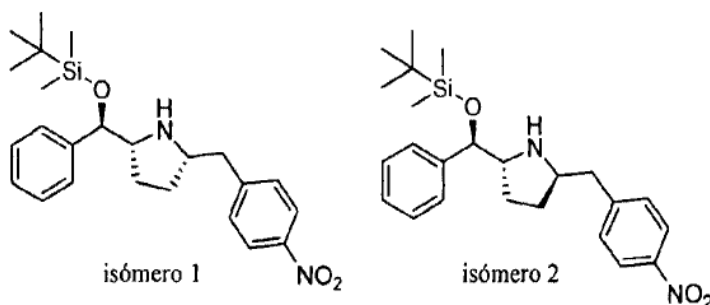
5 A una disolución de acetileno (a partir de la etapa E, 40 g, 80 mmol) y 4-yodonitrobenzoceno (21,8 g, 88 mmol) en DMF anhidra (500 ml) se le añadió trietilamina (111 ml, 797 mmol). Se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (1,95 g, 2,39 mmol) y yoduro de cobre (I) (910 mg, 4,78 mmol), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno (se burbujeó 15 min) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió en agua (1.200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron a continuación con agua (2 x 500 ml), NaCl sat. (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por una MPLC (Horizon Biotage 2x Flash 65i), eluyendo con un gradiente de un 0 a un 30 % de acetato de etilo en hexano para dar 41 g (84 %) como un aceite de color rojo oscuro. %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 8,11–8,04 (m, 2H), 7,94–8,01 (m, 1H), 7,38–7,21 (m, 8H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,77–4,59 (m, 2H), 4,00–3,95 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,1 Hz, H= 2H), 2,00–1,95 (m, 1H), 1,66–1,61 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), –0,10 (s, 3H). CL-EM: m/z (ES) 589,3 (MH)⁺, 611,2 (MNa)⁺.

10 Etapa G: [(1R)-1-[(R)-[tert-butyl(dimethyl)silyloxy]fenil]metil]-5-(4-nitrofenil)-4-oxopentil]carbamato de 4-metoxibencilo



15 A una disolución de nitrofenil-acetileno (a partir de la etapa F, 41 g, 65,5 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió pirrolidina (14 ml, 196,5 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió una disolución de ácido acético al 10 % en agua (110 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml); las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (2 x 250 ml), NaCl sat. (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por Horizon Flash 75 eluyendo con un gradiente que se elevó de un 100 % de hexanos a un 50 % de EtOAc en hexanos, para dar 34 g (81 %) como un aceite de color naranja oscuro. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): 8,17–8,14 (m, 2H), 7,32–7,23 (m, 9H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,16–4,13 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71–3,77 (m, 2H), 2,65–2,52 (m, 2H), 1,97–1,92 (m, 1H), 1,72–1,60 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), –0,13 (s, 3H).

25 Etapa H: (2R, 5S)-2-[(R)-[tert-butyl(dimethyl)silyloxy]fenil]metil]-5-(4-nitrobenzyl)pirrolidina(2R, 5R)-2-[(R)-[tert-butyl(dimethyl)silyloxy]fenil]metil]-5-(4-nitrobenzyl)pirrolidina



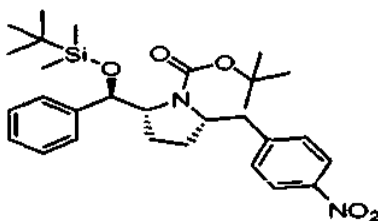
30 A una disolución de amina cetona protegida con MOZ (a partir de la etapa G, 34 g, 56 mmol) en DCM (350 ml) se le añadió TFA (256 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución se evaporó al vacío y el residuo se dividió entre DCM y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (750 ml) y se enfrió a 0 °C a través de un baño de hielo/agua. Se le añadió a continuación cianoborohidruro de sodio (21,2 g, 337 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante una noche para permitir que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y los compuestos orgánicos se eliminaron al vacío. La capa acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (x2) y las capas de EtOAc combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: un gradiente que se elevó de un 100 % de hexanos a un 35 % de EtOAc en hexanos) para dar 16,4 g (63,4 %) del primer isómero, (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[terc-butil(dimetil) silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina, y 3,1 g (12 %) del segundo isómero (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[terc-butil-(dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina.

5 Isómero 1: CL-EM: m/z (ES) 427,3 (MH)⁺

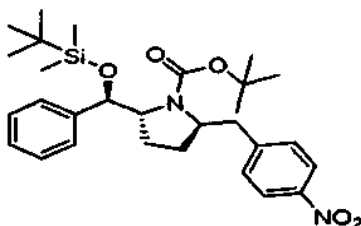
Isómero 2: CL-EM: m/z (ES) 427,3 (MH)⁺

Etapa I: (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



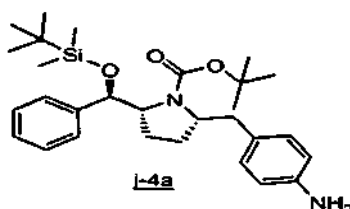
10 A una disolución de (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (12 g, 42,5 mmol) en THF anhidro, se le añadió Boc anhídrido (9,3 g, 42,5 mmol) seguido de TEA (17,76 ml, 127,4 mmol) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se lavó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó a través de una MPLC de Horizon Biotage (columna de gel de sílice 65i), eluyendo con un gradiente de un 20 a un 75 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto deseado. CL-EM: m/z (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

Etapa J: (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se preparó de la misma forma que la etapa I pero sustituyendo el isómero cis de la pirrolidina con el isómero trans, (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(nitrobencil)pirrolidina. CL-EM: m/z (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

Etapa K: (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobencil)-5-[(*R*)-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4a):



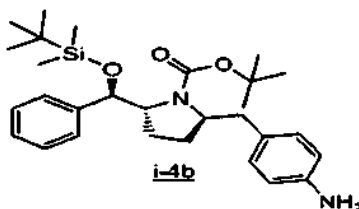
25 Un matraz agitador de Parr de 500 ml se cargó con Pd al 10 %/C (4,75 g) y a esto se le añadió 100 ml de metanol para cubrir el catalizador. Una disolución del producto intermedio de nitro a partir de la etapa I (8,5 g, 18,5 mmol) en metanol (80 ml) se le añadió a continuación a la suspensión, seguido de 15,4 ml de una disolución 1,0 M de cloruro de hidrógeno en metanol. El recipiente de reacción se colocó en gas hidrógeno a 344,7 Pa (50 psi), y la mezcla se agitó durante una noche. Una alícuota se tomó y se analizó a través de la CL-EM, lo que mostró una reacción completa.

30 El catalizador se retiró por filtración usando Celite y se lavó con metanol (2 x 100 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad y el producto se purificó a través de una MPLC de Horizon (columna de sílice 65i), eluyendo con un gradiente que se elevó de 0 % a un 30 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (6,2 g, 72 %). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,29 (m, 5H), 6,76-6,68 (m,

35

2H), 6,55–6,50 (m, 2H), 5,52–5,49 (m, 1H), 5,30–5,27 (m, 1H), 4,15–4,05 (m, 2H), 3,86–3,81 (m, 1H), 3,76–3,71 (m, 1H), 3,55–3,47 (m, 2H), 2,74 (d a, J = 11,7 Hz, 1H), 2,44 (d a, J = 11,7 Hz, 1H), 2,05–1,93 (m, 1H), 1,90–1,83 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50–1,42 (m, 1H), 1,31–1,21 (m, 2H), 1,10–1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 0,13 (d a, J = 14,0 Hz, 3H), –0,05 (s, 3H)

5 Etapa L: (2R, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4b)



10 Se preparó de la misma forma que la etapa K pero sustituyendo el isómero cis de la pirrolidina con el isómero trans, (2R, 5R)-2-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,41–7,30 (m, 5H), 6,73–6,67 (m, 2H), 6,56–6,50 (m, 2H), 5,52–5,48 (m, 1H), 5,33–5,28 (m, 1H), 4,15–4,06 (m, 2H), 3,86–3,81 (m, 1H), 3,76–3,70 (m, 1H), 3,59–3,46 (m, 2H), 2,72 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 2,44 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 2,05–1,93 (m, 1H), 1,90–1,82 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,49–1,42 (m, 1H), 1,32–1,20 (m, 2H), 1,10–1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (d a, J = 13,7 Hz, 3H), 0,10 (s, 3H).

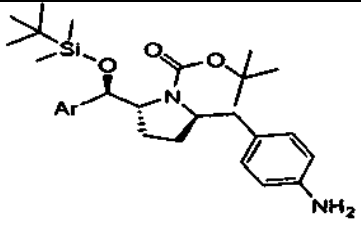
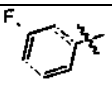

15 Los productos intermedios siguientes se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, usando los procedimientos que se describen anteriormente para el producto intermedio i-4a.

TABLA 1

Producto intermedio	Ar	masa calc.	EM (c/z) (MH) ⁺
i-4c		514,30	515,30
i-4d		514,30	515,30
i-4e		532,30	533,30
i-4f		532,30	533,30

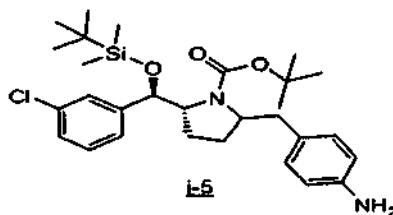
Los productos intermedios siguientes se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, usando los procedimientos que se describen anteriormente para el producto intermedio i-4b.

TABLA 2

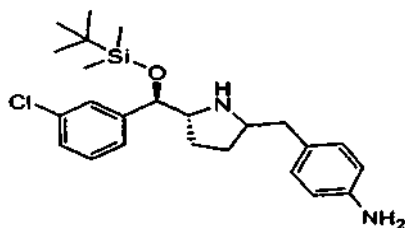
			
Producto intermedio	Ar	masa calc.	EM (e/z) (MH) ⁺
i-4 g		514,30	515,30
i-4h		514,30	515,30

PRODUCTO INTERMEDIO 5

5 (5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3-clorofenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-5)



Etapa A: 4-[(5R)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3-clorofenil)metil]pirrolidin-2-il]metil]anilina

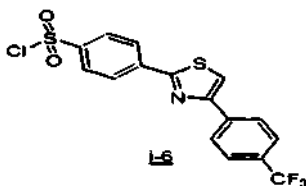


10 A una disolución de 100 mg (0,15 mmol) de 4-[(3E, 5R, 6R)-5-[(benciloxi)carbonil]amino-6-[(terc-butil-(dimetil)silil]oxi)-6-(3-clorofenil)-2-oxohex-3-en-1-il]fenil]carbamato de bencilo (a partir de la etapa A, i-3) en 8 ml de acetato de etilo se le añadió paladio al 10 % sobre carbono y la suspensión se colocó en una atmósfera de hidrógeno a través de un balón de gas hidrógeno. La reacción se agitó en hidrógeno durante 8 h a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración usando un filtro de jeringa de PTFE de 0,45 μ M de Gilmen y se lavó con acetato de etilo (4 x 2 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante una

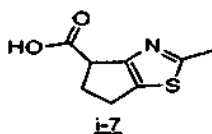
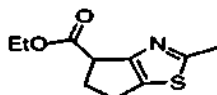
15 placa de preparación (1.000 μ M), eluyendo con un 5 % de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 51 %). m/z (ES) 430, 432 (M, M+2)⁺.

Etapa B: (5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3-clorofenil)metil]pirrolidina-carboxilato de terc-butilo (i-5)

20 A una disolución de 33 mg (0,07 mmol) de 4-[(5R)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3-clorofenil)metil]pirrolidin-2-il]metil]anilina en 1 ml de THF anhidro (a partir de la etapa A) se le añadió carbonato de terc-butilo (15,3 mg, 0,07 mmol), seguido de TEA (13 μ l, 0,07 mmol) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se colocó directamente en una placa de preparación (500 μ M) y se eluyó con un 30 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 78 %). m/z (ES) 530, 532 (M, M+2)⁺, 430, 432 (M-Boc, M-Boc+2)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 6Cloruro de 4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}bencenosulfonilo (i-6)

5 El producto intermedio 6 puede prepararse de acuerdo con procedimientos publicados, por ejemplo, el documento de Ikemoto y col., Tetrahedron 2003, 59, 1317 a 1325.

PRODUCTO INTERMEDIO 7Ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[α]-[1,3]-tiazol-4-carboxílico (i-7)Etapa A: 2-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[α]-[1,3]-tiazol-4-carboxilato de etilo

10 A una disolución de 2-oxociclopentano-2-carboxilato de etilo (56 g, 359 mmol) en cloroformo (500 ml) enfriada a 0 °C se le añadió bromo (18,5 ml, 359 mmol) a lo largo de ~20 min. Después de completar la adición, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se burbujó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 90 min para retirar la mayor parte de HBr. Se lavó con agua (500 ml), NaHCO₃ sat. (250 ml), NaCl sat. (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en EtOH (500 ml) y se le añadió tioacetamida (26,9 g, 359 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió y se evaporó, y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat., la capa orgánica se lavó con NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon: 2 x FLASH 65i), eluyente: un 100 % de hexanos (450 ml), gradiente que se elevó de un 100 % de hexanos a un 25 % de EtOAc en hexanos (1.400 ml), a continuación a un 25 % de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del título (32 g, 42 %) en forma de un aceite oscuro. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

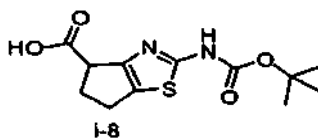
15

20

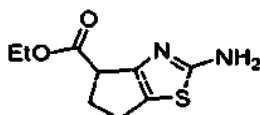
Etapa B: ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[α]-[1,3]-tiazol-4-carboxílico (i-7)

25 A una disolución de 31,5 g (149 mmol) de 2-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[α]-[1,3]-tiazol-4-carboxilato de etilo en THF (450 ml) y metanol (100 ml) (a partir de la etapa A) se le añadió una disolución de hidróxido de litio (149 ml de una disolución 1 M, 149 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los compuestos orgánicos se eliminaron por evaporación y el residuo acuoso se extrajo con Et₂O (2 x 250 ml) y se acidificó a un pH de 3 mediante la adición de HCl 1 M (~170 ml) con NaCl sólido. Se extrajo con DCM (3 x 250 ml), las capas de DCM combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se extrajeron con DCM (3 x 250 ml), las capas de DCM combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (7,1 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,75 (s a, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90-2,66 (m, 6H).

30

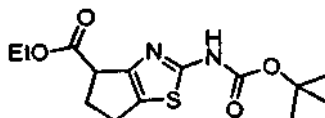
PRODUCTO INTERMEDIO 8Ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[α]-[1,3]-tiazol-4-carboxílico (i-8)

35 Etapa A: 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[α]-[1,3]-tiazol-4-carboxilato de etilo



Se preparó de la misma forma que el producto intermedio (i-7) sustituyendo la tioacetamida en la etapa A con tiourea. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 5,30 (s a, 2H), 4,21 (c, J = 7,0, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,0, 3H).

5 Etapa B: 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[α]-[1,3]-tiazol-4-carboxilato de etilo



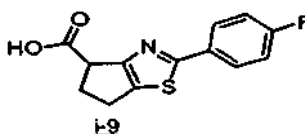
10 A una disolución de 230 mg (1,08 mmol) de 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta- $[\alpha]$ -[1,3]-tiazol-4-carboxilato de etilo en diclorometano (5 ml) (a partir de la etapa A) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (236 mg, 1,08 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol) y DMAP (13 mg, 0,11 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con HCl 1 N (10 ml), NaCl sat. (5 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+S), eluyente: un 100 % de hexanos (100 ml), gradiente de un 0 a un 15 % de EtOAc en hexanos (900 ml) a continuación a un 15 % de EtOAc en hexanos (500 ml) para dar el compuesto del título (160 mg, 47 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 9,23 (s a, 1H), 4,17 (c, J = 7:1 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 15 2,76 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta- $[\alpha]$ -[1,3]-tiazol-4-carboxílico (i-8)

20 Se preparó a partir de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta- $[\alpha]$ -[1,3]-tiazol-4-carboxilato de etilo (a partir de la etapa B), usando un procedimiento análogo al que se encuentra en la etapa B del producto intermedio (i-7). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 9

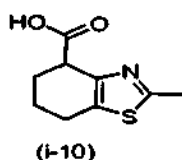
Ácido 2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta- $[\alpha]$ -[1,3]-tiazol-4-carboxílico (i-9)



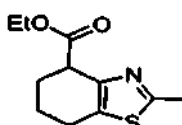
25 Se preparó usando unos procedimientos análogos a los que se encuentran en el producto intermedio 7 (i-7) sustituyendo la tioacetamida con 4-fluorotiobenzamida en la etapa A. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,90 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,7, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 10

Ácido 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-10)



30 Etapa A: 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etilo



A una disolución de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (15 g, 88 mmol) en dietil éter anhidro (40 ml) enfriada a 0 °C se le añadió bromo (4,5 ml, 88 mmol) gota a gota a lo largo de 15 min. Después de completar la adición, se dejó

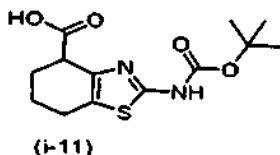
que la mezcla se calentara a temperatura ambiente a lo largo de 90 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat., NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en etanol (100 ml) y se le añadió tioacetamida (6,6 g, 88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación a reflujo durante una noche. La mezcla se evaporó y el residuo se dividió entre NaHCO₃ sat. y DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon: FLASH 65i), eluyente: un 100 % de hexanos (500 ml), gradiente de un 0 a un 25 % de EtOAc en hexanos (1.200 ml) a continuación a un 25 % de EtOAc en hexanos (1.200 ml) para dar el compuesto del título (6,14 g, 31 %) como un aceite de color naranja pálido. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,22 (c, J = 7,1, 2H), 3,84 (t, J = 5,5, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,11–1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,1, 3H).

10 Etapa B: ácido 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-10)

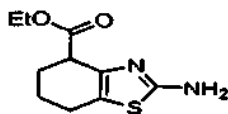
Se preparó a partir de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (a partir de la etapa A) de acuerdo con el procedimiento que se resume en la etapa B del producto intermedio (i-7). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,26 (s a, 1H), 3,81 (c, J = 7,3 y 5,9, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,18–2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 1H).

15 PRODUCTO INTERMEDIO 11

Ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-11)



Etapa A: 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etilo



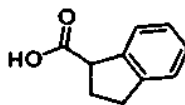
20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos que se resumen en la etapa A del producto intermedio 10 (i-10) sustituyendo la tioacetamida con tiourea. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,28 (s a, 2H), 4,11 (c, J = 7,3, 2H), 3,71 (t, J = 5,0, 1H), 2,57–2,39 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,3, 3H).

Etapa B: ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-11)

25 Se preparó a partir de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (a partir de la etapa A) de acuerdo con los procedimientos que se resumen en las etapas B y C del producto intermedio 8 (i-8). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,70 (t, J = 5,2, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10–1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

PRODUCTO INTERMEDIO 12

Ácido indan-1-carboxílico (i-12)

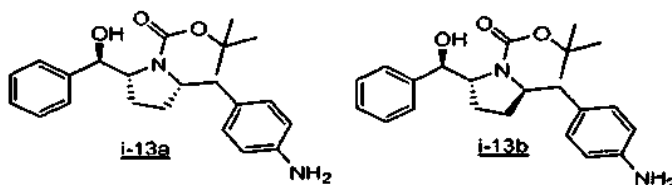


30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento del documento de la bibliografía *Journal of Organic Chemistry* (2000), 65(4), 1132 a 1138.

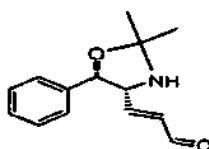
PRODUCTO INTERMEDIO 13a Y PRODUCTO INTERMEDIO 13b

(2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-13a):

35 (2R, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-13b)

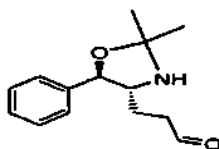


Etapa A: (4R, 5R)-2,2-dimetil-4-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-5-fenil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



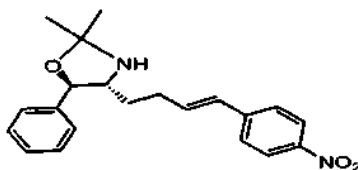
5 A una disolución de (4S, 5R)-4-formil-2, 2-dimetil-5-fenil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (20,9, 89,1 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se le añadió (trifenilfosforaniliden)-acetaldehído (27,1 g, 89,1 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. Después de la eliminación de 1/3 del disolvente, se le añadieron hexanos generosamente y el sólido resultante se retiró por filtración. La cromatografía ultrarrápida sobre un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, de un 0 a un 20 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, a continuación un 20 % de acetato de etilo en hexanos) dio 16,3 g (72 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM 354,3 (M+23).

Etapa B: (4R, 5R)-2, 2-dimetil-4-(3-oxopropil)-5-fenil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



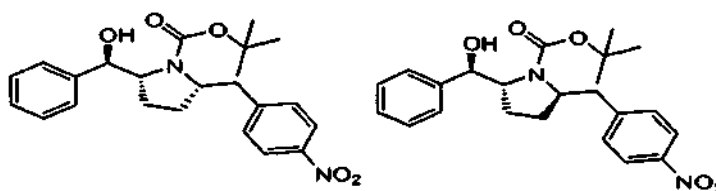
15 A una disolución de (4R, 5R)-2,2-dimetil-4-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-5-fenil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (19,6 g, 59,1 mmol) (a partir de la etapa A) en acetona (150 ml) se le añadió 1,9 g de Pd al 10 %/C y la suspensión resultante se agitó en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido se retiró por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, de un 0 a un 20 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, a continuación un 20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 11,5 g (58 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-EM 356,3 (M+23).

20 Etapa C: (4R, 5R)-2, 2-dimetil-4-[(3E)-4-(4-nitrofenil)but-3-en-1-yl]-5-fenil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo y (4R, 5R)-2,2-dimetil-4-[(3Z)-4-(4-nitrofenil)but-3-en-1-yl]-5-fenil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo



25 A una disolución de (4R, 5R)-2, 2-dimetil-4-(3-oxopropil)-5-fenil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 30,0 mmol) a partir de la etapa B en CH_2Cl_2 (200 ml) se le añadió bromuro de (4-nitrobenzil)trifenil-fosfonio (21,5 g, 45,0 mmol) seguido de Et_3N (8,36 ml, 60,0 mmol). La mezcla de reacción de color rojo se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se vertió hexano (200 ml) en la mezcla de reacción y el sólido se retiró por filtración. La cromatografía ultrarrápida sobre un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, de un 0 a un 10 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, a continuación un 10 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 10,7 g (79 %) de los compuestos del título (mezcla cis trans) como espuma de color amarillo pálido. CL-EM 475,4 (M+23).

Etapa D: (2R, 5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (2R, 5R)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



5 A una disolución de la mezcla cis/trans anterior (7,86 g, 17,4 mmol) a partir de la etapa C en acetato de etilo (100 ml) se le añadió 50 ml de una disolución de HCl 2 N y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se calentó a 45 °C durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml) y se le añadió 15,1 ml (86,7 mmol) de Pr₂Net. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,55 g, 20,8 mmol) a continuación y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se le añadió agua (200 ml) y ésta se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, de un 0 a un 30 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos) para proporcionar 1,61 g (22 %) de los compuestos del título (2R, 5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (cis) y 3,9 g (54 %) de (2R, 5R)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (trans). CL-EM 435,4 (M+23).

Etapa E: (2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-13a)

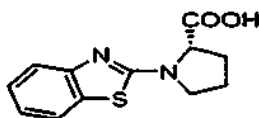
15 A una disolución del (cis) (2R, 5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo anterior (1,51 g, 3,66 mmol) a partir de la etapa D en etanol (20 ml) se le añadió 0,1 g de Pd al 10 %/C y la suspensión resultante se agitó en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. La filtración a través de Celite y la eliminación del disolvente dio 1,40 g (100 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco, el cual se usó sin purificación adicional. CL-EM 405,3 (M+23).

20 Etapa F: (2R, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-13b)

25 A una disolución de (trans) (2R, 5R)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobencil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,90 g, 9,46 mmol) a partir de la etapa D en etanol (40 ml) se le añadió 0,4 g de Pd al 10 %/C y la suspensión resultante se agitó en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. El sólido se retiró por filtración a través de Celite. Después de la retirada del disolvente, una cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, de un 0 a un 30 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, a continuación un 30 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 2,30 g (64 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. CL-EM 405,3 (M+23).

PRODUCTO INTERMEDIO 14

Ácido (2S)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico (i-14):

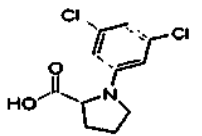
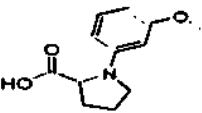
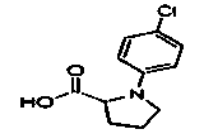
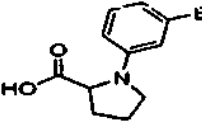
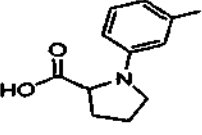
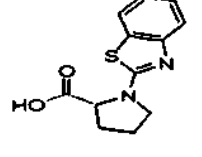
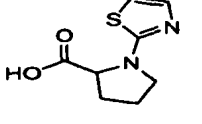
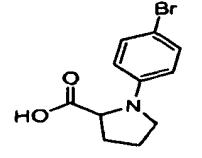


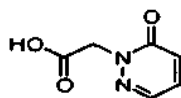
30 A una disolución de 28 mg (0,24 mmol) de L-Prolina en N, N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió 51 mg (0,24 mmol) de 2-bromobenzotiazol, 100 mg (0,72 mmol) de carbonato potásico, y 6 mg (0,03 mmol) de yoduro de cobre. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. Ésta se filtró a continuación y se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 60 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante una noche para dar 35 mg, 60 %, del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,52-3,61 (m, 2 H), 2,37 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 3H). CL-EM 249,3 (M+1)

PRODUCTOS INTERMEDIOS 15 A 22

40 Los productos intermedios de L-prolina N-sustituída siguientes se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados, usando los procedimientos que se describen anteriormente y procedimientos conocidos en la técnica.

Tabla 3:

PRODUCTO INTERMEDIO	ESTRUCTURA	MASA CALC.	EM (E/Z) (MH) ⁺
i-15		260,12	260,76 (M) 262,66 (M+2)
i-16		221,25	222,40
i-17		225,67	225,42 (M) 227,06 (M+2)
i-18		270,12	269,98 (M) 271,92 (M+2)
i-19		317,12	317,92
i-20		248,30	249,30
i-21		198,24	199,15
i-22		270,12	269,90 (M) 271,96 (M+2)

PRODUCTO INTERMEDIO 23Ácido (6-oxopiridazin-1(6H)-il)acético (i-23)

5

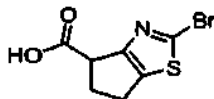
A una disolución de ácido 3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acético (1 g, 5,30 mmol, ChemBridge) en 40 ml de metanol, se le añadió 100 mg de paladio al 10 % sobre carbono y la suspensión resultante se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente durante cuatro h a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración a través de un filtro de jeringa Gilmen de PTFE de 0,45 µm y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (D₂O): δ 9,07 (dd, J = 1,6, 3,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 4,1, 9,4 Hz, 1H),

10

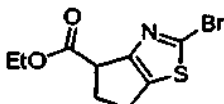
7,14 (dd, J = 1,6, 9,3 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H). CL-EM 155,09 (M+1)

PRODUCTO INTERMEDIO 24

Preparación de ácido 2-bromo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico (i-24)

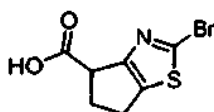


5 Etapa A: 2-bromo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxilato de etilo



A una disolución terc-butil-nitrilo (4,2 ml, 35,3 mmol) y bromuro de cobre (II) (6,3 g, 28,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió en porciones 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[α]-[1,3]-tiazol-4-carboxilato de etilo (5 g, 23,6 mmol). Una vez que se completó la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en HCl 2 M (600 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las capas de EtOAc combinadas se lavaron con HCl 1 M (500 ml), agua (250 ml), NaHCO₃ sat. (200 ml), NaCl sat. (150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon: FLASH 40 M), eluyente: un 100 % de hexanos (100 ml), gradiente que se elevó de un 100 % de hexanos a un 25 % de EtOAc en hexanos (750 ml), a continuación a un 25 % de EtOAc en hexanos (700 ml) para dar 1,87 g (29 %) como un aceite de color naranja claro. RMN de ¹H (500 MHz CDCl₃) δ : 4,22 (c, J = 7,1, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,04–3,11 (m, 1H), 2,88–2,94 (m, 1H), 2,77 (c, J = 7,3, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

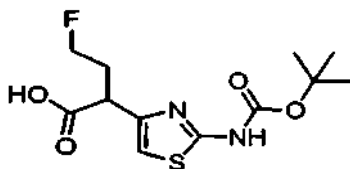
Etapa B: ácido 2-bromo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico



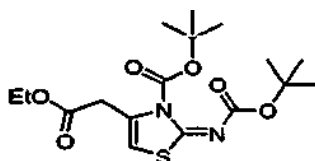
Una disolución del producto a partir de la etapa A (4,92 g, 17,82 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se le añadió gota a gota a una mezcla de 5 N NaOH (4,25 ml, 21,25 mmol), agua (16 ml) y metanol (30 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 h. El metanol se retiró por evaporación y el pH de la fase acuosa restante se ajustó a ~2,5 con HCl conc. La mezcla se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (x3); las capas de EtOAc combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄ y se trataron con carbón activo durante una noche. La mezcla filtrada se evaporó. El residuo se trituró con EtOAc, y el sólido se filtró para dar 1,94 g del producto deseado. Las aguas madre se evaporaron y se purificaron por una MPLC usando un gradiente que se elevó de un 100 % de hexanos a un 100 % de EtOAc en hexanos, para dar unos 0,82 g adicionales del producto del título (2,76 g en total, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (500 MHz CDCl₃) δ : 4,04 (m, 1H), 3,02–3,08 (m, 1H), 2,88–2,94 (m, 1H), 2,78–2,83 (m, 2H).

PRODUCTO INTERMEDIO 25

30 Preparación de ácido 2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-4-fluorobutanoico (i-25)



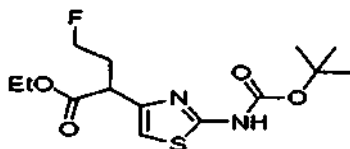
Etapa A: (2E)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2-etoxi-2-exoetil)-1,3-tiazol-3(2H)-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de 2-amino-tiazol-4-acetato de etilo (8 g, 43 mmol) en DCM (75 ml) se le añadió dicarbonato de

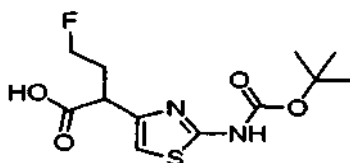
di-terc-butilo (20,63 g, 95 mmol), base de Hunig (16,51 ml, 95 mmol) y DMAP (1,57 g, 12,89 mmol), y la mezcla resultante se agitó a una temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con agua, NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por una MPLC empleando un gradiente que se elevó de un 100 % de hexanos a un 50 % de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del título 12,5 g (75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (500 MHz CDCl₃) δ: 7,02 (s, 1H), 4,17 (c, J = 7,3, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,51 (s, 18H), 1,25 (t, J = 7,3, 3H).

Etapa B: 2-(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-4-fluorobutanoato de etilo



A una disolución del producto a partir de la etapa A (7,5 g, 19,4 mmol) en THF anhidro (100 ml) enfriada a -78 °C se le añadió butil-litio (8,54 ml de una disolución 2,5 M, 21,35 mmol), seguido de 1-yodo-2-fluoroetano (6,75 g, 38,8 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, a continuación se dejó que se calentara a temperatura ambiente. Se le añadió una disolución al 10 % p/p de ácido cítrico (21 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó para retirar el THF y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua, NaCl sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por MPLC, eluyente: un gradiente que se elevó de un 100 % de hexanos a un 25 % de EtOAc en hexanos. La purificación adicional por HPLC PREP en una columna C18 empleando un gradiente que se elevó de un 100 % agua a un 95 % de acetonitrilo en agua + 0,05 % de TFA dio el compuesto del título 500 mg (7 %). RMN de ¹H (500 MHz CDCl₃) δ: 8,22 (s a, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,32-4,57 (m, 2H), 4,12-4,25 (m, 2H), 3,95 (t, J = 7,5, 1H), 2,40- 2,52 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7,1, 3H).

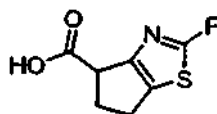
Etapa C: ácido 2-(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-4-fluorobutanoico



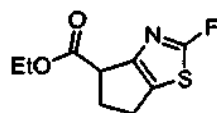
A una disolución del producto a partir de la etapa B (100 mg, 0,3 mmol) en una mezcla de THF (1 ml) y metanol (0,3 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio (0,3 ml de una disolución 1 M, 0,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se le añadió HCl 1 N (0,3 ml, 0,3 mmol), y la mezcla se evaporó a sequedad. El producto en bruto resultante se usó inmediatamente sin purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 26

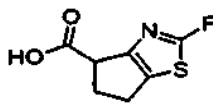
Preparación de ácido 2-fluoro-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]-tiazol-4-carboxílico (i-26)



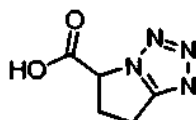
Etapa A: 2-fluoro-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-4-carboxilato de etilo



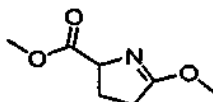
2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[α]-[1,3]-tiazol-4-carboxilato de etilo [a partir de la etapa A, producto intermedio 8] (2 g, 9,4 mmol) se disolvió en ácido fluorobórico (5,17 g, 28,3 mmol), y la mezcla se enfrió hasta el punto justo por encima de su punto de congelación (~-5 °C). Se le añadió tetrafluoroborato de nitrosonio (1,1 g, 9,4 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Se le añadió dietil éter (60 ml), y la mezcla se agitó a -50 °C durante 30 min. Se filtró y el sólido se lavó con dietil éter y se secó con aire. El sólido se recogió en tolueno (70 ml) y se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió y se evaporó, y el residuo en bruto se purificó por MPLC (eluyente: un gradiente que se elevó de un 100 % de hexanos a un 40 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título, 390 mg (19 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (500 MHz CDCl₃) δ: 4,22 (c, J = 7,1, 2H), 3,93 (dd, J = 7,0 y 5,0, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

Etapa B: ácido 2-fluoro-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]-tiazol-4-carboxílico

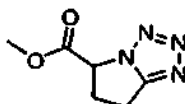
- 5 A una disolución del producto a partir de la etapa A (100 mg, 0,456 mmol) en una mezcla de THF (1,5 ml) y metanol (0,5 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio (0,558 ml de una disolución 1 M, 0,588 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se le añadió HCl 1 N (0,558 ml, 0,558 mmol), y la mezcla se evaporó a sequedad. El producto en bruto resultante se usó inmediatamente sin purificación.

PRODUCTO INTERMEDIO 27Preparación de ácido 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-d]tetrazol-5-carboxílico (i-27)

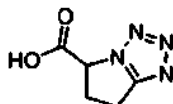
- 10 Etapa A: 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo



5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo se preparó usando el procedimiento tal como se describe en el documento de referencia: Wick, A., Bartlett, P, y Dolphin, D; Helvetica Chimica Vol. 54 Fasc. 2 (1971).

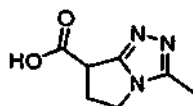
Etapa B: 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-d]tetrazol-5-carboxilato de metilo

- 15 A una disolución de 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo de partida (900 mg, 6,04 mmol) en 4 ml de ácido acético se le añadió azida de sodio (975 mg, 12,08 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 60 °C y se agitó vigorosamente durante 48 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 35 ml de etil éter. Se le añadió carbonato potásico sólido a la disolución, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 20 min.
- 20 Los sólidos se retiraron por filtración a través de un embudo filtrante con placa porosa, se lavó con etil éter frío y se concentró al vacío. Precipitó sólido durante la concentración y se retiró por filtración a continuación de se concentró a un volumen de un quinto. Los sólidos se lavaron una vez con éter frío (3 ml) y se secaron a alto vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título (308 mg, 31 %). CL-EM: m/z (ES) = 169 (MH)⁺.

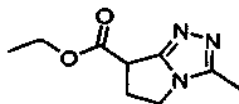
Etapa C: ácido 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-d]tetrazol-5-carboxílico

- 25 A una disolución de 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-d]tetrazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,78 mmol) en THF/agua/MeOH se le añadió LiOH (214 mg, 8,92 mmol) y la disolución resultante se calentó a través de un baño de aceite a 60 °C durante 16 h. (El matraz de fondo redondo se equipó con un condensador.) La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. La capa acuosa se acidificó a continuación a un pH de ~5 usando HCl 2 N. La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío, sometiéndose a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 20 ml) para garantizar que se retiró la totalidad del agua. El material se usó sin purificación adicional con cloruro de litio como un producto secundario. CL-EM: m/z (ES) = 155 (MH)⁺.
- 30

PRODUCTO INTERMEDIO 28Preparación de ácido 3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]-triazol-7-carboxílico (i-28)



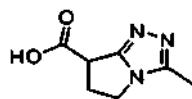
Etapla A: 3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-carboxilato de etilo



Ref: Lawson, Edward C, etc., Tet. Lett. 41 (2000) p. 4533 a 4536

- 5 Se disolvió 2-oxopirrolidina-3-carboxilato de etilo comercialmente disponible (2,50 g, 15,91 mmol) en 30 ml de diclorometano en un matraz de fondo redondo de 50 ml. A esta disolución se le añadió tetrafluorborato de trimetiloxonio (2,59 g, 17,5 mmol) en forma de un sólido y se enjuagó con 20 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos h y la CL-EM indicó que se había formado el producto intermedio 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-carboxilato de metilo. En este punto, se introdujo acetohidrazida
- 10 (1,18 g, 15,91 mmol) en forma de un sólido a la mezcla y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se concentró a continuación al vacío para retirar todo el diclorometano y el residuo se recogió a continuación en 100 ml de n-butanol que se calentó a reflujo en un baño de aceite, se colocó a 120 °C durante una noche. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de dieciséis placas de preparación de gel de sílice de 1.500 µm eluyendo con un sistema de disolvente de diclorometano:metanol al 90:10. El producto se extrajo a partir de el gel de sílice usando diclorometano:metanol al
- 15 85:15 que proporcionó el compuesto del título (454 mg, 11 %). RMN de ¹H (500 MHz DMSO-d₆) δ: 4,16-4,06 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,55 (dt, J = 6,7, 13,9 Hz, 2H), 1,32 (dt, J = 6,7, 14,0 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM: m/z (ES) = 196 (MH)⁺.

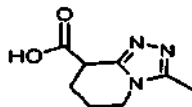
Etapla B: ácido 3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-carboxílico



- 20 A una disolución de ácido etil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-carboxílico (400 mg, 2,05 mmol) en THF/agua/MeOH se le añadió LiOH (250 mg, 10,25 mmol) y la disolución resultante se calentó a través de un baño de aceite a 60 °C durante 16 h. (El matraz de fondo redondo se equipó con un condensador.) La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para retirar los disolventes orgánicos. La capa acuosa se acidificó a continuación a un pH de ~5 usando HCl 2 N. La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío, sometiéndose a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 20 ml) para garantizar que se retiró la totalidad del agua. El material se usó sin purificación adicional con cloruro de litio como un producto secundario. CL-EM: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.
- 25

PRODUCTO INTERMEDIO 29

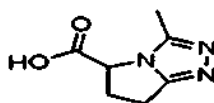
Preparación de ácido 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-8-carboxílico, (i-29)



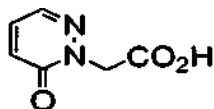
- 30 Se preparó usando unos procedimientos análogos a los que se encuentran en el producto intermedio 28 (i-28) anterior sustituyendo 2-oxopirrolidina-3-carboxilato de etilo con 2-oxopiperidina-3-carboxilato de etilo. CL-EM: m/z (ES) = 182 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 30

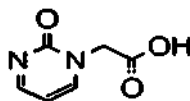
- 35 Preparación de ácido 3-metil-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxílico (i-30)



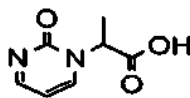
Se preparó usando unos procedimientos análogos a los que se encuentran en el producto intermedio 28 (i-28) anterior sustituyendo 2-oxopirrolidina-3-carboxilato de etilo con 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo. CL-EM: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 31Preparación de ácido [6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético (i-31)

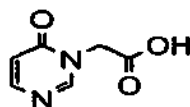
- 5 A ácido 3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético (1,00 g, 5,30 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió 100 mg de Pd al 10 %/C. Después de la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un balón de H₂ durante 1 h, el Pd se retiró por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 40 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). La eliminación de los volátiles al vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco. RMN de ¹H (D₂O): δ 8,06 (dd, J = 3,9, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,4, 1,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H). CL-EM 155,2 (M+1).

PRODUCTO INTERMEDIO 32Preparación de ácido [2-oxopirimidin-1(2H)-il]acético (i-32)

- 15 A clorhidrato de 2-hidroxipirimidina (1,00 g, 7,54 mmol) y ácido cloroacético (0,713 g, 7,54 mmol) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 N (4,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente y que se neutralizara con ácido clorhídrico 2 M (3,8 ml), el compuesto del título se recogió por cristalización y se filtró en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 13,2 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 3,9, 3,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H). CL-EM 155,2 (M+1).

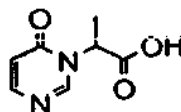
PRODUCTO INTERMEDIO 33Preparación de ácido 2-[2-oxopirimidin-1(2H)-il]-propanoico (i-33)

- 25 A clorhidrato de 2-hidroxipirimidina (1,27 g, 9,54 mmol) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 N (5,7 ml) seguido de ácido (2S)-2-bromopropanoico (0,95 ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80° C durante 4 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, ésta se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (4,8 ml) y a continuación se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 50 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). La eliminación de los volátiles al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM 169,1 (M+1).

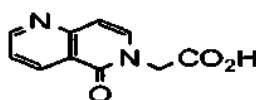
PRODUCTO INTERMEDIO 34Preparación de ácido [6-oxopirimidin-(6H)-il]acético (i-34)

- 35 A pirimidin-4(3H)-ona (0,608 g, 6,33 mmol) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 N (2,5 ml) seguido de ácido cloroacético (0,598 g, 6,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 2 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, ésta se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (3,2 ml) y a continuación se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 40 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). La eliminación de los volátiles al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 13,2 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H). CL-EM 155,1 (M+1).

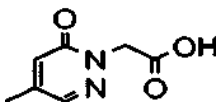
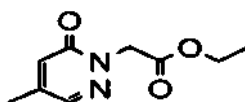
PRODUCTO INTERMEDIO 35

Preparación de ácido 2-[6-oxopirimidin-1(6H)-il]-propanoico (i-35)

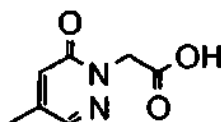
- 5 A pirimidin-4(3H)-ona (0,908 g, 9,45 mmol) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 N (3,8 ml) seguido de ácido (2R)-2-bromopropanoico (0,95 ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 h.
- 10 Después de que se enfriara a temperatura ambiente, ésta se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (5,2 ml) y a continuación se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 40 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). La eliminación de los volátiles al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM 169,1 (M+1).

PRODUCTO INTERMEDIO 36Preparación de ácido [5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il]acético (i-36)

- 15 A 1,6-naftiridin-5(6H)-ona (0,625 g, 4,28 mmol) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 M (1,7 ml) seguido de ácido cloroacético (0,404 g, 4,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente y que se neutralizara con ácido clorhídrico 2 N (2,1 ml), el compuesto del título se recogió por filtración en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 13,1 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H). CL-EM 205,2 (M+1).

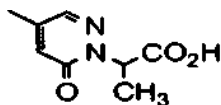
PRODUCTO INTERMEDIO 37Preparación de ácido [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético (i-37)Etapa A: [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]-acetato de etilo

- 25 Se calentó a reflujo 5-hidroxi-4-metilfuran-2(5H)-ona (1,19 g, 10,4 mmol) e hidrazinoacetato-clorhidrato de etilo (1,61 g, 10,4 mmol) en un 95 % de etanol (20 ml) durante 2 h. La retirada del disolvente al vacío seguida de una purificación usando un sistema Biotage Horizon® (de un 0 a un 50 % de mezcla de acetato de etilo/ hexanos) dio [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]-acetato de etilo como un sólido cristalino de color amarillo. CL-EM 219,2 (M+23).

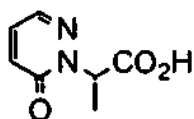
Etapa B: ácido [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético

- 30 A [4-metil-6-oxopiridazin-(6H)-il]-acetato de etilo (0,575 g, 2,93 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio 1 N (2,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de que se neutralizara con ácido trifluoroacético, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 45 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante una noche para producir el compuesto del título. CL-EM 169,2 (M+1).
- 35

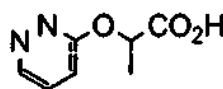
PRODUCTO INTERMEDIO 38

Preparación de ácido 2-[4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]-propanoico (i-38)

5 A [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]-acetato de etilo (0,132 g, 0,673 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a -78°C se le añadió una disolución de hexametildisilazano de litio 1 M (0,74 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, a continuación se le añadió yoduro de metilo (0,046 ml, 0,74 mmol). Después de agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 0,5 h. La eliminación de los volátiles al vacío seguida de una purificación usando un sistema Biotage Horizon® (de un 0 a un 50 % de mezcla de acetato de etilo/ hexanos) dio 2-[4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]-propanoato de etilo en forma de un aceite. A 88 mg (0,42 mmol) del aceite anterior en tetrahidrofurano (0,3 ml), agua (0,2 ml) y metanol (0,2 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 N (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 40 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). La eliminación de los volátiles al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM 183,2 (M+1).

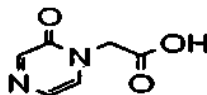
15 PRODUCTOS INTERMEDIOS 39 Y 40Preparación de ácido 2-[6-oxopiridazin-1(6H)-il]-propanoico y ácido 2-(piridazin-3-iloxi)-propanoico (i-39 y i-40)

i-39



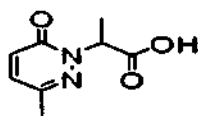
i-40

20 A 3(2H)-piridazinona (1,19 g, 12,3 mmol) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 N (4,9 ml) seguido de ácido (2S)-2-bromopropanoico (1,1 ml, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió ácido clorhídrico 2 M (6,2 ml), y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 40 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). El producto de O-alkilación ácido 2-(piridazin-3-iloxi)-propanoico se eluyó rápidamente. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar los dos compuestos del título, ambos en forma de un sólido de color amarillo pálido. Ácido 2-[6-oxopiridazin-1(6H)-il]-propanoico (i-39): RMN de ^1H (D_2O): δ 8,07 (dd, $J = 4,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,3, 3,9$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 9,4, 1,6$ Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Ácido 2-(piridazin-3-iloxi)-propanoico (i-40): RMN de ^1H (D_2O): δ 9,01 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 9,1, 5,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,45 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

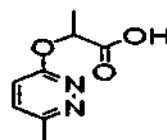
PRODUCTO INTERMEDIO 4130 Preparación de ácido [2-oxopirazin-1(2H)-il]acético (i-41)

35 A pirazin-2(1H)-ona (0,333 g, 3,47 mmol) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 N (2,1 ml) seguido de ácido cloroacético (0,524 g, 5,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, ácido clorhídrico 2 N (3,5 ml) se le añadió y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 40 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante una noche para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM 155,2 (M+1).

PRODUCTOS INTERMEDIOS 42 Y 4340 Preparación de ácido 2-[3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]-propanoico y ácido 2-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-propanoico (i-42 y i-43)



i-42

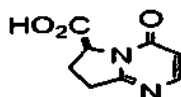


i-43

5 A 6-metilpiridazin-3(2H)-ona (0,510 g, 4,63 mmol) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 N (1,85 ml) seguido de ácido 2-bromopropanoico (0,709 g, 4,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió ácido clorhídrico 2 M (5,0 ml), y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 8 a un 20 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). El producto de O-
 10 alquilación se eluyó rápidamente. Las fracciones puras se recogieron y se liofilizaron durante una noche para proporcionar los dos compuestos del título. CL-EM 183,2 (M+1). ácido 2-[3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]-propanoico (i-42): RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,30 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Ácido 2-[(6-metilpiridazin-3-il)oxi]-propanoico (i-43): RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,00 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

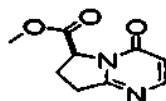
PRODUCTO INTERMEDIO 44

Preparación de ácido [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-]pirimidina-6-carboxílico (i-44)



15

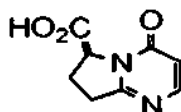
Etapa A: [6(S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-]pirimidina-6-carboxilato de metilo



20

(2S)-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (4,19 g, 26,6 mmol) y 3-azatriciclo[4,2,1,0,^{2,5}]non-7-en-4-ona (2,4 g, 17,8 mmol) se calentó a 110 °C durante una noche. La purificación usando un sistema Biotage Horizon® (de un 0 a un 100 % de acetato de etilo/mezcla de hexanos) dio el compuesto del título [6(S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2- α]pirimidina-6-carboxilato de metilo y el producto intermedio (7S)-9-oxo-3,8-diazatetraciclo[9,2,1,0^{2,10},0^{4,8}]tetradeca-3,12-dieno-7-carboxilato de metilo. El producto intermedio se calentó a 150° C durante 45 min para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional. CL-EM 195,2 (M+1).

Etapa B: ácido [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-]pirimidina-6-carboxílico

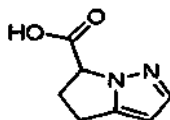


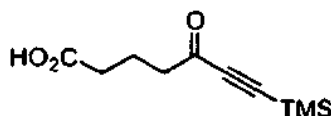
25

[6(S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2- α]pirimidina-6-carboxilato de metilo (9,95 g, 51,2 mmol) en tetrahydrofurano (60 ml), metanol (40 ml) y una disolución de hidróxido de litio (3,32 g, 77 mmol) en agua (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añadió ácido clorhídrico 2 N (38,5 ml) para neutralizar la mezcla de reacción que se purificó a continuación directamente por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 40 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). El producto de O-
 30 alquilación se eluyó rápidamente. Las fracciones puras se recogieron y se liofilizaron durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,11 (m, 1H). CL-EM 181,2 (M+1).

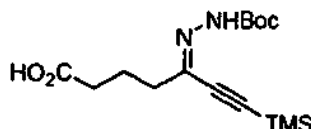
35 PRODUCTO INTERMEDIO 45

Ácido 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-6-carboxílico (i-45)

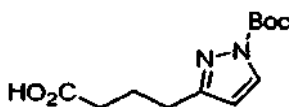


Etapa A: ácido 7-(trimetilsilil)-5-oxohept-6-inoico

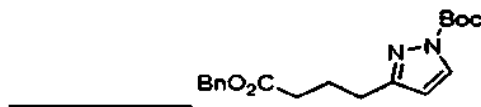
Este producto intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento que se encuentra en el documento: Nayyar, N. K.; Hutchison, D. R.; Martinelli, M. J. J. *Org. Chem.* 1997, 62, 982.

5 Etapa B: ácido (5Z)-5-[(terc-butoxicarbonil)hidrazono]-7-(trimetilsilil)hept-6-inoico

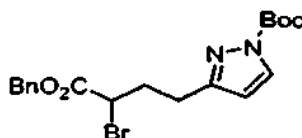
10 A una disolución agitada de 54,0 g (254 mmol) de ácido 7-(trimetilsilil)-5-oxohept-6-inoico a partir de la etapa A anterior en 750 ml de IPA en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 33,6 g (254 mmol) de carbazato de terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, a continuación se evaporó al vacío para retirar todos los componentes volátiles. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo, la cual se usó sin purificación adicional (77 g, 93 %). CL-EM: m/z (ES) 327 (MH)⁺.

Etapa C: ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]butanoico

15 A una disolución agitada de 77,0 g, (236 mmol) de ácido (5Z)-5-[(terc-butoxicarbonil)hidrazono]-7-(trimetilsilil)hept-6-inoico a partir de la etapa B anterior en 500 ml de THF se le añadió 350 ml (350 mmol) de una disolución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se diluyó con 1 l de una disolución acuosa de ácido acético al 5 % y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 350 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 3 % de ácido acético y un 35 % de acetato de etilo en mezcla de hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (60 g, rendimiento cuantitativo). CL-EM: m/z (ES) 255 (MH)⁺.

Etapa D: 3-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

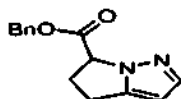
25 A una disolución agitada de 60,0 g (236 mmol) de ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]butanoico a partir de la etapa C anterior en 400 ml de DMF se le añadió 48,9 g (354 mmol) de carbonato potásico seguido de la adición gota a gota de 40,0 ml (300 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla resultante se agitó durante 24 h, se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (55,6 g, 68,4 %). CL-EM: m/z (ES) 345 (MH)⁺.

Etapa E: 3-[4-(benciloxi)-3-bromo-4-oxobutil]-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

35 A una disolución agitada de 27,5 g (80,0 mmol) de 3-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo a partir de la etapa D anterior en 250 ml de THF anhidro a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió

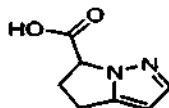
88 ml (88 mmol) de una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF anhidro. La disolución de color amarillo oscuro resultante se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se le añadió 12 ml (96 mmol) de clorotrimetilsilano gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 25 min, tiempo durante el que la reacción se hizo de un color amarillo claro. A continuación, se le añadió 16 g (88 mmol) de N-bromosuccinimida sólida en una porción y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido de un calentamiento gradual a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a lo largo de 1 h. La reacción se interrumpió con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo. El producto en bruto parece ser una mezcla 1:1 de los materiales de partida y del producto deseado mediante RMN y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. CL-EM: m/z (ES) 424 (MH)⁺.

Etapa F: 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-6-carboxilato de bencilo



A una disolución agitada de 16,9 g (40,0 mmol) de 3-[4-(benciloxi)-3-bromo-4-oxobutil]-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo a partir de la etapa E anterior en 50 ml de diclorometano, se le añadió 50 ml de TFA. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, a continuación todos los componentes volátiles se evaporaron al vacío. El residuo se diluyó a continuación con 50 ml de tolueno y se evaporó de nuevo al vacío para retirar todo el TFA residual. El material en bruto se disolvió a continuación en 125 ml de acetona anhidra y 14,0 g (100 mmol) de carbonato potásico sólido se le añadió lentamente a lo largo de 15 min seguido de 1,2 g (8,0 mmol) de yoduro de sodio. La mezcla resultante se calentó a continuación a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se diluyó con 100 ml de una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo a continuación con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 10 a un 80 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente, 6,2 g (rendimiento de un 64 %). CL-EM: m/z (ES) 243 (MH)⁺.

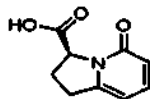
Etapa G: ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-6-carboxílico



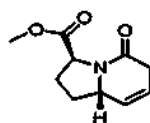
Un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno se cargó con 0,600 mg (0,560 mmol) de un 10 de porcentaje en peso de paladio sobre carbono activado y se humedeció con 10 ml de etanol. A continuación, se le añadió una disolución de 6,0 g (0,025 mol) de 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-6-carboxilato de bencilo a partir de la etapa F anterior en 40 ml de etanol y la mezcla se colocó en una 1 atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó durante 3 h, a continuación se filtró a través de una capa de Celite®. La almohadilla se lavó con 20 ml de etanol y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,7 g, rendimiento cuantitativo). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,90 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,87 (dd, *J* = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 2,94–2,82 (m, 3H), 2,58–2,52 (m, 1H). CL-EM: m/z (ES) 153 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 46

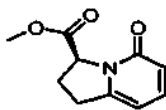
Ácido (3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-3-carboxílico (i-46)



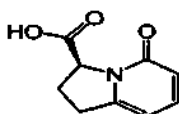
40 Etapa A: éster metílico del ácido (3S, 9S)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizina-3-carboxílico



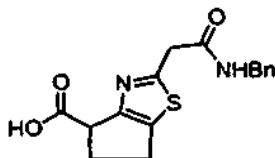
Este producto intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos que se encuentran en el documento: Hanessian, S.; Sailes, H.; Munro, A.; Therrien, E. J. Org. Chem. 2003, 68, 7219 y Vaswani, R. G.; Chamberlin, R. J. Org. Chem. 2008, 73, 1661.

Etapa B: (3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-3-carboxilato de metilo

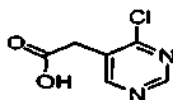
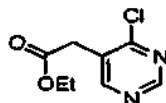
5 A una disolución agitada de 0,850 g (4,06 mmol) de éster metílico del ácido (3S, 9S)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizina-3-carboxílico a partir de la etapa A anterior en 50 ml de diclorometano, se le añadió 6,30 g (72,5 mmol) de óxido de manganeso (IV), y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a reflujo. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite®, y el sólido se lavó a continuación con 100 ml de diclorometano. El filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 10 a un 50 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente (0,47 g, 55 % rendimiento). CL-EM: m/z (ES) 194 (MH)⁺.

10 Etapa C: ácido (3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-3-carboxílico

15 A una disolución agitada de 0,200 mg (1,00 mmol) de (3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-3-carboxilato de metilo a partir de la etapa B anterior en 3 ml de THF se le añadió 1,5 ml (1,5 mmol) de una disolución acuosa de LiOH 1,0 M. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se extinguió a continuación con 2,0 ml (2,0 mmol) de una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1,0 M. Todos los componentes volátiles se evaporaron al vacío y la fase acuosa se extrajo con una mezcla de un 30 % de IPA en cloroformo (3 x 5 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,17 g, 92 %). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,53 (dd, J = 8,9, 7,1 Hz, 1H), 6,38–6,35 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 3,23–3,12 (m, 2H), 2,62–2,53 (m, 1H), 2,35–2,30 (m, 1H). CL-EM: m/z (ES) 180 (MH)⁺.

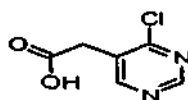
PRODUCTO INTERMEDIO 47Ácido 2-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-4-carboxílico (i-47)

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se usó para i-7 excepto en que se usó 3-amino-N-bencil-3-tioxopanamida en lugar de tioacetamida. CL-EM: m/z (E/S) 317 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 48Ácido 4-cloro-5-pirimidinil-acético (i-48)Etapa A: (4-cloro-5-pirimidinil)-acetato de etilo

30 Este material se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del documento de Zymalkowski y Reimann y col. Archiv. Der. Farmazie 1966, 299, 362.

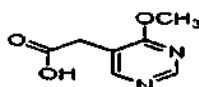
Etapa B: ácido 4-cloro-5-pirimidinil-acético



5 A una disolución de 0,6 g (3 mmol) de (4-cloro-5-pirimidinil)-acetato de etilo a partir de la etapa A anterior en 0,5 ml de agua y 1,5 ml de etanol se le añadió 215 mg (5,11 mmol) de hidróxido de litio hidratado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se concentró al vacío para retirar todos los componentes volátiles. El residuo se diluyó con 7 ml de una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 2,0 M y a continuación se concentró al vacío para retirar todos los componentes volátiles para producir el compuesto del título (0,43 g, 83 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,88 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 3:96 (s, 2H). CL-EM: m/z (E/S) 173 (MH) $^+$.

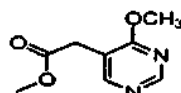
PRODUCTO INTERMEDIO 49

Ácido 4-metoxi-5-pirimidinil-acético (i-49)



10

Etapa A: (4-metoxi-5-pirimidinil)-acetato de metilo

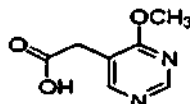


15

20

A una disolución de 0,250 g (1,25 mmol) de (4-cloro-5-pirimidinil)-acetato de etilo (véase i-48, Etapa A) en 10 ml de metanol absoluto se disolvió 0,060 g (2,50 mmol) de sodio metálico. La disolución resultante se calentó en unas condiciones de microondas a 120 °C durante 10 min. Todos los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente (0,21 g, 93 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (s, 2H). CL-EM: m/z (E/S) 183 (MH) $^+$.

Etapa B: ácido 4-metoxi-5-pirimidinil-acético



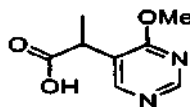
25

30

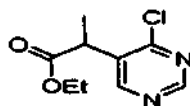
A una disolución agitada de 0,21 g (1,14 mmol) de (4-metoxi-5-pirimidinil)-acetato de metilo a partir de la etapa A anterior en 0,5 ml de agua y 1,5 ml de etanol se le añadió 81 mg (1,9 mmol) de hidróxido de litio hidratado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se concentró al vacío para retirar todos los componentes volátiles. El residuo se diluyó con 3 ml de una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 2,0 M y a continuación se concentró al vacío para retirar todos los componentes volátiles para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (191 mg, 90 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,57 (s, 2H). CL-EM: m/z (E/S) 169 (MH) $^+$.

PRODUCTO INTERMEDIO 50

Ácido 2-(4-metoxipirimidin-5-il)-propanoico (i-50)



Etapa A: 2-(4-cloropirimidin-5-il)-propanoato de etilo

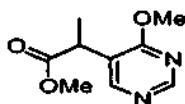


35

A una disolución agitada y enfriada (-78 °C) de 5,8 g (29 mmol) de (4-cloro-5-pirimidinil)-acetato de etilo (véase i-48, Etapa A) en 75 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 15,2 ml (30,4 mmol) de una

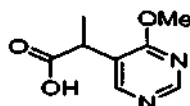
disolución 2,0 M de diisopropilamida de litio en THF anhidro. La mezcla resultante se agitó durante 15 min, a continuación se le añadió 2,26 ml (36,1 mmol) de yodometano durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se dejó que se calentara a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a lo largo de 45 min, a continuación se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. La mezcla de reacción se extinguió a continuación con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con 50 ml de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 20 % de acetato de etilo en mezcla de hexanos, para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 31 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,88 (s 1H), 8,74 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1,29 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H). CL-EM: m/z (E/S) 215 (MH) $^+$.

Etapa B: 2-(4-metoxipirimidin-5-il)-propanoato de metilo



A una disolución de 0,250 g (1,17 mmol) de 2-(4-cloropirimidin-5-il)-propanoato de etilo a partir de la etapa A anterior en 5 ml de metanol absoluto se disolvió 0,054 g (2,34 mmol) de sodio metálico. La disolución resultante se calentó en unas condiciones de microondas a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 min. Todos los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente (0,21 g, 93 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,65 (s 1H), 8,36 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,9 (c, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H). CL-EM: m/z (E/S) 197 (MH) $^+$.

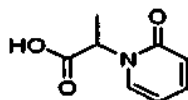
Etapa C: ácido 2-(4-metoxipirimidin-5-il)-propanoico



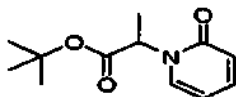
A una disolución agitada de 0,21 g (1,06 mmol) de 2-(4-metoxipirimidin-5-il)-propanoato de metilo a partir de la etapa B anterior en 0,5 ml de agua y 1,5 ml de etanol se le añadió 81 mg (1,9 mmol) de hidróxido de litio hidratado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se concentró al vacío para retirar todos los componentes volátiles. El residuo se diluyó con 3 ml de una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 2,0 N y a continuación se concentró al vacío para retirar todos los componentes volátiles para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (70 mg, 36 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,67 (s 1H), 8,4 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,9 (c, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1,58 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H). CL-EM: m/z (E/S) 183 (MH) $^+$.

PRODUCTO INTERMEDIO 51

Ácido 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-propanoico (i-51)

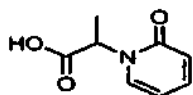


Etapa A: 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-propanoato de terc-butilo



A una disolución agitada de 9,5 g (0,10 mol) de 2-hidroxipiridina en 250 ml de DMF se le añadió 16,6 g (0,120 mol) de carbonato potásico seguido de 25,0 g (0,120 mol) de éster terc-butílico del ácido 2-bromopropiónico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h, a continuación se diluyó con 1 l de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 25 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente, 16 g (72 %). CL-EM: m/z (ES) 224 (MH) $^+$.

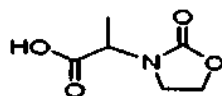
Etapa B: ácido 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-propanoico



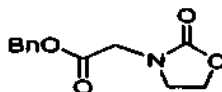
5 A una suspensión agitada de 16,6 g (74,4 mmol) de 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-propanoato de terc-butilo a partir de la etapa A anterior en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 150 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano. La disolución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,4 g, rendimiento cuantitativo). CL-EM: m/z (ES) 168 (MH)⁺

PRODUCTO INTERMEDIO 52

Ácido 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-propanoico (i-52)

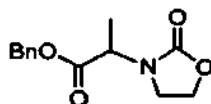


10 Etapa A: (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-acetato de bencilo



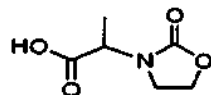
15 A una disolución agitada de 1,0 g (6,9 mmol) de ácido (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acético en 10 ml de DMF anhidra, se le añadió 1,0 g (7,6 mmol) de carbonato potásico seguido de 1,0 ml (8,3 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se extinguió a continuación con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 50 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco 0,50 g (31 %). CL-EM: m/z (ES) 236 (MH)⁺.

Etapa B: 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-propanoato de bencilo



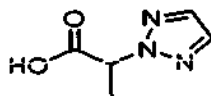
20 A una disolución agitada de 0,50 g (2,1 mmol) de (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-acetato de bencilo a partir de la etapa A anterior en 15 ml de THF anhidro a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1,2 ml (2,4 mmol) de una disolución 2,0 M de diisopropilamida de litio en THF anhidro. La disolución de color amarillo resultante se agitó durante 15 min a -78 °C y a continuación se le añadió 0,0360 g (2,55 mmol) de yodometano. La mezcla resultante se agitó durante 2 h con un calentamiento gradual a temperatura ambiente, se extinguió a continuación con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente, 0,37 g (70 %). CL-EM: m/z (ES) 250 (MH)⁺.

Etapa C: ácido 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-propanoico

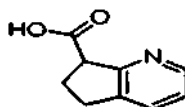


35 Un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno se cargó con 0,030 g (0,028 mmol) de un 10 de porcentaje en peso de paladio sobre carbono activado y se humedeció con 2 ml de etanol. A continuación, una disolución de 0,37 g (1,5 mmol) de 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-propanoato de bencilo a partir de la etapa B anterior en 10 ml de etanol se le añadió y la mezcla se colocó en 1 atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó durante 3 h, a continuación se filtró a través de una capa de Celite®. La almohadilla se lavó con 20 ml de etanol y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, rendimiento cuantitativo RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 4,60–4,30 (m, 3H), 3,80–3,60 (m, 2H), 1,45 (d, J = 3,5, 3H). CL-EM: m/z (ES) 160 (MH)⁺.

40

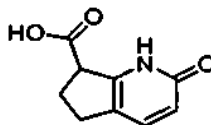
PRODUCTO INTERMEDIO 53Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-propanoico (i-53)

5 El producto intermedio 53 se preparó a partir de ácido 2H-1,2,3-triazol-2-il-acético usando un procedimiento análogo a aquel que se usó para preparar i-51, CL-EM: m/z (ES) 142,2 (MH)⁺. 142,2

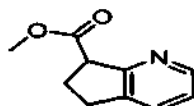
PRODUCTO INTERMEDIO 54Ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético (i-54)

10 A una disolución enfriada (0 °C) de 16 ml (25 mmol) de una disolución de n-butil-litio 1,6 M en hexano se le añadió 3,9 ml (25 mmol) de N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina seguido de una disolución de 3,0 ml (25 mmol) de 2,3-ciclopentenopiridina en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se burbujó gas dióxido de carbono anhidro a través de la mezcla de reacción durante 1 h. El precipitado sólido se filtró a continuación y el sólido en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 40 % de ácido trifluoroacético al 0,01 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,01 % en gradiente de agua) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,0 g, 50 %). CL-EM: m/z (ES) 164,1 (MH)⁺.

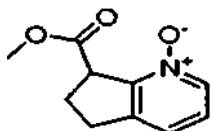
15

PRODUCTO INTERMEDIO 55Ácido 2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridina-7-carboxílico (i-55)

20 Etapa A: 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-carboxilato de metilo

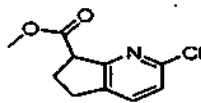


25 A una disolución de 1,0 g (6,1 mmol) de producto intermedio 54 en una mezcla de 10 ml de metanol y 10 ml de dietil éter a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 9,0 ml (18 mmol) de una disolución 2,0 M de (trimetilsilil)-diazometano en dietil éter. Después de agitar durante 5 min la reacción se interrumpió con 2 ml de ácido acético glacial. Todos los componentes volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 50 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (1,0 g, 92 %). CL-EM: m/z (ES) 177,1 (MH)⁺.

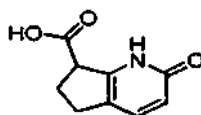
Etapa B: 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-carboxilato de metilo 1-óxido

30 A una disolución enfriada (0 °C) de 1,53 g (8,47 mmol) de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-carboxilato de metilo a partir de la etapa A anterior en 30 ml de diclorometano, se le añadió 1,61 g (9,31 mmol) de m-CPBA. La disolución se dejó en agitación durante 1 h y se extinguió a continuación con 50 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro que se usó sin purificación. CL-EM: m/z (E/S) 194,2 (MH)⁺.

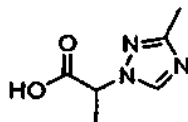
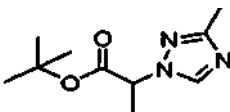
35

Etapa C: 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-carboxilato de metilo

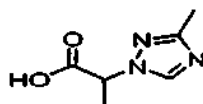
5 A una disolución enfriada (0 °C) de 0,21 ml (2,28 mmol) de oxocloruro de fósforo en 0,2 ml de DMF anhidra, se le añadió una disolución de 1,1 g (5,69 mmol) de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-carboxilato de metilo 1-óxido a partir de la etapa B anterior en 15 ml de cloroformo gota a gota a lo largo de 10 min. La disolución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió y se vertió en 30 ml de agua fría. La disolución acuosa se extrajo con diel éter (3 x 30 ml) seguido de una extracción única con 30 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo de color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 50 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,30 g, 25 %). CL-EM: m/z (E/S) 212,0 (MH)⁺.

Etapa D: ácido 2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridina-7-carboxílico

15 A 15 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, metanol, y una disolución acuosa de LiOH 1,0 N en una proporción 3:1:1 se le añadió 0,242 g (1,14 mmol) de 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-carboxilato de metilo a partir de la etapa C anterior. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se evaporó al vacío y el residuo de color pardo claro resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna YMC Pack Pro C18, 100 x 20 mm de D. I., de un 0 a un 60 % de ácido trifluoroacético al 0,01 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,01 % en gradiente de agua) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (184 mg, 90 %). CL-EM: m/z (E/S) 180,0 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 56Ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-propanoico (i-56)Etapa A: 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-propanoato de terc-butilo

25 A una disolución de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (7,3 g, 88 mmol) en DMF (75 ml) se le añadió K₂CO₃ (60,7 g, 439 mmol) y éster terc-butílico del ácido 2-bromopropiónico (14,6 ml, 88 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (x3) a continuación salmuera. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano (de un 20 a un 100 %) para dar 13 g de producto en bruto como una mezcla 3:1 de regioisómeros. La mezcla se purificó por Chiralcel OD con un gradiente de un 4 % a un 30 % de IPA/heptano. A continuación, los primeros dos picos se separaron con una columna Chiralcel OD isocráticamente eluyendo con un 4 % de IPA/heptano. El segundo pico se recogió como el único estereoisómero deseado (R o S) (éster terc-butílico del ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-propanoico) (3,5 g, 19 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1 H), 4,90 (c, J = 7 Hz, 1H), 2,35 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,40 (s, 9H). ESI-EM calculado para C₁₀H₁₇N₃O₂; masa exacta: 211,13; hallado 156,05 (-tBu).

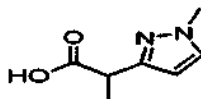
Etapa B: ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-propanoico

2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-propanoato de terc-butilo (1,0 g, 4,7 mmol) a partir de la etapa A se disolvió en

HCl 4 M en dioxano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar (R o S) 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-propanoato de terc-butilo en forma de la sal HCl (850 mg). ESI-EM calculado para $C_6H_9N_3O_2$; masa exacta: 155,07; hallado 156,05.

PRODUCTO INTERMEDIO 57

5 Ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propanoico (i-57)



Etapa A: propionato de bencilo

A una disolución de 17,0 g (233 mmol) de ácido propiónico en 600 ml de DMF anhidra, se le añadió 39,9 g (233 mmol) de bromuro de bencilo seguido de la adición en porciones de 76,0 g (233 mmol) de Cs_2CO_3 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la reacción se interrumpió con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, a continuación salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice lavando con hexanos, y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 20 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13,8 g, 35 %). RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,41 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 2,92 (s, 1H).

Etapa B: 2-(tributylestannil)-acrilato de bencilo

A una disolución de 6,42 g (40,1 mmol) de propionato de bencilo a partir de la etapa A anterior en 25 ml de THF anhidro, se le añadió 0,93 g (0,80 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) seguido de una disolución de 12,6 g (42,1 mmol) de hidruro de tributilestano en 25 ml de THF anhidro a lo largo de 15 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se filtró a través de una capa de Celite® que se lavó a continuación con hexanos. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 15 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13 g, 73 %). RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,39 (m, 5H), 6,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,47 (m, 6H), 1,30 (m, 6H), 0,96 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 9H).

Etapa C: 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilato de bencilo

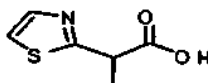
A una disolución de 0,30 g (1,4 mmol) de 3-yodo-1-metil-1H-pirazol en 3 ml de THF anhidro, se le añadió una disolución de 0,82 g (1,8 mmol) de 2-(tributylestannil)-acrilato de bencilo a partir de la etapa B anterior en 1 ml de THF anhidro, 0,18 g (0,15 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y 0,14 g (1,4 mmol) de cloruro de cobre (I). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 12 h, se enfrió y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de una mezcla 1:1 de hexano y EtOAc, a continuación se filtró a través de una capa de Celite®. La almohadilla se lavó con 15 ml de una mezcla 1:1 de hexano y EtOAc y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 80 % de EtOAc en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,23 g, 66 %). CL-EM: m/z (ES) 265 (M+Na)⁺.

Etapa D: ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propanoico

A 0,10 mg (0,093 mmol) de paladio al 10 % sobre carbono se le añadió una disolución de (0,23 g, 0,93 mmol) de 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilato de bencilo que se preparó en la etapa C anterior en 6 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante una noche. El residuo se filtró a través de una capa de Celite® y la almohadilla se lavó con metanol frío. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título como una goma de color blanco apagado (0,11 g, 76 %). CL-EM: m/z (ES) 155 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 58

45 Ácido 2-(1,3-tiazol-2-il)-propanoico (i-58)



Etapa A: 2-(1,3-tiazol-2-il)-propanoato de etilo

Se preparó 2-(1,3-tiazol-2-il)-propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento que se resume en el

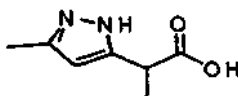
documento: Dondoni, A.; Dall'Occo, T.; Giancarlo, F.; Fogagnolo, M.; Medici, A. Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3633 a 3636.

Etapa B: ácido 2-(1,3-tiazol-2-il)-propanoico

5 A una disolución de 0,26 g (1,5 mmol) de 2-(1,3-tiazol-2-il)-propanoato de etilo a partir de la etapa A anterior en 15 ml de metanol, se le añadió 3,0 ml (15 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5,0 M. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para retirar el metanol y la fase acuosa se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 2 N hasta que se consiguió un pH de 4. La disolución acuosa se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 25 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco
10 (0,17 g, 71 %). CL-EM: m/z (ES) 158 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 59

Ácido 2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-propanoico (i-59)



15 Etapa A: 2-metil-3,5-dioxohexanoato de etilo

2-metil-3,5-dioxohexanoato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento que se resume en el documento: Solladie, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. Eur. J. Org. Chem., 1999, 2309-2314.

Etapa B: 2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-propanoato de etilo

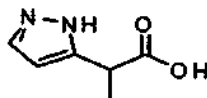
20 A una disolución de 18,6 g (100 mmol) de 2-metil-3,5-dioxohexanoato de etilo a partir de la etapa A anterior en 200 ml de THF y 50 ml de agua, se le añadió 3,45 ml (110 mmol) de hidrazina anhidra. La mezcla de reacción de dos fases se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo de color amarillo bruto se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y agua y se enjuagó a través de una almohadilla de gel de sílice de 50 g. El filtrado a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 100 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,89 g, 10 %). RMN de
25 ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,26 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,81 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CL-EM: m/z (ES) 183 (MH)⁺.

Etapa C: ácido 2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-propanoico

30 A una disolución de 1,24 g (6,8 mmol) de 2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-propanoato de etilo a partir de la etapa B anterior en 20 ml de metanol y 5 ml de agua, se le añadió 1,5 ml (7,5 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5,0 M. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y a continuación se evaporó al vacío para retirar el metanol. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml), a continuación se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 2 N hasta que se consiguió un pH de 4. La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron
35 y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (0,80 g, 76 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 10,23 (s a, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,87 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM: m/z (ES) 155 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 60

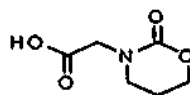
Ácido 2-(1H-pirazol-5-il)-propanoico (i-60)



40 El producto intermedio 60 se preparó a partir de formiato de etilo y 2-metil-3-oxobutanoato de etilo comercialmente disponibles usando un procedimiento análogo a aquel que se usó para preparar el producto intermedio 59. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,50 (s, 1H), 7,13 (s a, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,95 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM: m/z (ES) 141 (MH)⁺.

45 PRODUCTO INTERMEDIO 61

Ácido (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)acético (i-61)



Etapa A: 1,3-oxazinan-2-ona

5 A una disolución de 4,75 g (29,3 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 260 ml de diclorometano anhidro, se le añadió 4,6 ml (27 mmol) de DIEA seguido de 2,00 g (27 mmol) de 3-aminopropan-1-ol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se extinguió a continuación con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio. Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en acetato de etilo de un 5 a un 15 % para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente (0,20 g, 7,6 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,12 (s a, 1H), 4,29 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,36 (td, J = 6,2, 2,3 Hz, 2H), 2,00–1,95 (m, 2H).

Etapa B: (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-acetato de metilo

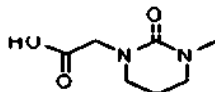
15 Una disolución de 0,20 g (2,0 mmol) de 1,3-oxazinan-2-ona a partir de la etapa A anterior en 2 ml de DMF anhidra, se le añadió a un matraz de fondo redondo de 10 ml que contiene 0,13 g (3,2 mmol) de una suspensión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min, se le añadió 0,37 g (2,4 mmol) de bromoacetato de metilo en una porción y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se extinguió a continuación con 5 ml de una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se diluyó a continuación con 20 ml de agua. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 3 ml) y salmuera (1 x 3 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla al 5 % de metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,068 g, 20 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,08–2,04 (m, 2H). CL-EM: m/z (ES) 174 (MH)⁺.

Etapa C: ácido (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)acético

25 A una disolución de 0,068 g (0,39 mmol) de (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-acetato de metilo a partir de la etapa B anterior en 6 ml de THF y 2 ml de agua y 2 ml de metanol, se le añadió 0,60 ml (1,2 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se evaporó al vacío para retirar el metanol y THF. La fase acuosa se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 2 N hasta que se consiguió un pH de 2 y se extrajo a continuación con una mezcla de un 30 % de alcohol isopropílico en cloroformo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,06 g, 99 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 4,32 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,10–2,05 (m, 2H). CL-EM: m/z (ES) 160 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 62

35 Ácido (3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)acético (i-62)



Etapa A: 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona

40 A una disolución de 10,1 g (62,4 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 113 ml de diclorometano anhidro, se le añadió 10,0 ml (56,7 mmol) de DIEA seguido de 5,00 g (56,7 mmol) de N-metilpropano-1,3-diamina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se extinguió a continuación con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio. Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en acetato de etilo de un 5 a un 15 % para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente (0,700 g, 10,0 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,69 (s a, 1H), 3,30–3,27 (m, 2H), 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,96–1,92 (m, 2H).

Etapa B: (3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-acetato de terc-butilo

50 Una disolución de 0,30 g (2,6 mmol) de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona a partir de la etapa A anterior en 5 ml de DMF anhidra, se le añadió a un matraz de fondo redondo de 10 ml que contiene 0,16 g (4,2 mmol) de una suspensión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante

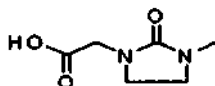
10 min, se le añadió 0,62 g (3,2 mmol) de bromoacetato de terc-butilo en una porción y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se extinguió a continuación con 5 ml de una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se diluyó a continuación con 20 ml de agua. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 3 ml) y salmuera (1 x 3 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en acetato de etilo de un 0 a un 5 % para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,090 g, 15 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,88 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,20 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,94–1,89 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). CL-EM: m/z (ES) 229 (MH) $^+$.

10 Etapa C: ácido (3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)acético

A una disolución de 0,090 g (0,39 mmol) de (3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-acetato de terc-butilo a partir de la etapa B anterior en 4 ml de diclorometano anhidro, se le añadió 1 ml de TFA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título como una goma de color blanco apagado (0,68 g, 99 %). CL-EM: m/z (ES) 173 (MH) $^+$.

15 PRODUCTO INTERMEDIO 63

Ácido (3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)acético (i-63)

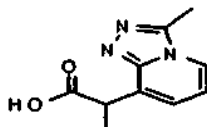


Se preparó ácido (3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)acético a partir de N-metiletano-1,2-diamina comercialmente disponible usando un procedimiento análogo a aquel que se usó para preparar el producto intermedio 62. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s a, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,48–3,42 (m, 2H), 3,39–3,59 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), CL-EM: m/z (ES) 159 (MH) $^+$.

20

PRODUCTO INTERMEDIO 64

Ácido 2-(3-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-propanoico (i-64)



25 Etapa A: N-(3-bromopiridin-2-il)-acetohidrazida

A una disolución de 0,800 g (3,38 mmol) de 2,3-dibromopiridina en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro, se le añadió 0,325 g (10,1 mmol) de hidrazina anhidra y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo en bruto se disolvió en diclorometano anhidro y se enfrió a -78° C en un baño de hielo seco y acetona en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se le añadió 1,0 ml (6,8 mmol) de trietilamina seguido de 0,210 g (2,72 mmol) de cloruro de acetilo. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación todos los componentes volátiles se retiraron al vacío. El residuo se suspendió en 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 23 %). CL-EM: m/z (ES) 230, 232 (MH) $^+$ y 188, 190 (MH-COCH $_3$) $^+$.

30

35

Etapa B: 8-bromo-3-metil[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina

A una disolución de 0,17 g (0,74 mmol) de N'-(3-bromopiridin-2-il)-acetohidrazida a partir de la etapa A anterior en 40 ml de tolueno anhidro, se le añadió 3 ml de ácido acético glacial y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 h empleando un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 84 %) CL-EM: m/z (ES) 212, 214 (MH) $^+$.

40

Etapa C: 2-(3-metil[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-acrilato de bencilo

A una disolución de 0,13 g (0,61 mmol) de 8-bromo-3-metil[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina a partir de la etapa B anterior en 4 ml de THF anhidro, se le añadió una disolución de 0,36 g (0,80 mmol) de 2-(tributilestannil)-acrilato de bencilo (véase el producto intermedio 62, Etapa B) en 1 ml de THF anhidro, 0,11 g (0,09 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y 0,067 g (0,67 mmol) de cloruro de cobre (I). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h, se enfrió y se filtró a través de una capa de Celite®. La almohadilla se lavó con 15 ml de

45

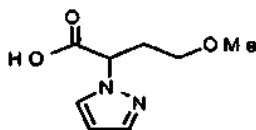
diclorometano y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en acetato de etilo de un 0 a un 6 % para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 73 %). CL-EM: m/z (ES) 294 (MH)⁺.

Etapa D: ácido 2-(3-metil[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-propanoico

- 5 A 0,040 g (0,038 mmol) de paladio al 10 % sobre carbono se le añadió una disolución de (0,080 g, 0,27 mmol) de 2-(3-metil[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-acrilato de bencilo que se preparó en la etapa C anterior en 4 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 6 h. El residuo se filtró a través de una capa de Celite® y la almohadilla se lavó con metanol frío. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,043 g, 77 %). CL-EM: m/z (ES) 206 (MH)⁺.

10 PRODUCTO INTERMEDIO 65

Ácido 4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-il)-butanoico (i-65)



Etapa A: 4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-il)-butanoato de metilo

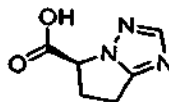
- 15 A una disolución agitada y enfriada (-78 °C) de 1,32 g (10,0 mmol) de 4-metoxibutanoato de metilo en 15 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 10,5 ml (10,5 mmol) de una disolución 1,0 M de LiHMDS en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, a continuación se le añadió 1,09 g (10 mmol) de clorotrimetilsilano. Después de agitar durante 20 min, se le añadió 1,78 g (10,0 mmol) de N-bromosuccinimida sólida y la mezcla se agitó durante 2 h a -78 °C, a continuación se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 40 min. La reacción se interrumpió con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y a continuación la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo en bruto se disolvió en 15 ml de DMF y se le añadieron 5,5 g (40 mmol) de carbonato potásico seguido de 3,4 g (50 mmol) de 1H-pirazol. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 40 min, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 75 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 75 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua) para producir el compuesto del título (0,26 g, 13 %). CL-EM: m/z (ES) 199 (MH)⁺.
- 20
- 25

Etapa B: ácido 4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-il)-butanoico

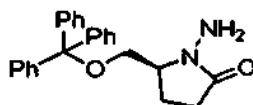
- 30 A una disolución agitada de 0,045 g (0,23 mmol) de 4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-il)-butanoato de metilo a partir de la etapa A anterior en 2 ml de metanol, se le añadió una disolución de 0,032 g (0,57 mmol) de hidróxido potásico en 0,5 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, a continuación se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 2 N hasta que se consiguió un pH de 4. La mezcla se evaporó para retirar todos los componentes volátiles se extrajo a continuación con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,040 g, 95 %). CL-EM: m/z (ES) 185 (MH)⁺.
- 35

PRODUCTO INTERMEDIO 66

Ácido (5S)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]-triazol-5-carboxílico (i-66)



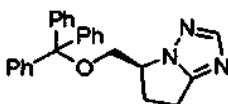
- 40 Etapa A: (5S)-1-amino-5-[(tritoloxi)metil]pirrolidin-2-ona



A una disolución enfriada (0 °C) de 0,550 g (1,54 mmol) de (S)-tritolhidroximetilpirrolidinona en 10 ml de 1,2-dimetoxietano en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 0,123 g (3,08 mmol) de una suspensión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral. Después de agitar durante 30 min, se le añadió una disolución de 0,828 g

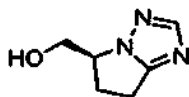
(3,85 mmol) de 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenzeno en 5 ml de dietil éter en partes pequeñas durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se filtró. El residuo concentrado se lavó con dietil éter y el filtrado se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica a continuación se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. El sólido estaba contaminado con aceite mineral a partir del hidruro de sodio y pesó 0,6 g (rendimiento cuantitativo). CL-EM: m/z (ES) 395 (M+Na)⁺.

Etapa B: (5S)-5-[(tritoloxi)metil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]-triazol



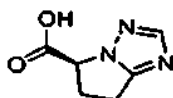
A una disolución agitada de 0,540 g (1,45 mmol) de (5S)-1-amino-5-[(tritoloxi)metil]pirrolidin-2-ona a partir de la etapa A anterior en 5 ml de DMF anhidra, se le añadió 0,327 g (7,25 mmol) de formamida seguido de 0,050 g (0,36 mmol) de cloruro de cinc (II). La mezcla resultante se calentó a 160 °C durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 25 ml de acetato de etilo. La disolución se lavó secuencialmente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y a continuación salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró a continuación, se evaporó hasta sequedad al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 100 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 49 %). CL-EM: m/z (ES) 382 (MH)⁺.

Etapa C: (5S)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]-triazol-5-ilmetanol



El producto a partir de la etapa B anterior, 0,27 g (0,71 mmol) de (5S)-5-[(tritoloxi)metil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]-triazol, se disolvió en 35 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se extinguió con 20 ml de metanol, a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 90 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua) para producir el compuesto del título (0,050 g, 50 %). CL-EM: m/z (ES) 140 (MH)⁺.

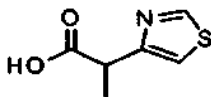
Etapa D: ácido (5S)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]-triazol-5-carboxílico



A una disolución agitada de 0,025 g (0,18 mmol) de (5S)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-b][1,2,4]-triazol-5-ilmetanol a partir de la etapa C anterior en 1 ml de un tampón acuoso de fosfato de un pH de 6,7 y 1 ml de acetonitrilo se le añadió 0,0020 g (0,013 mmol) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, 0,033 g (0,36 mmol) de clorito de sodio (33 mg, 0,36 mmol) y 0,0044 ml (0,0036 mmol) de hipoclorito de sodio. La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 72 h, a continuación se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en 1 ml (4 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano anhidro y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 70 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua) para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. El producto se disolvió a continuación en 1 ml (4 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal de cloruro de hidrógeno. CL-EM: m/z (ES) 154 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 67

Ácido 2-(1,3-tiazol-4-il)-propanoico (j-67)



Etapa A: 2-(1,3-tiazol-4-il)-propanoato de etilo

A una disolución enfriada (0 °C) de 43,3 g (300 mmol) de 2-metilacetoacetato de etilo en 270 ml de cloroformo se le

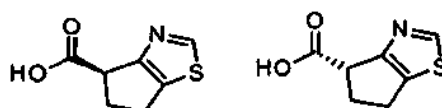
añadió una disolución de 15,5 ml (300 mmol) de bromo en 30 ml de cloroformo gota a gota durante 30 min. Después de completar la adición, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción durante 70 min, a continuación la disolución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar 66,0 g (99,0 %) de un aceite de color naranja pálido. A una mezcla enfriada (0 °C) de 40,0 g (180 mmol) de este producto intermedio y 10,7 ml (269 mmol) de formamida en 400 ml de 1,4-dioxano anhidro, se le añadió 15,0 g (67,2 mmol) de pentasulfuro de fósforo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h, a continuación se calentó a 93 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente durante una noche, todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se basificó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por una MPLC (Biotage Horizon 2x FLASH 65i), eluyente: un 100 % de hexanos (450 ml), a continuación un gradiente que se elevó de un 100 % de hexanos a un 25 % de EtOAc en hexanos (2.400 ml), a continuación a un 25 % de EtOAc en hexanos (1.200 ml) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (20,0 g, 60,0 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (t, J = 7,1, 3H), 1,58 (d, J = 7,3, 3H), 4,05 (c, J = 7,3, 1H), 4,17 (m, 2H), 7,18 (d, J = 1,3, 1H), 8,76 (d, J = 1,6, 1H).

Etapa B: ácido 2-(1,3-tiazol-4-il)-propanoico

Una disolución de 5,0 g (27 mmol) de 2-(1,3-tiazol-4-il)-propanoato de etilo a partir de la etapa A anterior en 25 ml de metanol, se le añadió gota a gota a una mezcla de 6,6 ml (33 mmol) de una disolución acuosa de NaOH 5 N, agua (16 ml) y metanol (30 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 h. El metanol se retiró por evaporación y el pH de la fase acuosa restante se ajustó a ~2,5 con una disolución concentrada de cloruro de hidrógeno. La mezcla se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se trataron con carbón activo durante una noche. La mezcla se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino 4,0 g (95 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,63 (d, J = 7,3, 3H), 4,11 (c, J = 7,3), 7,25 (d, J = 1,8, 1H), 8,88 (d, J = 1,8, 1H), 10,25 (s a, 1H).

PRODUCTOS INTERMEDIOS 68 Y 69

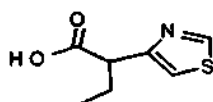
Ácido (4R)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico (i-68) y ácido (4S)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico (i-69)



Los productos intermedios 68 y 69 se prepararon a partir de 2-oxociclopentano carboxilato de etilo usando un procedimiento análogo a aquel que se usó para preparar el producto intermedio 47. Los dos enantiómeros se separaron por CFS CO₂ S usando una columna AD-H, 10 % de MeOH / 90 % de CO₂, 2,1 ml/min 10.000 kPa (100 bar) 40 °C. El primer enantiómero de elución, ácido (4S)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico, se designó como producto intermedio 68 (i-68) y el segundo enantiómero de elución, ácido (4R)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico, se designó como producto intermedio 69 (i-69). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,59-2,68 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 70

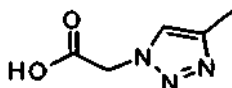
Ácido 2-(1,3-tiazol-4-il)-butanoico (i-70)



Se preparó ácido 2-(1,3-tiazol-4-il)-butanoico a partir de ácido 1,3-tiazol-4-il-acético y yoduro de etilo comercialmente disponibles usando un procedimiento análogo a aquel que se usó para preparar el producto intermedio 26. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, J = 7,3, 3H), 1,25 (t, J = 7,3, 3H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,88 (t, J = 7,6, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 7,22 (d, J = 1,8, 1H), 8,77 (d, J = 1,8, 1H).

PRODUCTO INTERMEDIO 71

Ácido 4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il-acético (i-71)



Etapa A: [4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-acetato de etilo

5 A una disolución de 2,0 g (18 mmol) de 1-(trimetilsilil)-1-proína en tolueno (20 ml) se le añadió 2,3 g (18 mmol) de azido-acetato de etilo. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante una noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona de un 5 a un 25 % en gradiente de hexanos, para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,77 g, 18 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,01 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 0,295 (s, 9H).

Etapa B: [4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-acetato de etilo

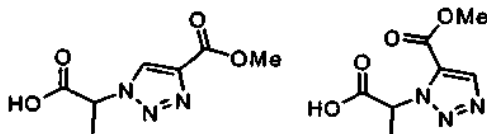
10 A una disolución de 0,77 g (3,2 mmol) de [4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-acetato de etilo a partir de la etapa A anterior en 2 ml de THF se le añadió 1,3 ml (32 mmol) de una disolución de un 50 % de ácido fluorhídrico en agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío. A continuación, se le añadió 5 ml de una disolución 2,0 N de amoníaco en metanol y a continuación la mezcla se evaporó de nuevo hasta sequedad al vacío. La mezcla se disolvió en diclorometano, se filtró y a continuación se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente (0,51 g, 93 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ: 7,5 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,30 (m, 3H).

Etapa C: ácido [4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-acético

20 A una disolución de 0,51 g (3,0 mmol) de [4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-acetato de etilo a partir de la etapa B anterior en tetrahidrofurano (10 ml), metanol (6 ml) se le añadió 6 ml (6 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido de litio 1,0 M. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con 8 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2 N que a continuación se evaporó para retirar todos los componentes volátiles. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,40 g, 95 %). CL-EM 142 (M+1).

25 PRODUCTO INTERMEDIO 72: ácido 2-[4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoico y (i-72)

PRODUCTO INTERMEDIO 73: ácido 2-[5-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoico (i-73)



Etapa A: 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo y 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo

30 A una disolución de 1,87 g (22,3 mmol) de prop-2-inoato de metilo en 40 ml de tolueno se le añadió 1,9 g (11 mmol) de 2-azidopropanato de terc-butilo. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Todos los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona de un 5 a un 25 % en gradiente de hexanos, para proporcionar los compuestos del título.

35 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Rf inferior) (1,4 g, 50 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ: 8,30 (s, 1H), 5,46-5,41 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,83 (d, 3H), 1,47 (s, 9H). CL-EM: m/z (ES) 256 (MH)⁺.

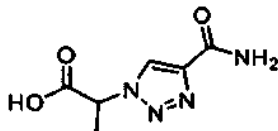
40 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (Rf superior) (0,45 g, 16 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ: 8,15 (s, 1H), 5,77-5,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,95 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H). CL-EM: m/z (ES) 256 (MH)⁺.

Etapa B (i-72): ácido 2-[4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoico

45 A una disolución agitada de 0,55 g (2,2 mmol) de 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo a partir de la etapa A anterior en 3 ml de 1,4-dioxano anhidro, se le añadió 2,7 ml (11 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,40 g, 93 %). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ: 8,67 (s, 1H), 5,60 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM: m/z (ES) 200 (MH)⁺.

Etapa B (i-73): ácido 2-[5-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoico

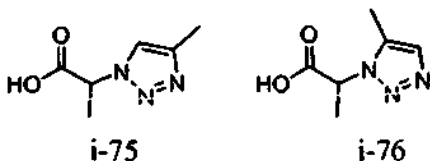
- 5 A una disolución agitada de 0,40 g (1,6 mmol) de 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo a partir de la etapa A anterior en 3 ml de 1,4-dioxano anhidro, se le añadió 2,7 ml (11 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,27 g, 87 %). CL-EM: m/z (ES) 200 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 74Ácido 2-[4-(aminocarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoico (i-74)

- 10 Se preparó ácido 2-[4-(aminocarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoico a partir de 2-azidopropanato de terc-butilo y propiolamida comercialmente disponible usando un procedimiento análogo a aquel que se usó para preparar el producto intermedio 52. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,48 (s, 1H), 5,50 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM: m/z (ES) 185 (MH)⁺.

PRODUCTOS INTERMEDIOS 75 Y 76

- 15 Ácido 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoico (i-75) y ácido 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoico (i-76)



- 20 Etapa A: 2-[4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoato de metilo y 2-[5-metil-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoato de metilo
- 25 A una disolución de 1,9 g (17 mmol) de trimetil(prop-1-en-1-il)silano en 20 ml de tolueno se le añadió 2,3 g (18 mmol) de 2-azidopropanoato de metilo. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona de un 5 a un 25 % en gradiente de hexanos, para producir los compuestos del título como una mezcla ~6:1 de 2-[4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoato de metilo con respecto a 2-[5-metil-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoato de metilo y es un aceite incoloro (3,0 g, 80 %). CL-EM: m/z (ES) 242 (MH)⁺.

Etapa B: 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoato de metilo y 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoato de metilo

- 30 A una disolución de 1,3 g (5,4 mmol) de 2-[4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoato de metilo y 2-[5-metil-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanoato de metilo a partir de la etapa A anterior en 2 ml de THF se le añadió 2,2 ml (54 mmol) de una disolución de un 50 % de ácido fluorhídrico en agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 5 min y a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío. A continuación, se le añadió 8 ml de una disolución 2,0 N de amoniaco en metanol y a continuación la mezcla se evaporó de nuevo hasta sequedad al vacío. La mezcla se disolvió en diclorometano, se filtró y a continuación se evaporó al vacío para proporcionar los compuestos del título como una mezcla ~8:1 de 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoato de metilo con respecto a 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoato de metilo. La mezcla es una goma transparente (0,67 g, 73 %). CL-EM: m/z (ES) 170 (MH)⁺.

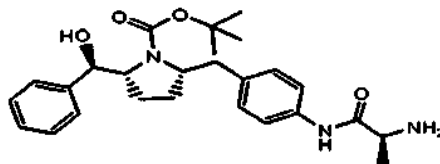
Etapa C: ácido 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoico y ácido 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoico

- 40 A una disolución de 0,76 g (4,5 mmol) de 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoato de metilo y 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoato de metilo a partir de la etapa B anterior en 12 ml de etanol se le añadió 13,5 ml (13,5 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido de litio 1,0 M. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 2 N hasta que se consiguió un pH de 4 y a continuación se evaporó para retirar todos los componentes volátiles. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar los compuestos del título como una
- 45

mezcla ~8:1 de ácido 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoico y ácido 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-propanoico. La mezcla es un sólido de color blanquecino (0,50 g, 58 %). CL-EM: m/z (ES) 156 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 77

5 (2S, 5R)-2-(4-((2S)-2-aminopropanoil)amino)encil)-5-(R)-hidroxi(fenil)-metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-77)



Etapa A: (2S, 5R)-2-(4-((2S)-2-((9H-fluoren-9-iloxi)carbonil)amino)propanoil)amino)encil)-5-(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

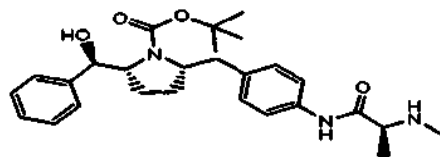
10 A una disolución de 1,85 g (4,82 mmol) de producto intermedio i-13a en 20 ml de diclorometano, se le añadió 1,0 ml (7,24 mmol) de trietilamina seguido de 1,67 g (5,07 mmol) de [(1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoetil]-carbamato de 9H-fluoren-9-ilo comercialmente disponible. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h y a continuación todos los componentes volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo a continuación con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se usó sin purificación adicional (3,2 g).
15 CL-EM: m/z (ES) 676 (MH)⁺.

Etapa B: (2S, 5R)-2-(4-((2S)-2-aminopropanoil)amino)encil)-5-(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una disolución agitada de 3,15 g (4,65 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-((2S)-2-((9H-fluoren-9-iloxi)carbonil)amino)propanoil)amino)encil)-5-(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo a partir de la etapa A anterior en 3 ml de THF anhidro, se le añadió 0,396 g (4,65 mmol) de piperidina. La mezcla resultante se calentó a 35 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h, a continuación todos los componentes volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se usó sin purificación adicional. CL-EM: m/z (ES) 454 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 78

25 (2R, 5S)-2-(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-((2S)-2-(metilamino)propanoil)amino)encil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-78)



Etapa A: (2S, 5R)-2-[4-((H2S)-2-((9H-fluoren-9-iloxi)carbonil)(metil)amino)propanoil)amino)encil]-5-(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una disolución agitada de 0,192 g (0,5 mmol) de producto intermedio 17 en 4 ml de diclorometano en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 0,203 g (0,625 mmol) de ácido (2S)-2-((9H-fluoren-9-iloxi)carbonil)(metil)amino]propanoico comercialmente disponible seguido de 0,014 g (0,10 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 0,144 g (0,750 mmol) de clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con 25 ml de diclorometano, se lavó con agua y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se usó sin purificación adicional. CL-EM: m/z (ES) 690 (MH)⁺.
35

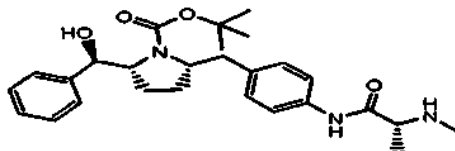
Etapa B: (2R, 5S)-2-(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-((2S)-2-(metilamino)propanoil)amino)encil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

40 A una disolución de 0,410 g (0,593 mmol) de (2S, 5R)-2-[4-((2S)-2-((9H-fluoren-9-iloxi)carbonil)(metil)amino)propanoil)amino)encil]-5-(R)-hidroxi(piridin-3-il)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo a partir de la etapa A anterior en 3 ml de THF anhidro, se le añadió 0,152 g (1,78 mmol) de piperidina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se diluyó a continuación con 25 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con agua y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y

se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se usó sin purificación adicional. CL-EM: m/z (ES) 468 (MH)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO 79

5 (2R, 5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-(4-[(2R)-2-(metilamino)propanoil]amino)encil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-79)

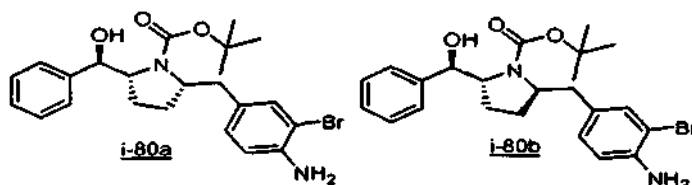


El producto intermedio 79 se preparó a partir del producto intermedio i-13a y de ácido (2R)-2-[[9H-fluoren-9-ilo]carbonil](metil)amino]-propanoico comercialmente disponible siguiendo el procedimiento que se resume para la síntesis del producto intermedio 78, CL-EM: m/z (ES) 468 (MH)⁺.

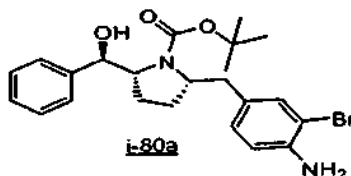
10 **PRODUCTOS INTERMEDIOS 80a Y 80b**

(2S, 5R)-2-(4-amino-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-80a):

(2R, 5R)-2-(4-amino-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-80b)

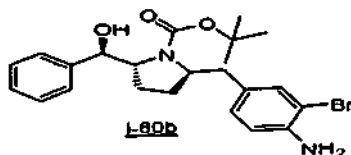


15 Etapa A: (2S, 5R)-2-(4-amino-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-80a)



20 A una disolución de (2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio i-13a, 214 mg, 0,559 mmol) en DMF (2 ml) se enfrió a 0 °C a través de un baño de hielo/agua, se le añadió NBS (100 mg, 0,559 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 1,5 h permitiendo que se calentara a ta. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó a través de Biotage MPLC de Horizon usando un gradiente de un 0 a un 40 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto (232 mg, 90 %) en forma de una espuma de color blanco. CL-EM: m/z (ES) 483 (MNa)⁺ y 485 (MNa+2)⁺.

Etapa B: (2R, 5R)-2-(4-amino-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-80b)



25 A una disolución de (2R, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio i-13b, 108 mg, 0,282 mmol) en DMF (1,5 ml) se enfrió a 0 °C a través de un baño de hielo/agua, se le añadió NBS (55,3 mg, 0,311 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 3 h permitiendo que se calentara a ta. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó a través de Biotage MPLC de Horizon usando un gradiente de un 0 a un 40 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto (83,9 mg, 64 %) en forma de una espuma de color blanco. CL-EM: m/z (ES) 483 (MNa)⁺ y 485 (MNa+2)⁺.

30 Ensayos biológicos: Los siguientes ensayos *in vitro* son adecuados para explorar compuestos que tienen actividad

agonista de $\beta 3$:

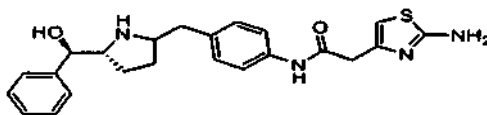
Ensayo funcional: la producción de AMPc en respuesta a ligando se mide de acuerdo con Barton, y col. (1991, Agonist-induced desensitization of D2 dopamine receptors in human Y-79 retinoblastoma cells. Mol. Pharmacol. v3229:650-658) modificado como sigue. La producción de AMPc se mide usando un inmunoensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelto en el tiempo homogéneo (LANCE™, Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se recogieron células de ovario de hámster chino (CHO), transfectadas de forma estable con el receptor β adrenérgico clonado ($\beta 1$, $\beta 2$ o $\beta 3$) después de 3 días de subcultivo. La recogida de células se hace con Medio de Disociación sin Enzima (Specialty Media). Las células se cuentan después y se resuspenden en tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank complementada con HEPES 5 mM, BSA 0,1 %) que contiene un inhibidor de fosfodiesterasa (IBMX, 0,6 mM). La reacción se inicia mezclando 6.000 células en 6 μ l con 6 μ l de anticuerpo de AMPc marcado con Alexa Fluor (kit LANCE™) que se añade después a un pocillo de ensayo que contiene 12 μ l de compuesto (diluido en tampón de ensayo a concentración final 2X). La reacción continúa durante 30 minutos a temperatura ambiente y se termina mediante la adición de 24 μ l de tampón de detección (kit LANCE™). La placa de ensayo se incuba después durante 1 h a temperatura ambiente y fluorescencia resuelta en el tiempo medida en un lector Perkin Elmer Envision o equivalente. El nivel de AMPc desconocido se determina comparando los niveles de fluorescencia con una curva patrón de AMPc.

El ligando β adrenérgico agonista completo no selectivo isoproterenol se usa en los tres receptores para determinar la estimulación máxima. El ligando selectivo del receptor $\beta 3$ adrenérgico humano (AR) (S)-N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]-fenil]-4-yodobenzenosulfonamida se usa como un control en todos los ensayos. El isoproterenol se titula a una concentración final en el ensayo de 10-10 M a 10-5 y el ligando selectivo (S)-N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]-fenil]-4-yodobenzenosulfonamida se titula en el receptor $\beta 3$ a la concentración de 10-10 M a 10-5 M. Se titulan ligandos desconocidos en los 3 subtipos de receptor β -adrenérgico en una concentración final en el ensayo de 10-10 M a 10-5 M para determinar CE_{50} . La CE_{50} se define como la concentración de compuesto que proporciona 50 % de activación de su propio máximo. Los datos se analizan usando Microsoft Excel y Graphpad Prism o un paquete de software de análisis de datos desarrollados de forma interna.

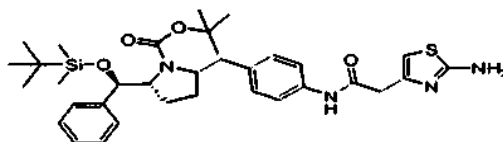
Ensayo de Unión: también se ensayan compuestos en los receptores $\beta 1$ y $\beta 2$ para determinar la selectividad. Todos los ensayos de unión se ejecutan usando membranas preparadas a partir de células CHO que expresan de forma recombinante receptores $\beta 1$ o $\beta 2$. Las células se cultivan durante 3-4 días después de división; las células unidas se lavan con PBS y después se lisan en Tris 1mM, pH 7,2 durante 10 minutos en hielo. Los matraces se raspan para retirar las células y las células se homogeneizan después usando un homogeneizador de vidrio/Teflón. Las membranas se recogen centrifugando a 38.000 x g durante 15 minutos a 4 °C. Las membranas sedimentadas se resuspendieron en tampón TME (Tris 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 2 mM) a una concentración de 1 mg proteína/ml. Pueden prepararse grandes lotes de membranas, separarse en alícuotas y almacenarse a -70 °C durante hasta un año sin pérdida de potencia. El ensayo de unión se realiza incubando juntas membranas (2-5 μ g de proteína), el indicador radiomarcado ^{125}I -cianopindolol (^{125}I -CYP, 45 pM), 200 μ g de perlas WGA-PVT SPA (GE Healthcare) y los compuestos de ensayo a concentraciones finales que varían de 10-10 M a 10-5 M en un volumen final de 200 μ l de tampón TME que contiene BSA 0,1 %. La placa de ensayo se incuba durante 1 h con agitación a temperatura ambiente y después se sitúa en un contador de centelleo Perkin Elmer Trilux. Se permite que las placas reposen en el contador Trilux durante aproximadamente 10 h en oscuridad antes del conteo. Se analizan datos usando un análisis de regresión no lineal de 4 parámetros convencional usando software Graphpad Prism o un paquete de análisis de software desarrollado de forma interna. La CI_{50} se define como la concentración del compuesto capaz de inhibir 50 % de la unión del indicador radiomarcado (^{125}I -CYP). La selectividad de un compuesto para el receptor $\beta 3$ puede determinarse calculando la relación ($CI_{50} \beta 1$ AR, $\beta 2$ AR)/($CE_{50} \beta 3$ AR).

Ejemplo 1

2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-((5R)-((R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidinil)-metil)fenil]acetamida



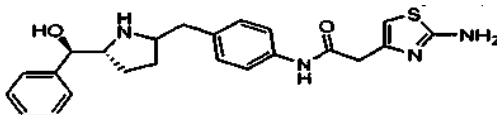
Etapa A: (5R)-2-(4-(((2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil)amino)bencil)-5-((R)-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



50

5 A una disolución de 10 mg (mezcla 5:1 cis/trans, 0,02 mmol) de (SR)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil-(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-3) y ácido (2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (3,18 mg, 0,02 mmol) en 0,5 ml de DMF anhidra, se le añadió una disolución 0,5 M de HOAt en DMF (0,04 ml, 0,02 mmol) seguido de EDC (5,8 mg, 0,03 mmol) y DIEA (3,5 µl, 0,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por placa de CCF preparativa (500 µM) – eluyendo con un 5 % de MeOH en diclorometano para proporcionar el producto (10,3 mg, 81 %). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

Etapa B: 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(((5R)-[(R)hidroxi(fenil)metil]pirrolidinil)metil)fenil]acetamida

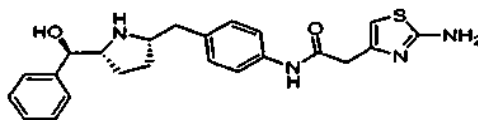


10 A una disolución de 7 mg (0,01 mmol) de (5R)-2-(4-[[2-amino-1,3-tiazol-4-il]acetil]amino)encil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en 0,20 ml de metanol (a partir de la etapa A) se le añadió 0,20 ml de HCl conc. y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2x) para retirar el agua. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua/MeOH (9:1:1) y se purificó en el HPLC de Gilson eluyendo con de un 0 a un 50 % en gradiente de acetonitrilo/agua con un tampón TFA al 0,05 %. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar una espuma de color blanco (3,3 mg, 71 %). m/z (ES) 423 (MH)⁺. (mezcla ~5:1) RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 7,56 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,35–7,32 (m, 0,8H) 7,32–7,29 (m, 0,2H isómero minoritario), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1,7H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 0,3H isómero minoritario) 6,67 y 6,66 (s a, 0,2/0,8H, dando un total de 1H). 4,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,80–3,70 (m, 4H) 3,14 (dd, J = 6,1, 13,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 9,1, 13,8 Hz, 1H), 2,08–2,00 (m, 1H), 1,86–1,74 (m, 3H).

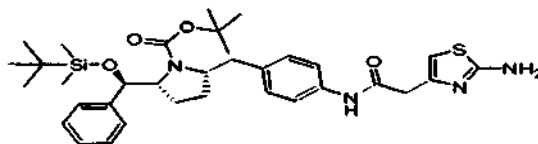
15 Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano del ejemplo 1 era de 1 a 10 nM.

Ejemplo 2

25 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(((2S, 5R)-[(R)hidroxi(fenil)metil]pirrolidinil)metil)fenil]acetamida

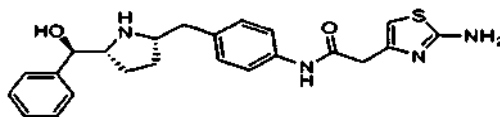


Etapa A: (2S, 5R)-2-(4-[[2-amino-1,3-tiazol-4-il]acetil]amino)encil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



30 El compuesto del título se preparó a partir de (2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4a) y ácido (2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, etapa A. El producto en bruto se purificó por placa de CCF preparativa eluyendo con un 5 % de MeOH en diclorometano para proporcionar el producto (4,1 mg, 21 %). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

35 Etapa B: 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(((2S, 5R)-[(R)hidroxi(fenil)metil]pirrolidinil)metil)fenil]acetamida



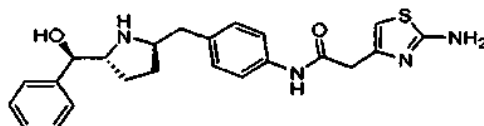
40 El compuesto del título se preparó a partir de 4 mg de (2S, 5R)-2-(4-[[2-amino-1,3-tiazol-4-il]acetil]amino)encil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi](fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (a partir de la etapa A) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, etapa B. El producto en bruto se purificó en el HPLC de Gilson eluyendo con de un 0 a un 50 % en gradiente de acetonitrilo/agua con un tampón TFA al 0,05 %. Las fracciones que

contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar una espuma de color blanco (3,3 mg, 71 %). m/z (ES) 423 (MH)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 7,55 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,35–7,33 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (s a, 1H). 4,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,80–3,72 (m, 4H) 3,14 (dd, J = 6,1, 13,8 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 9,1, 13,8 Hz, 1H), 2,07–2,00 (m, 1H), 1,85–1,73 (m, 3H).

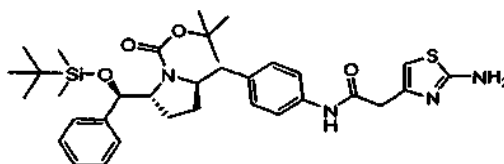
- 5 Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano del ejemplo 2 era de 1 a 10 nM.

Ejemplo 3

2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(((5R)-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidinil)metil)fenil]acetamida

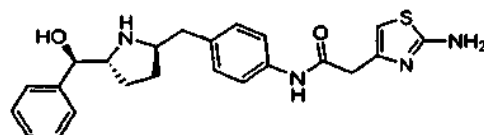


- 10 Etapa A: (2R, 5R)-2-(4-(((2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil)amino)bencil)-5-[(R)-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de (2R, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4b) y ácido (2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, etapa A. El producto en bruto se purificó por placa de CCF preparativa eluyendo con un 5 % de MeOH en diclorometano para proporcionar el producto (7,5 mg, 83 %). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺:

Etapa B: 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(((2R, 5R)-[(R)hidroxi(fenil)metil]pirrolidinil)metil)fenil]acetamida

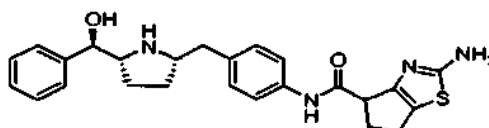


- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 7 mg de (2R, 5R)-2-(4-(((2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil)amino)-bencil)-5-[(R)-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (a partir de la etapa A) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, etapa B. El producto en bruto se purificó en el HPLC de Gilson eluyendo con de un 0 a un 50 % en gradiente de acetonitrilo/agua con un tampón TFA al 0,05 %. Las fracciones que
25 contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar una espuma de color blanco (4,11 mg, 89 %). m/z (ES) 423 (MH)⁺. δ: 7,56 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 2H) 7,32–7,29 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 6,67 (s a, 1H). 4,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,76–3,69 (m, 4H) 3,16 (dd, J = 6,3, 13,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 8,9, 13,8 Hz, 1H), 2,08–2,00 (m, 1H), 1,86–1,74 (m, 3H).

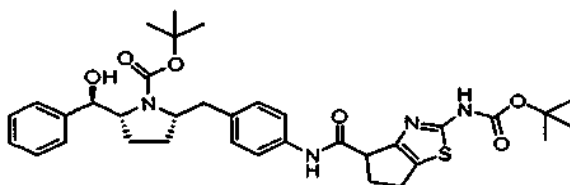
Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano del ejemplo 3 era de entre 11 y 100 nM.

30 Ejemplo 4

2-amino-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[a]-[1,3]-tiazol-4-carboxamida

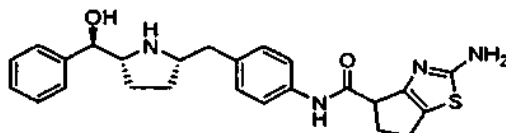


- 35 Etapa A: terc-butil-(2S, 5R)-2-(4-(((2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[a]-[1,3]-tiazol-4-il)carbonil)amino)bencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato



5 A una disolución de 220 mg (0,58 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-13a) y 164 mg (0,58 mmol) de ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[a]-[1,3]-tiazol-4-carboxílico (i-8) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió EDC (165 mg, 0,86 mmol), HOBT (132 mg, 0,86 mmol) y base de Hunig (0,3 ml, 1,7 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), NaCl sat. (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+M), eluyente: un 100 % de hexanos (100 ml), gradiente de un 0 a un 35 % de EtOAc en hexanos (750 ml), a continuación un 35 % de EtOAc en hexanos (600 ml). Los diaestereoisómeros se separaron por HPLC quiral en columna AD (eluyente: 25 % de IPA en heptano) primer isómero de elución (134 mg, 36 %) segundo isómero de elución (126 mg, 34 %), ambos en forma de espumas de color blanco.

10 Etapa B: 2-amino-N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[a]-[1,3]-tiazol-4-carboxamida



15 A una disolución de 126 mg (0,19 mmol) de terc-butil-(2S, 5R)-2-(4[[(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[a]-[1,3]-tiazol-4-il]carbonil)amino]bencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato (a partir de la etapa A, segundo isómero de elución) en DCM (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml, 38 mmol) la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó y se pasó a través de un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 2 M en metanol para liberar la base. El producto se purificó por CCF PREP 2x [20 x 20 cm x 1.000 micrómetros], eluyente: 15 % de MeOH en DCM+1 % NH₄OH y el producto se liofilizó para dar (65 mg, 75 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. m/z (ES) 449 (MH)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,00 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,21 (t, J = 6,9, 1H), 7,12 (d, J = 8,2, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,23 (d, J = 7,3, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,39 (m, 2H).

20 El producto a partir de la etapa A [primer isómero de elución] (134 mg, 0,207 mmol) se desprotegió de forma similar para dar (44 mg, 48 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. m/z (ES) 449 (MH)⁺.

25 Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano del ejemplo 4 era de menos de 1 nM.

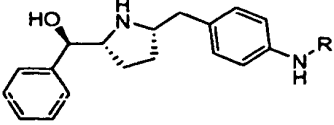
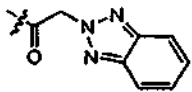
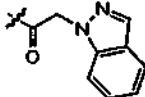
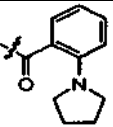
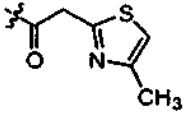
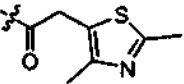
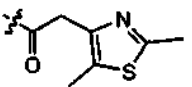
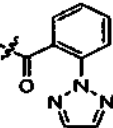
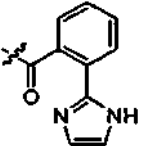
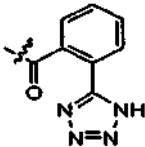
30 Ejemplos 5 a 96

Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados.

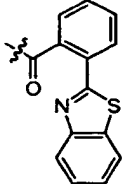
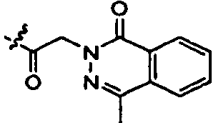
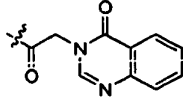
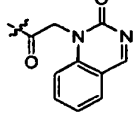
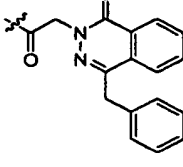
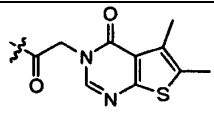
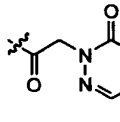
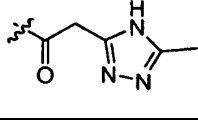
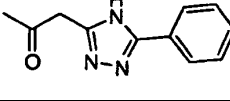
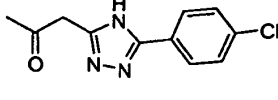
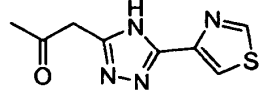
Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, la actividad funcional de β3 humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

35 menos de 1 nM (+);
de 1 a 10 nM (++);
de 11 a 100 nM (+++);
de 101 a 1.000 nM (++++); y
40 más de 1.000 nM pero menos de 3.000 nM (+++++).

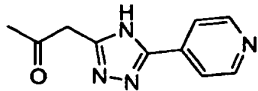
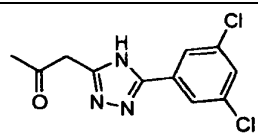
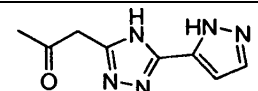
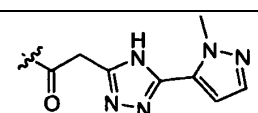
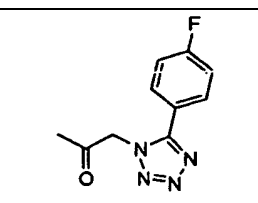
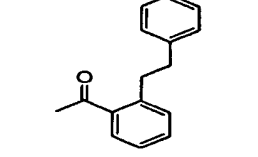
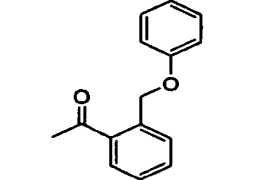
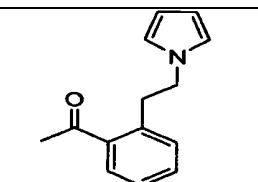
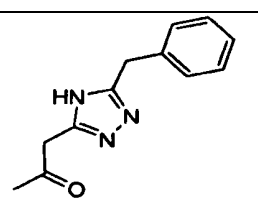
Tabla 4

				
<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)⁺</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
5		441,52	442,54	++
6		440,54	441,55	++
7		455,59	456,61	++++
8		421,25	422,26	+++
9		435,25	436,22	++++
10		435,25	436,23	++
11		453,55	454,49	+++
12		452,56	453,52	+++
13		454,54	455,51	+++

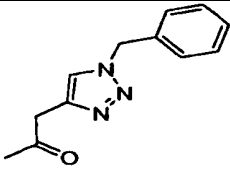
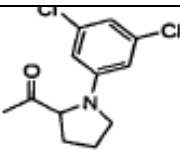
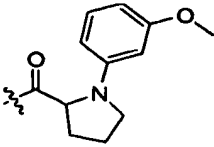
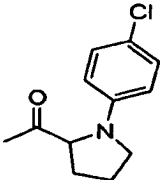
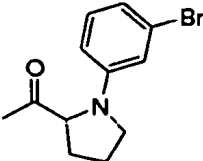
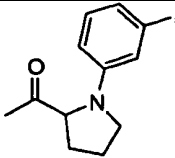
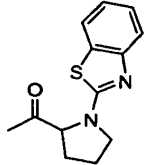
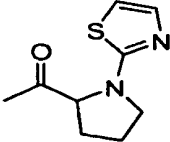
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
14		519,67	520,65	++++
15		482,59	483,44	++
16		468,56	469,50	++
17		468,56	469,51	++
18		558,69	559,60	++
19		512,64	513,60	++
20		418,49	419,24	++
21		405,50	406,44	+++
22		467,58	468,52	+
23		502,02	501,96 (M) 503,94 (M+2)	+++
24		474,54	475,50	++

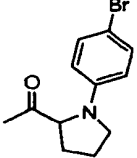
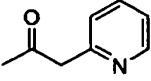
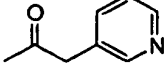
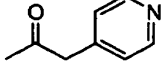
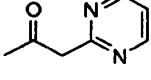
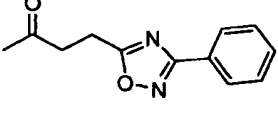
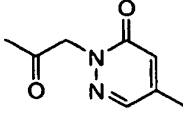
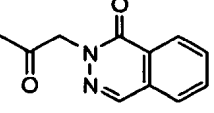
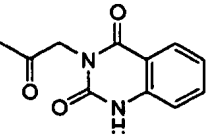
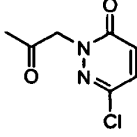
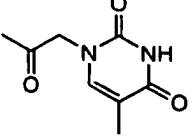
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
25		468,56	469,50	+++
26		536,47	536,22 (M) 538,18 (M+2) 540,12 (M+4)	++++
27		457,54	458,50	++
28		471,57	472,50	+++
29		486,55	487,48	+++
30		490,65	491,60	++++
31		492,62	493,60	++++
32		479,63	480,58	+++
33		481,60	482,54	+++

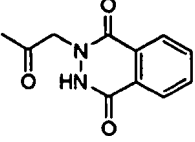
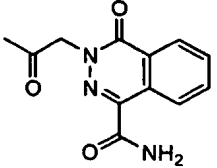
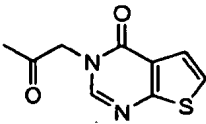
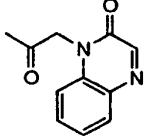
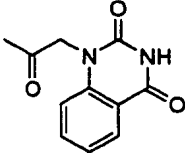
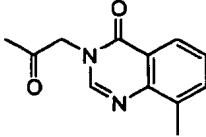
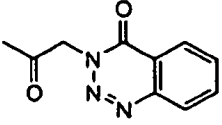
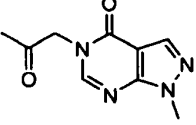
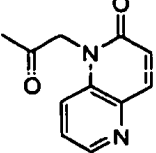
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
34		467,58	468,50	+++
35		524,48	524,75 (M) 526,55 (M+2)	+++
36		485,62	486,84	++
37		490,04	490,52 (M) 492,48 (M+2)	++++
38		534,49	534,16 (M) 536,08 (M+2)	++
39		581,49	582,36	+++
40		512,67	513,80	+++
41		462,61	463,42	++

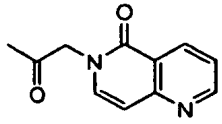
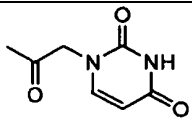
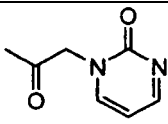
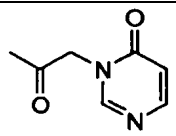
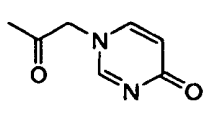
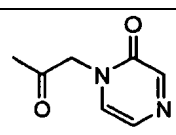
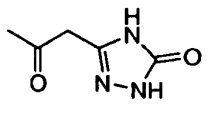
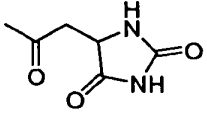
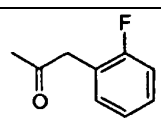
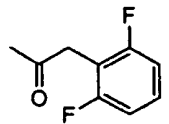
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
42		534,49	534,05 (M) 536,14 (M+2)	++++
43		401,50	402,50	+++
44		401,50	402,48	++++
45		401,50	402,48	+++++
46		402,50	403,44	+++
47		482,59	483,53	++
48		432,53	433,50	++
49		468,56	469,52	++
50		484,94	485,82	+
51		452,94	452,88 (M+) 454,90 (M+2)	++
52		448,53	449,49	++

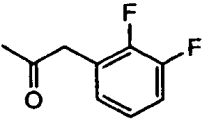
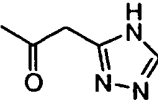
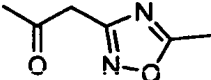
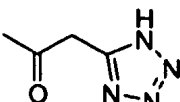
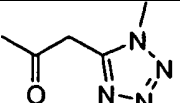
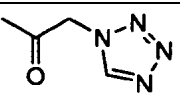
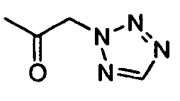
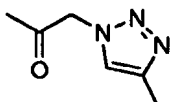
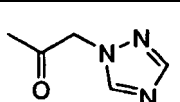
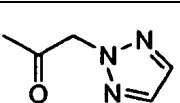
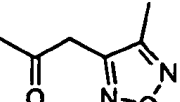
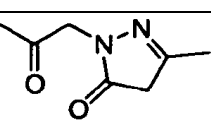
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
53		484,56	485,50	++
54		511,59	512,60	++
55		474,59	475,55	++
56		468,56	468,51	++
57		484,56	485,52	++
58		482,59	483,60	++
59		469,55	470,54	++
60		472,55	473,55	++
61		468,56	468,51	++++

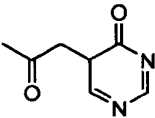
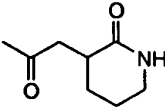
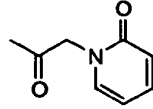
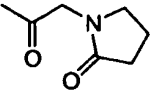
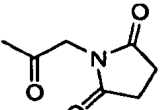
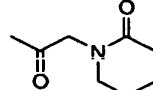
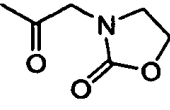
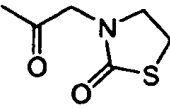
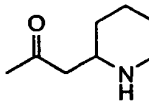
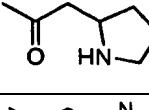
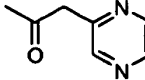
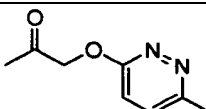
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
62		468,56	468,50	++
63		434,50	435,50	++
64		418,50	419,48	++
65		418,50	419,48	++
66		418,50	419,49	++++
67		418,50	419,48	+++
68		407,48	408,50	+++
69		422,49	423,47	++++
70		418,52	419,50	+++
71		436,51	437,48	++

(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
72		436,51	437,48	+++
73		391,48	392,44	+++
74		406,50	407,44	++
75		392,46	393,44	+++
76		406,47	407,44	+++
77		392,46	393,42	+++
78		392,46	393,42	+++
79		405,50	406,48	++
80		391,48	392,46	+++
81		391,48	392,46	+++
82		406,49	407,47	++
83		420,52	421,50	+++

(continuación)

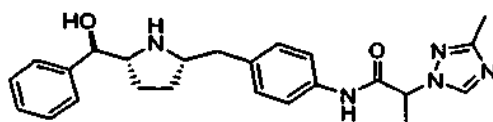
<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
84		418,50	419,48	+++
85		421,54	422,50	++++
86		417,51	418,50	++
87		407,52	408,48	++
88		421,50	421,50	+++
89		421,54	422,50	++
90		409,49	410,47	+++
91		425,55	426,53	++
92		393,53	394,51	++++
93		379,51	380,51	++++
94		402,54	403,50	++
95		432,53	433,51	+++

(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Unión a β3 humano</u>
96		428,50	429,46	+++++
97				+++++
98		423,54	424,50	++
99		436,38	437,40	+++

Ejemplo 100

N-(4-(((2S, 5R)-5-((R)-hidroxi(fenil)metil)pirrolidin-2-il)metil)fenil)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-amida

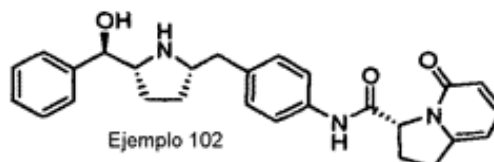
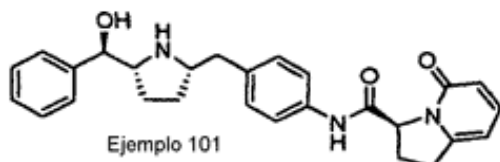


- 5 Una mezcla de i-13a (2,00 g, 5,23 mmol), ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-propanoico i-56 (1,00 g, 5,23 mmol), HOAt (1,307 ml, 0,784 mmol) y EDC (2,005 g, 10,46 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (de un 0 a un 3 % de MeOH (10 % NH₄OH) en DCM. Después de la evaporación, el producto se purificó adicionalmente por HPLC quiral (columna AD, 30 % de IPA/heptanos) para dar el producto intermedio protegido por Boc puro, que se disolvió en un volumen mínimo de dioxano y se le añadió HCl 4 M en dioxano. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar la sal HCl del compuesto del título. La HPLC de fase inversa básica (0,1 % NH₄OH en H₂O, MeCN) proporcionó la base libre deseada del compuesto del título. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 13 Hz, 2 H) 7,35–7,29 (m, 4 H), 7,26–7,20 (m, 4 H), 5,20 (c, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,20 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,27–3,22 (m, 2 H), 2,80–2,72 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,82 (d, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,79–1,73 (m, 1 H), 1,52–1,48 (m, 3 H). ESI-EM calculado para C₂₄H₂₉N₅O₂; masa exacta: 419,23, hallado 420,35.
- 10
- 15

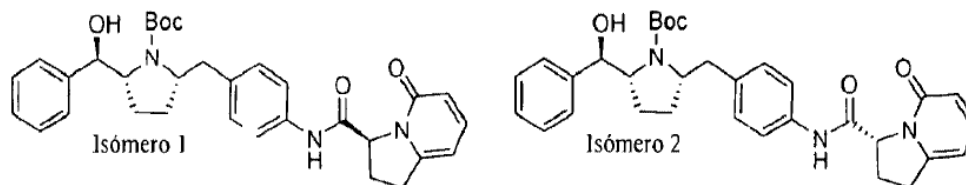
Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano del ejemplo 100 era de 1 a 10 nM.

Ejemplos 101 y 102

- 20 (3S)-N[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-3-carboxamida (ejemplo 101) y (3R)-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-3-carboxamida (ejemplo 102)



Etapa A: (2R, 5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-[4-(((3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il)carbonil)amino)bencil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (isómero 1) y (2R, 5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-[4-(((3R)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il)carbonil)amino)bencil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (isómero 2)

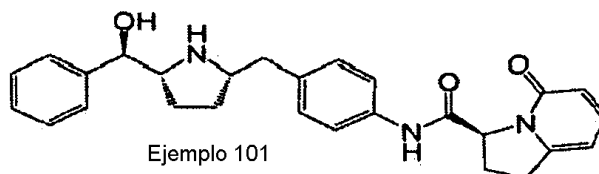


5

A una disolución de 0,610 g (1,60 mmol) de producto intermedio i-13a y 0,300 g (1,67 mmol) de producto intermedio i-46 en 3,2 ml de N,N-dimetilformamida anhidra en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 0,033 g (0,24 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol seguido de 0,336 g (1,75 mmol) de clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con de un 50 a un 100 % en gradiente de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar los compuestos del título como una mezcla de diastereómeros en una proporción 97:3. Los dos diastereómeros se separaron por HPLC quiral empleando una columna Daicel CHIRALPAK® AD® (eluyente: un 40 % de IPA en heptano). El primer diastereómero de elución se designó como isómero 2 y es un sólido incoloro (0,020 g, 2,3 %). CL-EM: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺. El segundo diastereómero de elución se designó como isómero 1 y es un sólido incoloro (0,650 g, 75 %). CL-EM: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺.

15

Etapa B (ej. 101): (3S)-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-3-carboxamida



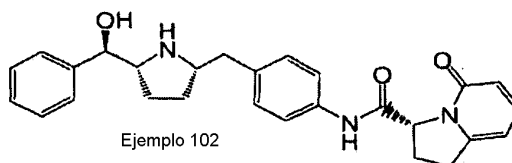
20

A una disolución de 0,500 g (0,920 mmol) de isómero 1 a partir de la etapa A anterior en 2 ml de isopropanol en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 4,0 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno anhidro 4,0 M en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 75 % de ácido trifluoroacético al 0,01 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,01 % en gradiente de agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante una noche, a continuación se disolvió en una mezcla de 10 ml de cloroformo y 4 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato. La mezcla de dos fases se agitó vigorosamente durante 10 min, a continuación se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (ejemplo 101) en forma de un sólido de color blanco (0,39 g, 95 %). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (s, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,38-3,36 (m, 2H), 5,24 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,35-3,23 (m, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 3H), CL-EM: m/z (ES) 444,0 (MH)⁺.

25

30

Etapa B (ej. 102): (3R)-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-3-carboxamida



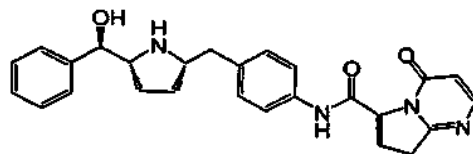
Se empleó el mismo procedimiento para la desprotección del isómero 2 a partir de la etapa A anterior para proporcionar el compuesto del título (ejemplo 102) como un único diastereómero. CL-EM: m/z (ES) 444,0 (MH)⁺.

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano de los ejemplos 101 y 102 era de 1 a 10 nM y menos de 1 nM, respectivamente.

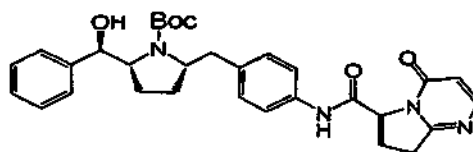
40

Ejemplo 103

(6S)-N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrollo[1,2- α]pirimidina-6-carboxamida

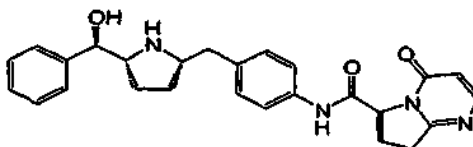


5 Etapa A: (2R, 5S)-2-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-5-[4-((6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrollo[1,2- α]pirimidin-6-il]carbonil)amino]bencil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de **13a** (21,4 g, 55,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a 0 °C se le añadió ácido [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrollo[1,2- α]pirimidina-6-carboxílico (11,1 g, 61,5 mmol), seguido de 1-hidroxibenzotriazol (i-44, 7,55 g, 55,9 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (16,1 g, 84,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (29,2 ml, 168 mmol). La mezcla de reacción se agitó a partir de 0 °C a temperatura ambiente durante 2 h. Se le añadió agua (600 ml) y ésta se extrajo con diclorometano (600 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación de los componentes volátiles, el residuo se purificó usando un sistema Biotage Horizon® (de un 0 a un 5 %, a continuación un 5 % de metanol con una mezcla de amoníaco/ diclorometano al 10 %) para proporcionar el compuesto del título que contenía un 8 % de los diastereómeros minoritarios. Se purificó adicionalmente por cromatografía de fluido supercrítico (columna AS quiral, 40 % de metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (22,0 g, 72 %). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,61 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35–7,28 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,40 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,12–4,04 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,15–3,06 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 13,1, 9,0 Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,71–1,49 (m, 13H). CL-EM 567,4 (M+23).

Etapa B: (6S)-N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrollo[1,2- α]pirimidina-6-carboxamida



A una disolución del producto intermedio a partir de la etapa A (2,50 g, 4,59 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de la eliminación de los componentes volátiles, se le añadió NaHCO₃ saturado para llevar el valor de pH a 8–9. La mezcla se extrajo a continuación con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, una cristalización en metanol/ acetonitrilo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,23 g, 60 %). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 10,40 (s, 1H), 7,91 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32–7,26 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 5,10 (a, 1H), 4,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,20–3,00 (m, 4H), 2,66–2,51 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29–1,23 (m, 2H). CL-EM 445,3 (M+1).

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β 3 humano del ejemplo 103 era de 11 a 100 nM.

Ejemplos 104 a 224

Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados. Los diastereómeros se separaron por HPLC quiral usando los procedimientos tal como se describen a continuación.

40 Procedimiento A: Los diastereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna ChiralPAK AD, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA, acetonitrilo o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como

isómero 2.

Procedimiento B: Los diaestereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna ChiralCEL OD, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA, acetonitrilo o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como isómero 2.

Procedimiento C: Los diaestereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna Pirkle (R,R)-WHELK-O, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA, acetonitrilo o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como isómero 2.

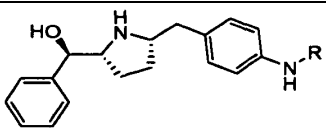
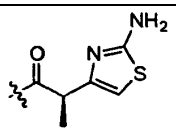
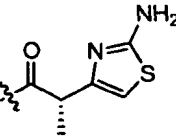
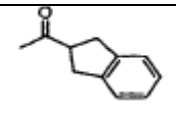
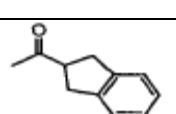
Procedimiento D: Los diaestereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna Daicel CHIRALCEL® OJ®, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como isómero 2.

Procedimiento E: Los diaestereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna Daicel CHIRALPAK® AS® eluyendo con mezclas de disolvente de IPA o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como isómero 2.

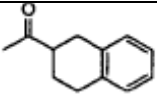
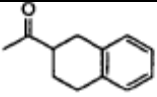
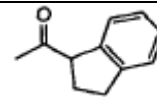
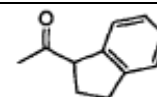
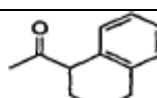
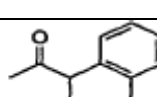
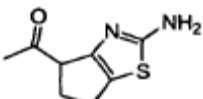
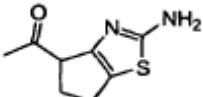
Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, la actividad funcional de β₃ humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

- menos de 1 nM (+);
- de 1 a 10 nM (++);
- de 11 a 100 nM (+++);
- de 101 a 1.000 nM (++++); y
- más de 1.000 nM pero menos de 3.000 nM (+++++).

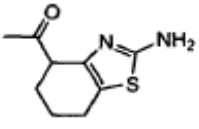
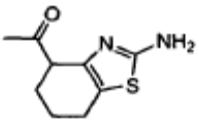
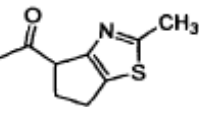
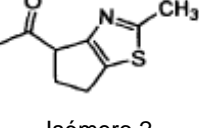
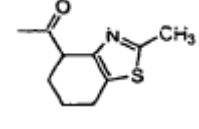
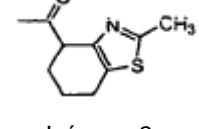
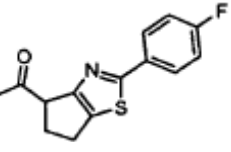
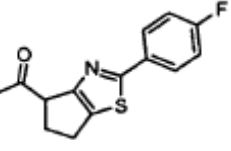
TABLA 5

					
<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)⁺</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β₃ humano</u>
104		436,58	437,50	A	+
105		436,58	437,80	A	+
106	 <p>Isómero 1</p>	426,56	427,50	C	+++
107	 <p>Isómero 2</p>	426,56	427,50	C	++++

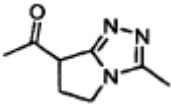
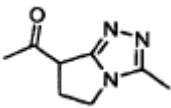
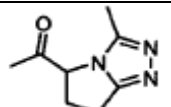
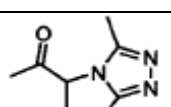
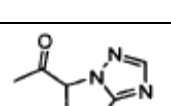
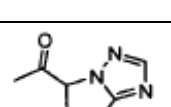
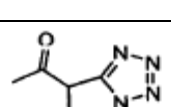
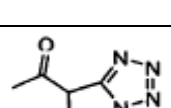
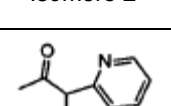
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
108	 Isómero 1	440,59	441,50	A	++++
109	 Isómero 2	440,59	441,50	A	+++++
110	 Isómero 1	426,56	427,50	C	+++
111	 Isómero 2	426,56	427,50	C	++++
112	 Isómero 1	440,59	441,50	C	+++
113	 Isómero 2	440,59	441,50	C	++++
114	 Isómero 1	448,59	449,50	A	++
115	 Isómero 2	448,59	449,50	A	+

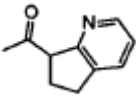
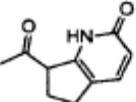
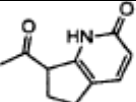
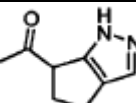
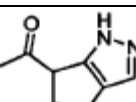
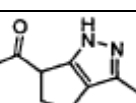
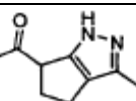
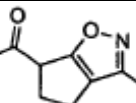
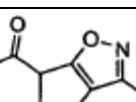
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
116	 Isómero 1	462,62	463,60	A	++
117	 Isómero 2	462,62	463,60	A	+
118	 Isómero 1	447,60	448,60	A	++
119	 Isómero 2	447,60	448,60	A	+
120	 Isómero 1	461,63	462,60	A	+++
121	 Isómero 2	461,63	462,60	A	++
122	 Isómero 1	527,67	528,60	A	++++
123	 Isómero 2	527,67	528,60	A	++++

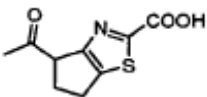
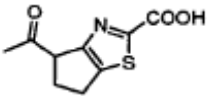
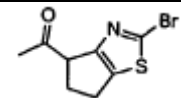
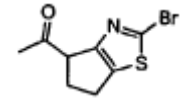
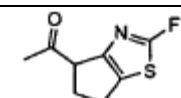
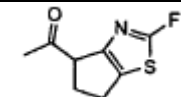
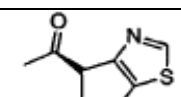
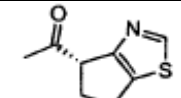
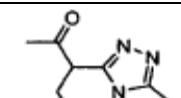
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
124	 Isómero 1	431,54	432,50	C	++
125	 Isómero 2	431,54	432,50	C	++
126	 Isómero 1	431,54	432,50	C	+++
127	 Isómero 2	431,54	432,50	C	++++
128	 Isómero 1	417,48	418,46	C	+++
129	 Isómero 2	417,48	418,45	C	+++
130	 Isómero 1	418,50	419,48	B	++
131	 Isómero 2	418,50	419,48	B	++
132	 Isómero 1	427,55	428,50	A	+

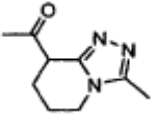
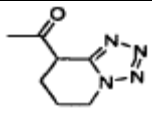
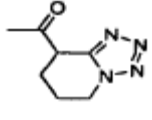
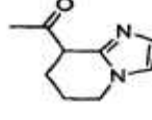
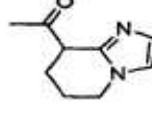
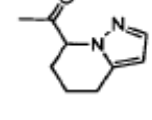
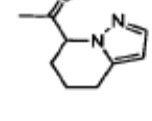
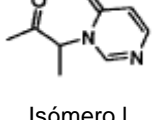
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
133	 Isómero 2	427,55	428,51	A	+
134	 Isómero 1	443,55	444,53	A	++++
135	 Isómero 2	443,55	444,53	A	++++
136	 Isómero 1	416,48	417,40	A	+++
137	 Isómero 2	416,48	417,40	A	+++
138	 Isómero 1	430,56	431,50	A	+++
139	 Isómero 2	430,56	431,50	A	++
140	 Isómero 1	431,54	432,52	A	+++
141	 Isómero 2	431,54	432,52	A	++

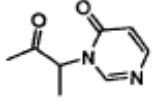
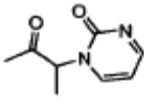
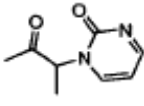
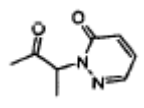
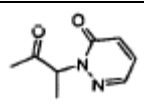
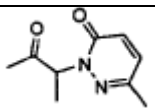
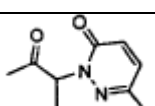
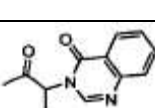
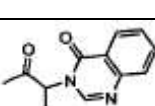
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
142	 Isómero 1	477,59	461,60(M-OH) 478,57	C	++++
143	 Isómero 2	477,59	461,60(M-OH) 478,57	C	+++
144	 Isómero 1	512,47	512,44(M+) 514,47(M+2)	C	++
145	 Isómero 2	512,47	512,44(M+) 514,47(M+2)	C	+
146	 Isómero 1	451,57	452,53	C	+
147	 Isómero 2	451,57	452,53	C	+
148	 Isómero 1	433,39	434,40	Fabricado a partir de material de partida quiral	+
149	 Isómero 2	433,39	434,40	Fabricado a partir de material de partida quiral	+++
150	 Isómero 1	445,57	446,55	C	++

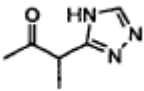
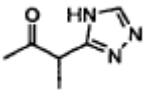
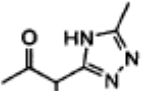
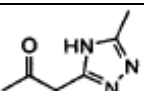
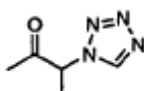
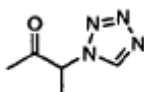
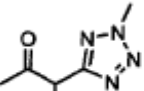
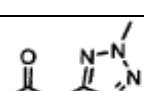
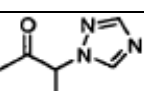
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
151	 Isómero 2	445,57	446,55	C	++
152	 Isómero I	432,53	433,50	B	+++
153	 Isómero 2	432,53	433,50	B	+++
154	 Isómero I	430,56	431,50	A	+++++
155	 Isómero 2	430,56	431,50	A	++++
156	 Isómero I	430,56	431,50	A	++
157	 Isómero 2	430,56	431,50	A	+++
158	 Isómero I	432,53	433,50	A	++

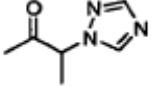
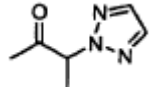
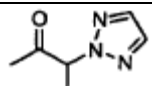
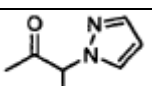
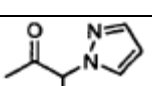
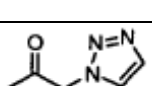
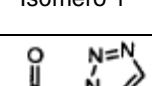
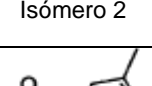
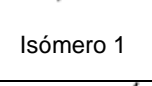
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
159	 Isómero 2	432,53	433,50	A	++
160	 Isómero 1	432,53	433,50	B	++
161	 Isómero 2	432,53	433,50	B	+
162	 Isómero 1	432,53	433,50	B	++
163	 Isómero 2	432,53	433,50	B	++
164	 Isómero 1	446,55	447,53	E	++
165	 Isómero 2	446,55	447,53	E	++
166	 Isómero 1	482,53	483,50	D	++
167	 Isómero 2	482,53	483,50	D	+

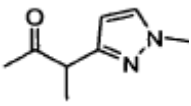
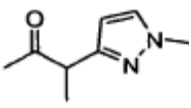
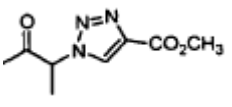
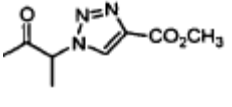
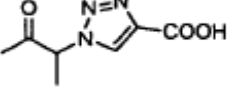
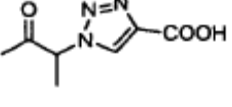
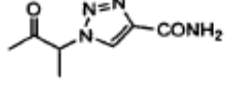
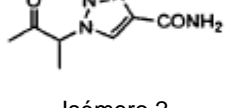
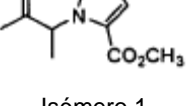
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
168	 Isómero 1	405,50	406,46	C	++
169	 Isómero 2	405,50	406,46	C	++
170	 Isómero 1	419,52	420,46	C	++
171	 Isómero 2	419,52	420,46	C	++
172	 Isómero 1	406,50	407,50	C	++
173	 Isómero 2	406,50	407,50	C	++
174	 Isómero 1	420,52	420,50	C	+++
175	 Isómero 2	420,52	420,50	C	++
176	 Isómero 1	405,50	406,46	A	++

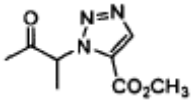
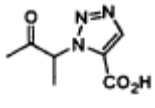
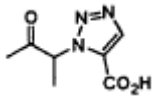
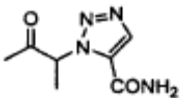
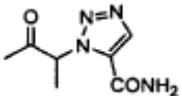
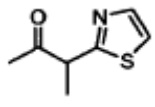
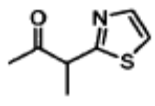
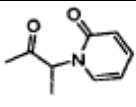
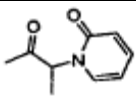
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
177	 Isómero 2	405,50	406,46	A	++
178	 Isómero 1	405,50	406,46	A	++
179	 Isómero 2	405,50	406,46	A	++
180	 Isómero 1	404,32	405,50	A	++
181	 Isómero 2	404,52	405,50	A	++
182	 Isómero 1	405,50	406,46	A	+++
183	 Isómero 2	405,50	406,46	A	++
184	 Isómero 1	418,54	419,54	A	+++
185	 Isómero 2	418,54	419,54	A	++

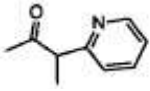
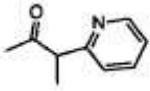
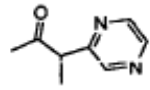
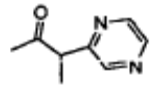
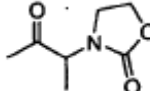
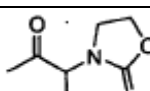
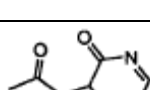
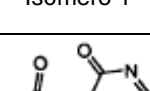
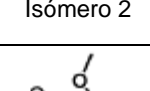
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
186	 Isómero 1	418,54	419,54	A	++++
187	 Isómero 2	418,54	419,54	A	++
188	 Isómero 1	463,59	464,60	A	++
189	 Isómero 2	463,59	464,60	A	+++
190	 Isómero 1	449,50	433,48(M-OH) 450,52	Fabricado de forma quiral a partir de ésteres separados anteriores	+++
191	 Isómero 2	449,50	433,48(M-OH) 450,52	Fabricado de forma quiral a partir de ésteres separados anteriores	+++
192	 Isómero 1	448,59	449,60	Fabricado de forma quiral a partir de ésteres separados anteriores	++
193	 Isómero 2	448,59	449,60	Fabricado de forma quiral a partir de ésteres separados anteriores	+++
194	 Isómero 1	463,59	464,60	A	+++

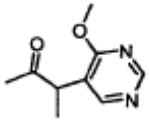
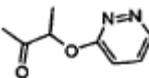
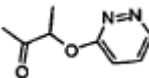
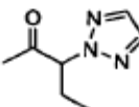
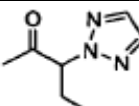
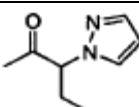
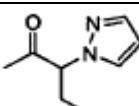
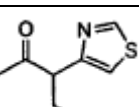
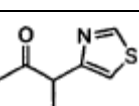
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
195	 Isómero 2	463,59	464,60	A	++
196	 Isómero 1	449,50	433,48(M-OH) 450,52	Fabricado de forma quiral a partir de ésteres separados anteriores	++
197	 Isómero 2	449,50	433,48(M-OH) 450,52	Fabricado de forma quiral a partir de ésteres separados anteriores	++
198	 Isómero 1	448,59	449,60	Fabricado de forma quiral a partir de ésteres separados anteriores	+++
199	 Isómero 2	448,59	449,60	Fabricado de forma quiral a partir de ésteres separados anteriores	++
200	 Isómero 1	421,57	422,55	A	+
201	 Isómero 2	421,57	422,55	A	++
202	 Isómero 1	431,54	432,50	A	++
203	 Isómero 2	431,54	432,50	A	++

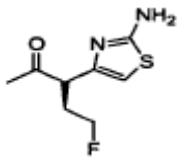
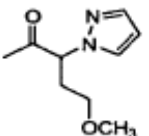
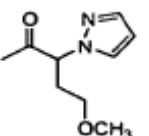
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
204	 Isómero 1	415,54	416,50	A	++
205	 Isómero 2	415,54	416,50	A	++
206	 Isómero 1	416,53	417,50	A	++
207	 Isómero 2	416,53	417,50	A	++
208	 Isómero 1	423,52	424,50	A	++
209	 Isómero 2	423,52	424,50	A	+++
210	 Isómero 1	418,50	419,47	A	+++
211	 Isómero 2	418,50	419,47	A	+++
212	 Isómero 1	446,55	447,51	A	+++

(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
213	 Isómero 2	446,55	447,51	A	+++
214	 Isómero 1	432,53	433,53	B	++++
215	 Isómero 2	432,53	433,53	B	+++
216	 Isómero 1	419,53	420,50	A	++
217	 Isómero 2	419,53	420,50	A	++
218	 Isómero 1	418,54	419,50	A	++
219	 Isómero 2	418,54	419,50	A	++
220	 Isómero 1	418,54	419,50	A	+
221	 Isómero 2	418,54	419,50	A	++

(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)⁺</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β_3 humano</u>
222		468,60	469,56	C	+
223		448,51	449,50	A	++
224		448,51	449,50	A	+++

Ejemplos 225 a 232

Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen en los ejemplos anteriores y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de materiales de partida apropiados. Los diastereómeros se separaron por HPLC quiral usando los procedimientos tal como se describen anteriormente.

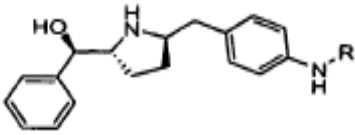
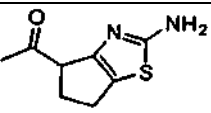
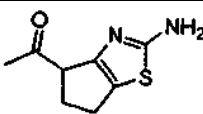
Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, la actividad funcional de β_3 humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

de 11 a 100 nM (+++);

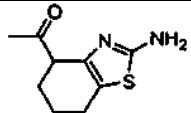
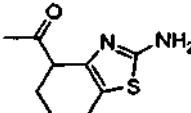
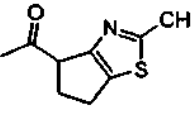
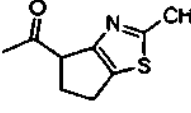
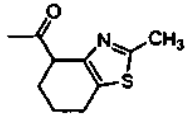
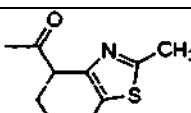
de 101 a 1.000 nM (++++); y

más de 1.000 nM pero menos de 3.000 nM (+++++).

Tabla 6

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)⁺</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β_3 humano</u>
					
225	 Isómero 1	448,59	449,50	C	+++
226	 Isómero 2	448,59	449,50	C	++++

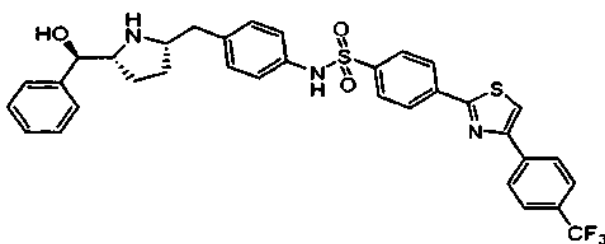
(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>COLUMNA QUIRAL</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
227	 Isómero 1	462,62	463,60	B	++++
228	 Isómero 2	462,62	463,60	B	+++++
229	 Isómero 1	447,60	448,60	B	+++
230	 Isómero 2	447,60	448,60	B	++++
231	 Isómero 1	461,63	462,60	C	++++
232	 Isómero 2	461,63	462,60	C	+++++

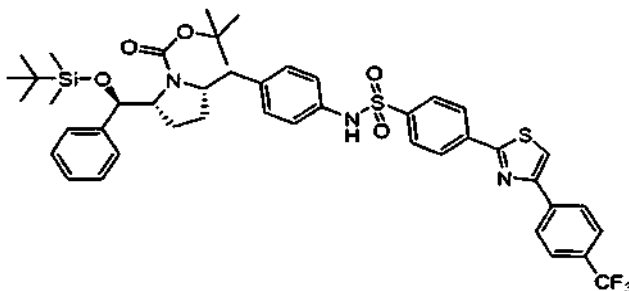
Ejemplo 233

N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-yl)metil]fenil]-4-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

5

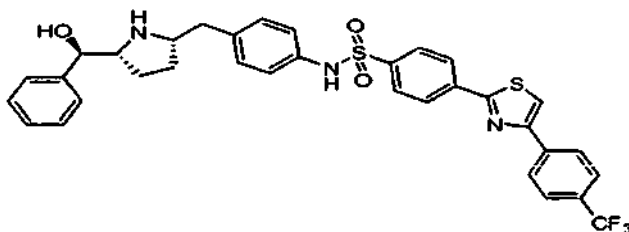


Etapa A: (2R, 5S)-2-[(R)-{tert-butyl(dimethyl)silil}oxi}(fenil)metil]-5-(4-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]fenil]sulfonil]amino)encil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 A una disolución de 10 mg (0,02 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-{(tert-butyl(dimethyl)silil}oxi}(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4a) (mezcla 5:1 cis/trans) en DMF anhidra, se le añadió i-6, (9,4 mg, 0,02 mmol) seguido de piridina (3,2 mg, 0,04 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (0,5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una
- 10 purificación en placa de CCF preparativa (500 µm), eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en hexano proporcionó el producto (16,2 mg, 93 %). m/z (ES) 865 (MH)⁺, 765 (M-Boc)⁺.

Etapa B: N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-4-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

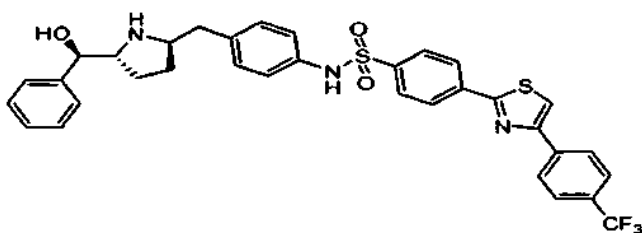


- 15 A una disolución de 16 mg (0,02 mmol) de (2R, 5S)-2-[(R)-{tert-butyl(dimethyl)silil}oxi}(fenil)metil]-5-(4-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]fenil]sulfonil]amino)encil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (a partir de la etapa A) en 0,25 ml de metanol, se le añadió 0,25 ml de HCl conc. y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2x) para retirar el agua. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua/MeOH (9:1:1) y se purificó en el HPLC de Gilson eluyendo con de un 0 a un 50 % en
- 20 gradiente de acetonitrilo/agua con un tampón TFA al 0,05 %. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar una espuma de color blanco (7,3 mg, 61 %). m/z (ES) 650 (MH)⁺. ¹RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,22 (d a, J = 7,8 Hz, 2H), 8,15-8,10 (m, 3H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 4 H), 7,16 (d a, J = 7,8 Hz, 2H), 7,09 (d a, J = 7,8 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 6,4, 13,0 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 7,7, 13,0 Hz, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,68-1,53 (m,
- 25 3H).

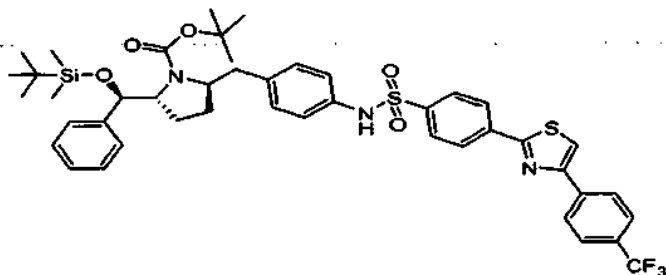
Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano del ejemplo 233 era de 1 a 10 nM.

Ejemplo 234

- 30 N-[4-((2R, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-4-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

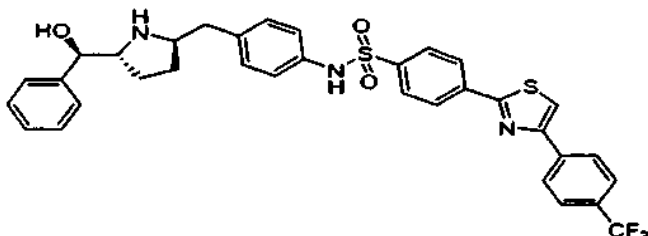


Etapa A: (2R, 5R)-2-[(R)-{tert-butil(dimetil)silil}oxi}(fenil)metil]-5-(4-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]fenil]sulfonil]amino)bencil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (2R, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-{tert-butil(dimetil)silil}oxi}(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4b) y cloruro de 4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}bencenosulfonilo (i-6) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 212, etapa A. El producto en bruto se purificó por placa de CCF preparativa eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto (8,1 mg, 81 %). m/z (ES) 865 (MH)⁺, 765 (M-Boc)⁺.

- 10 Etapa B: N-[4-((2R, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-4-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 8 mg de (2R, 5R)-2-[(R)-{tert-butil(dimetil)silil}oxi}(fenil)metil]-5-(4-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]fenil]sulfonil]amino)bencil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (a partir de la etapa A) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 233, etapa B. El producto en bruto se purificó en el HPLC de Gilson eluyendo con un 0 a un 50 % en gradiente de acetonitrilo/agua con un tampón TFA al 0,05 %. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar una espuma de color blanco (0,3 mg, 71 %). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,20 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 8,16-8,10 (m, 3H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,14 (d a, J = 7,7 Hz, 2H), 7,10 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 5,9, 12,4 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 7,6, 12,6 Hz, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 3H).

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β₃ humano del ejemplo 234 era de 11 a 100 nM.

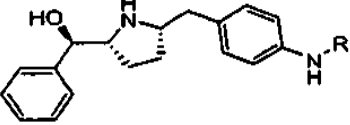
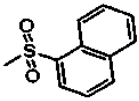
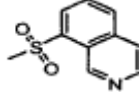
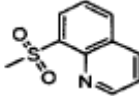
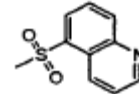
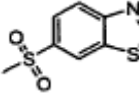
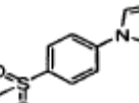
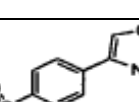
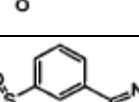
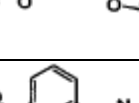
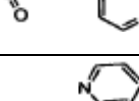
Ejemplos 235 a 250

- 25 Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados.

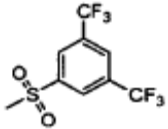
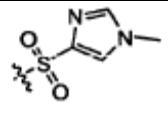
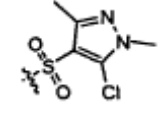
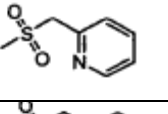
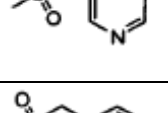
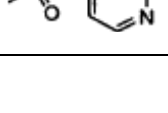
Usando los ensayos biológicos (RAβ₃-AMPC) tal como se ha descrito anteriormente, la actividad funcional de β₃ humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

- de 11 a 100 nM (+++);
 30 de 101 a 1.000 nM (++++); y
 más de 1.000 nM pero menos de 3.000 nM (+++++).

Tabla 7

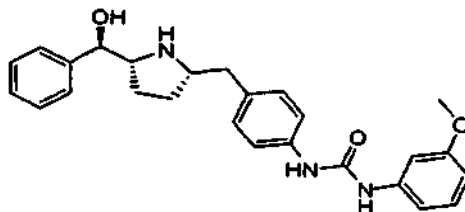
				
NÚMERO DE EJEMPLO	R	MW	EM (ES) (MH) ⁺	Actividad funcional de β_3 humano
235		472,60	473,60	++++
236		473,60	474,60	+++++
237		473,60	474,60	++++
238		473,60	474,60	++++
239		479,60	480,60	+++
240		488,61	489,60	++++
241		489,60	490,60	+++
242		504,60	505,60	++++
243		514,60	515,60	++++
244		515,66	516,62	++++

(continuación)

<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES) (MH)+</u>	<u>Actividad funcional de β3 humano</u>
245		558,55	558,49	+++
246		426,54	427,48	++++
247		475,03	474,98 (M) 477,01 (M+2)	+++++
248		437,57	438,50	++++
249		437,57	438,50	+++++
250		437,50	438,50	++++

Ejemplo 251

N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea



5

Etapa A: N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-5-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea

A una disolución de 30 mg (0,078 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-13a) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se le añadió 14 mg (0,094 mmol) de 1-isocianato-3-metoxibenceno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A ésta se le añadió a continuación TFA (0,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. Después de la eliminación de los componentes volátiles, ésta se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C 18; de un 10 a un 80 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua). Las fracciones puras se liofilizaron durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM 432,3 (M+1).

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano del ejemplo 251 era de 11 a 100 nM.

Ejemplos 252 a 262

Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados.

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, la actividad funcional de β_3 humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

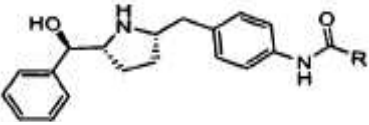
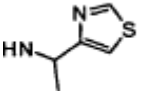
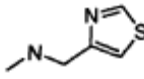
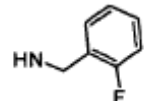
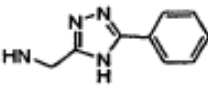
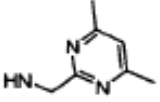
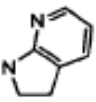
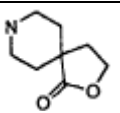
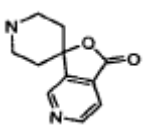
de 1 a 10 nM (++);

de 11 a 100 nM (+++); y

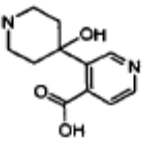
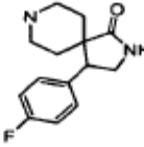
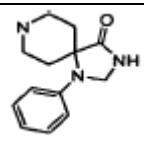
de 101 a 1.000 nM (++++).

5

Tabla 8

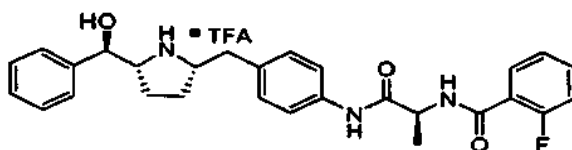
				
<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM(ES)(MH)⁺</u>	<u>Actividad funcional de β_3 humano</u>
252		436,58	437,56	++++
253		436,58	437,54	+++
254		433,53	434,53	++++
255		482,55	483,60	++
256		445,52	446,50	+++
257		428,59	429,60	++++
258		463,60	464,60	++++
259		512,63	513,60	++++

(continuación)

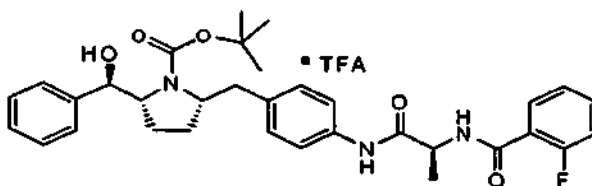
NÚMERO DE EJEMPLO	R	MW	EM(ES)(MH)+	Actividad funcional de β 3 humano
260		529,60	530,60	+++
261		656,68	657,70	+++
262		639,66	640,70	++

Ejemplo 263

5 2-fluoro-N-((1S)-2-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]amino)-1-metil-2-oxoetil)benzamida



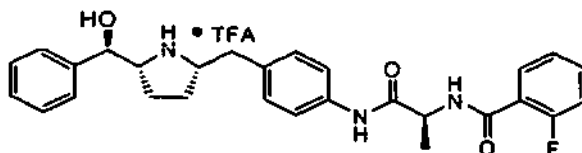
Etapa A: (2S, 5R)-2-[4-(((2S)-2-[(2-fluorobenzoil)amino]propanoil)amino)encil]-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético



10 A una disolución de 0,090 g (0,20 mmol) de producto intermedio 77 en 2 ml de diclorometano, se le añadió 0,027 ml (0,20 mmol) de trietilamina seguido de 0,032 g (0,20 mmol) de cloruro de 2-fluorobenzoílo comercialmente disponible. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación todos los componentes volátiles se retiraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 90 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua) y las fracciones puras se liofilizaron durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,035 g, 30 %). LCMS: m/z (ES) 576 (MH)⁺.

15

Etapa B: 2-fluoro-N-((1S)-2-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]amino)-1-metil-2-oxoetil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético



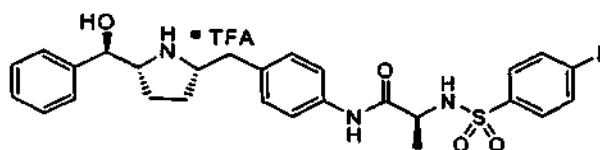
20 A una disolución agitada de 0,033 g (0,057 mmol) de (2S, 5R)-2-[4-(((2S)-2-[(2-

florobenzoil)amino]propanoil)amino)encil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético a partir de la etapa A anterior en 2,5 ml de diclorometano, se le añadió 0,5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación todos los componentes volátiles se retiraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 70 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua) y las fracciones puras se liofilizaron durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,027 g, 67 %). LCMS: m/z (ES) 476 (MH)⁺.

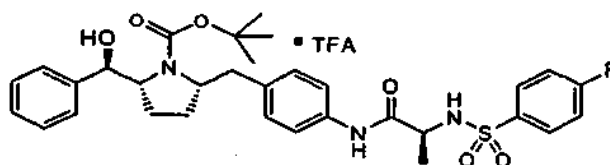
Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano del ejemplo 263 era de menos de 1 nM.

10 Ejemplo 264

(2S)-2-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-pirrolidin-2-il)metil)fenil]-propanamida

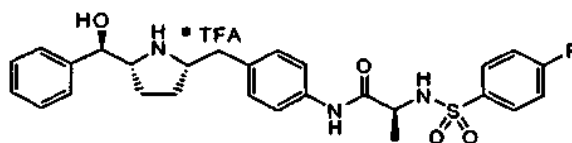


15 Etapa A: (2S, 5R)-2-[4-(((2S)-2-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino)propanoil)amino]encil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético



A una disolución de 0,085 g (0,19 mmol) de producto intermedio 77 en 3 ml de diclorometano, se le añadió 0,039 ml (0,28 mmol) de trietilamina seguido de 0,036 g (0,19 mmol) de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo comercialmente disponible. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación todos los componentes volátiles se retiraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 90 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua) y las fracciones puras se liofilizaron durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,047 g, 35 %). LCMS: m/z (ES) 612 (MH)⁺.

25 Etapa B: (2S)-2-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]-propanamida



A una disolución agitada de 0,047 g (0,065 mmol) de (2S, 5R)-2-[4-(((2S)-2-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino)propanoil)amino]encil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético a partir de la etapa A anterior en 2,5 ml de diclorometano, se le añadió 0,5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación todos los componentes volátiles se retiraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (TMC Pro-Pac C18; de un 0 a un 70 % de ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo/ ácido trifluoroacético al 0,1 % en gradiente de agua) y las fracciones puras se liofilizaron durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,030 g, 62 %). LCMS: m/z (ES) 512 (MH)⁺.

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β3 humano del ejemplo 264 era de entre 11 y 100 nM.

Ejemplos 265 a 273

Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados.

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, la actividad funcional de β3 humano de cada

compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

menos de 1 nM (+);

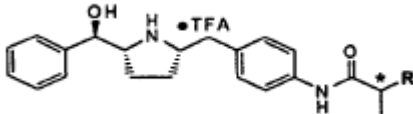
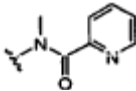
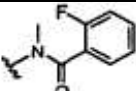
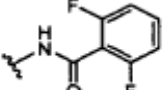
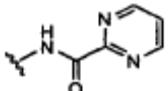
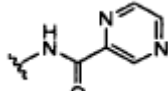

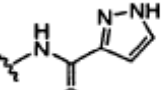
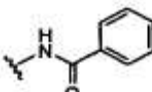
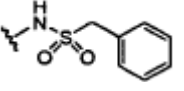
de 1 a 10 nM (++);

de 11 a 100 nM (+++); y

de 101 a 1.000 nM (++++).

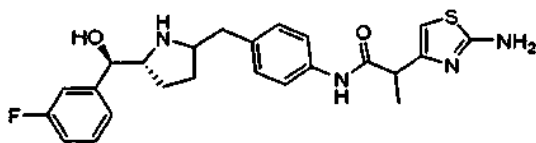
5

Tabla 9

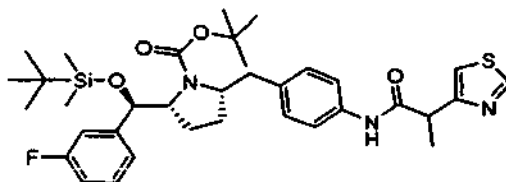
					
Ejemplo	*Diastereómero	R	MW	EM (MH) ⁺	Actividad funcional de β_3 humano
265	S		472	473	++++
266	S		490	491	+++
267	S		493	494	+
268	S		459	460	+
269	S		459	460	++
270	S		353	354	+++
271	S		447	448	+
272	S		457	458	+
273	S		507	508	+++

Ejemplos 274 y 275

2-(2-amino-1,3-tiazol-4-[4-((5R)-[(R)-hidroxi(3-fluorofenil)metil]pirrolidinil)metil]fenil)acetamida

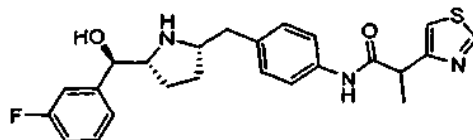


Etapa A: (2S, 5R)-2-[(R)-[[tert-butyl(dimethyl)silyloxy](3-fluorofenil)metil]-5-(4-[[2-(1,3-tiazol-4-il)propanoil]amino]bencil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 A una disolución de 50 mg (0,10 mmol) de (5R)-2-(4-aminobencil)-5-[(R)-[[tert-butyl(dimethyl)silyloxy](3-fluorofenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-4c) y ácido 2-(1,3-tiazol-4-il)-propanoico (15 mg, 0,10 mmol) en 3 ml de DMF anhidra, se le añadió una disolución 0,5 M de HOAt en DMF (0,2 ml, 0,10 mmol) seguido de EDC (25 mg, 0,15 mmol) y DIEA (16,5 μ l, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por placa de CCF preparativa (500 μ M), eluyendo con un 5 % de MeOH en diclorometano para producir el producto como una mezcla de diastereómeros. Los dos diastereómeros se separaron a continuación por HPLC quiral empleando una columna Daicel CHIRALPAK® AD® (eluyente: un 40 % de IPA en heptano). El primer diastereómero de elución se designó como isómero 1 y es un sólido incoloro. CL-EM: m/z (ES) 655 (MH)⁺, 677 (MNa)⁺. El segundo diastereómero de elución se designó como isómero 2 y es también un sólido incoloro. m/z (ES) 654 (MH)⁺, 676 (MNa)⁺.

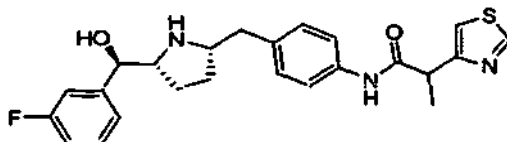
Etapa B: N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]pirrolidin-2-il)metil]-fenil]-2-(1,3-tiazol-4-il)propanamida (isómero 1) (ejemplo 274)



- 20 A una disolución de 8 mg (0,01 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-[[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)propanoil]amino]-bencil)-5-[(R)-[[tert-butyl(dimethyl)silyloxy](3-fluorofenil)metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (isómero 1) en 0,20 ml de metanol a partir de la etapa A, se le añadió 0,20 ml de HCl conc. y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2x) para retirar el agua. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua/MeOH (9:1:1) y se purificó en el HPLC de Gilson eluyendo con de un 0 a un 50 % en gradiente de acetonitrilo/agua con un tampón TFA al 0,05 %. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar una espuma de color blanco (ejemplo 274) (5,1 mg, 88 %). m/z (ES) 440 (MH)⁺.

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β humano del ejemplo 274 era de entre 11 y 100 nM.

- 30 Etapa C: N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]pirrolidin-2-il)metil]-fenil]-2-(1,3-tiazol-4-il)propanamida (isómero 1) (ejemplo 275)



- 35 A una disolución de 8 mg (0,01 mmol) (2S, 5R)-2-(4-[[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)propanoil]amino]-bencil)-5-[(R)-[[tert-butyl(dimethyl)silyloxy](3-fluorofenil)metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (isómero 2) en 0,20 ml de metanol a partir de la etapa A, se le añadió 0,20 ml de HCl conc. y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2x) para retirar el agua. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua/MeOH (9:1:1) y se purificó en el HPLC de Gilson eluyendo con de un 0 a un 50 % en gradiente de acetonitrilo/agua con un tampón TFA al 0,05 %. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar una espuma de color blanco (ejemplo 275) (4,3 mg, 79 %). m/z

(ES) 440 (MH)⁺.

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β_3 humano del ejemplo 275 era de menos de 1 nM.

Ejemplos 276 a 281

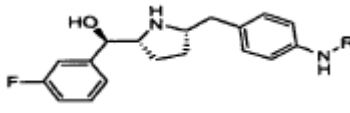
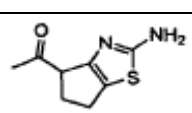
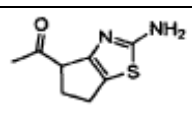
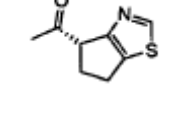
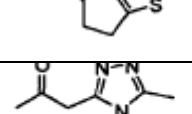
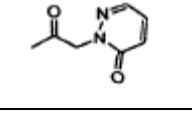
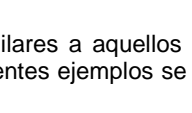
5 Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados. Los diastereómeros se separaron por HPLC quiral usando los procedimientos tal como se describen a continuación.

10 Procedimiento A: los diaestereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna ChiralPAK AD, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA, acetonitrilo o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como isómero 2.

Usando los ensayos biológicos (RA β_3 -AMPc) tal como se ha descrito anteriormente, la actividad funcional de β_3 humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

15 menos de 1 nM (+);
de 1 a 10 nM (++); y
de 11 a 100 nM (+++).

Tabla 10

				
Número de ejemplo	R	MW	EM (ES) (MH) ⁺	Actividad funcional de β_3 humano
276	 Isómero 1	466,39	467,50	+++
277	 Isómero 2	466,39	467,50	+
278		451,38	452,50	+++
279		451,38	452,50	+
280		423,21	424,20	++
281		436,19	437,20	++

Ejemplos 282 a 287

20 Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados. Los

diastereómeros se separaron por HPLC quiral usando los procedimientos tal como se describen a continuación.

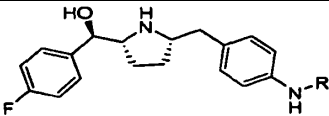
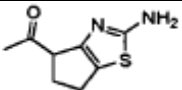
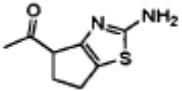
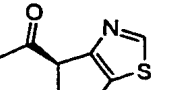
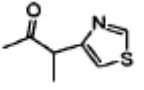
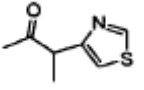
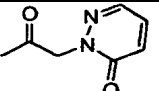
Procedimiento A: los diaestereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna ChiralPAK AD, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA, acetonitrilo o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como isómero 2.

- 5 Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, la actividad funcional de β_3 humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

menos de 1 nM (+);
de 1 a 10 nM (++); y
de 11 a 100 nM (+++).

10

Tabla 11

				
Número de ejemplo	R	MW	EM (ES) (MH) ⁺	Actividad funcional de β_3 humano
282	 Isómero 1	466,39	467,50	+++
283	 Isómero 2	466,39	467,50	+
284	 Isómero 1	451,38	452,50	+
285	 Isómero 1	439,39	440,40	+++
286	 Isómero 2	439,39	440,40	+
287	 Isómero 1	436,19	437,20	++

Ejemplos 288 a 293

- 15 Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados. Los diastereómeros se separaron por HPLC quiral usando los procedimientos tal como se describen a continuación.

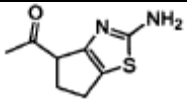
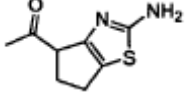
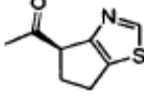
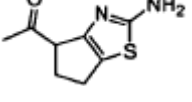
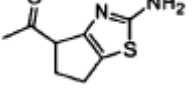
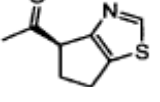
Procedimiento A: los diaestereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna ChiralPAK AD, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA, acetonitrilo o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de

elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como isómero 2.

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, la actividad funcional de β_3 humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

- 5 menos de 1 nM (+); y
de 11 a 100 nM (+++).

Tabla 12

Número de ejemplo	R	MW	EM (ES) (MH) ⁺	R ¹ R ²		Actividad funcional de β_3 humano
				R ¹	R ²	
288	 Isómero 1	484,41	485,40	F	H	+++
289	 Isómero 2	484,41	485,40	F	H	+
290	 Isómero 1	469,39	470,40	F	H	+
291	 Isómero 1	484,41	485,40	H	F	+++
292	 Isómero 2	484,41	485,40	H	F	+
293	 Isómero 1	469,39	470,40	H	F	+

Ejemplos 294 a 305

- 10 Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados. Los diastereómeros se separaron por HPLC quiral usando los procedimientos tal como se describen a continuación.

- 15 Procedimiento A: los diaestereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna ChiralPAK AD, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA, acetonitrilo o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como isómero 2.

Procedimiento C: los diaestereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna Pirkle (R,R)-WHELK-O, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA, acetonitrilo o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución

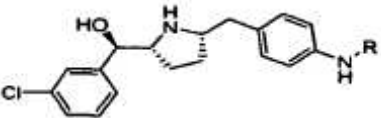
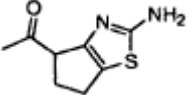
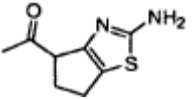
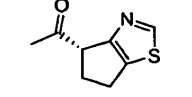
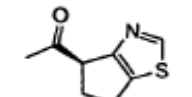
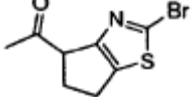
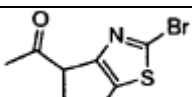
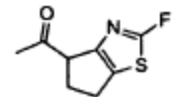
etiquetado como isómero 2.

Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, la actividad funcional de β_3 humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

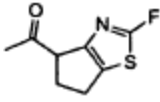
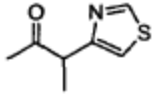
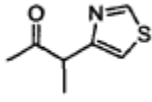
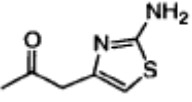
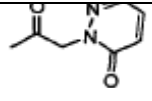
5

menos de 1 nM (+);
de 1 a 10 nM (++); y
de 11 a 100 nM (+++).

Tabla 13

					
<u>NÚMERO DE EJEMPLO</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>EM (ES)</u>	<u>COLUMNA</u>	<u>Actividad funcional de β_3 humano</u>
294	 Isómero 1	482,15	482,20 (M) ⁺ 484,20 (M+2) ⁺	A	+++
295	 Isómero 2	482,15	482,20 (M) ⁺ 484,20 (M+2) ⁺	A	+
296	 	467,14	467,10 (M) ⁺ 469,10 (M+2) ⁺	Fabricado a partir de material de partida quirál	+++
297	 	467,14	467,10 (M) ⁺ 469,10 (M+2) ⁺	Fabricado a partir de material de partida quirál	+
298	 Isómero 1	545,05	545,00 (M) ⁺ 547,00 (M+2) ⁺ 549,00 (M+4) ⁺	C	+
299	 Isómero 2	545,05	545,00 (M) ⁺ 547,00 (M+2) ⁺ 549,00 (M+4) ⁺	C	+++
300	 Isómero 1	485,13	485,10 (M) ⁺ 487,10 (M+2) ⁺	C	++

(continuación)

NÚMERO DE EJEMPLO	R	MW	EM (ES)	COLUMNA	Actividad funcional de β 3 humano
301	 Isómero 2	485,13	485,10 (M) ⁺ 487,10 (M+2) ⁺	C	+++
302	 Isómero 1	455,13	455,10 (M) ⁺ 457,10 (M+2) ⁺	A	++
303	 Isómero 2	455,13	455,10 (M) ⁺ 457,10 (M+2) ⁺	A	+++
304	 Isómero 1	456,13	456,10 (M) ⁺ 456,10 (M+2) ⁺	n/a	++
305	 Isómero 1	452,19	452,20 (M) ⁺ 454,20 (M+2) ⁺	n/a	+++

Ejemplos 306 a 311

- 5 Usando unos procedimientos similares a aquellos que se describen anteriormente y los de conocimiento general conocidos en la técnica, los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados. Los diastereómeros se separaron por HPLC quiral usando los procedimientos tal como se describen a continuación.

Procedimiento A: los diastereoisómeros se separaron por HPLC usando una columna ChiralPAK AD, eluyendo con mezclas de disolvente de IPA, acetonitrilo o etanol en o bien heptano o bien hexanos, con el primer isómero de elución etiquetado como isómero 1 y el segundo isómero de elución etiquetado como isómero 2.

- 10 Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, la actividad funcional de β 3 humano de cada compuesto se determinó y se muestra en la siguiente tabla, como los siguientes intervalos:

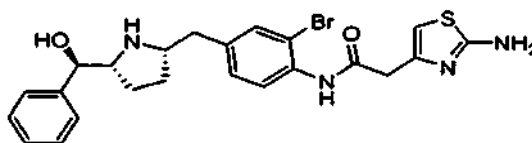
menos de 1 nM (+);
de 1 a 10 nM (++); y
de 11 a 100 nM (+++).

Tabla 14

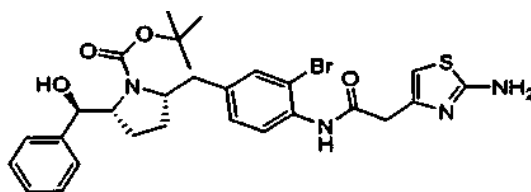
Número de ejemplo	R	MW	EM (ES) (MH) ⁺	R ⁵	R ⁶	Actividad funcional de β ₃ humano
306	 Isómero 1	466,57	467,50	F	H	+
307	 Isómero 2	466,57	467,50	F	H	+++
308	 Isómero 1	466,57	467,50	H	F	++
309	 Isómero 2	466,57	467,50	H	F	+++
310	 Isómero 1	482,15	482,20 (M) ⁺ 484,20 (M+2) ⁺	Cl	H	+
311	 Isómero 2	482,15	482,20 (M) ⁺ 484,20 (M+2) ⁺	Cl	H	++

Ejemplo 312

5 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-(2-bromo-4-(((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-pirrolidin-2-il)metil)fenil)-acetamida

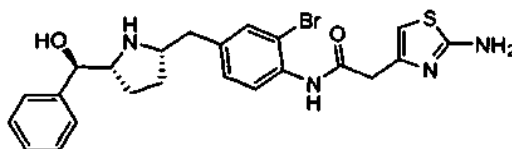


Etapa A: (2S, 5R)-2-(4-(((2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil)amino)-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de 115 mg (0,25 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-amino-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)-metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-80a) y ácido (2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (77 mg, 0,30 mmol) en 3,0 ml de DMF anhidra, se le añadió HOBt (44 mg, 0,32 mmol) y a continuación EDC (66 mg) y DIEA (0,22 ml, 1,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de Gilson de fase inversa eluyendo con un gradiente de un 10 a un 90 % de acetonitrilo en agua con un tampón TFA al 0,05 % para proporcionar el producto (105 mg, 81 %). m/z (ES) 601 (M)⁺ y 603 (M+2)⁺, también 623 (MNa)⁺ y 625 (MNa+2)⁺.

10 Etapa B: 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[2-bromo-4-((2S, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]acetamida

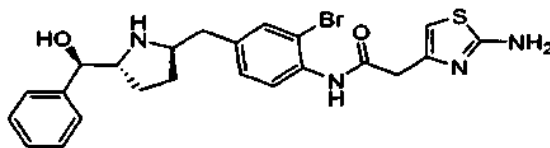


15 A una disolución de 105 mg (0,175 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-[[2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino]-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (a partir de la etapa A) en 2,0 ml de DCM se le añadió 1,0 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2x) para eliminar el exceso de ácido. El residuo se recogió a continuación en acetonitrilo/agua/MeOH (9:1:1) y se purificó en el HPLC de Gilson eluyendo con de un 10 a un 90 % en gradiente de acetonitrilo/agua con un tampón TFA al 0,05 %. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar una espuma de color blanco (77 mg, 88 %). m/z (ES) 501(M)⁺ y 503 (M+2)⁺, también 523 (MNa)⁺ y 525 (MNa+2)⁺.

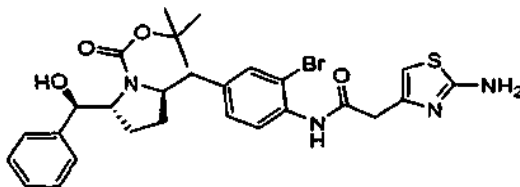
Usando los ensayos biológicos que se describen anteriormente, se determinó que la actividad funcional de $\beta 3$ humano del ejemplo 312 era de 11 a 100 nM.

Ejemplo 313

25 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[2-bromo-4-((2R, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]acetamida



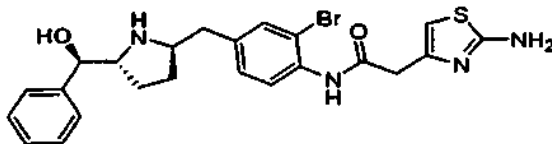
Etapa A: (2R, 5R)-2-(4-[[2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino]-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



30 A una disolución de 81 mg (0,18 mmol) de (2R, 5R)-2-(4-amino-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)-metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (i-80b) y ácido (2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (45 mg, 0,18 mmol) en 2,0 ml de DMF anhidra, se le añadió HOBt (31 mg, 0,23 mmol) y a continuación EDC (45 mg) y DIEA (0,16 ml, 0,88 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de Gilson de fase inversa eluyendo con un gradiente de un 10 a un 90 % de acetonitrilo en agua con un tampón TFA al 0,05 %

para proporcionar el producto (75 mg, 81 %). m/z (ES) 601(M)⁺ y 603 (M+2)⁺, también 623 (MNa)⁺ y 625 (MNa+2)⁺.

Etapa B: 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[2-bromo-4-((2R, 5R)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]-fenil]acetamida



- 5 A una disolución de 75 mg (0,124 mmol) de (2R, 5R)-2-(4-[[2-amino-1,3-tiazol-4-il]acetil]amino)-3-bromobencil)-5-[(R)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (a partir de la etapa A, ejemplo 313) en 2,0 ml de DCM se le añadió 1,0 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2x) para eliminar el exceso de ácido. El residuo se recogió a continuación en acetonitrilo/agua/MeOH (9:1:1) y se purificó en el HPLC de Gilson eluyendo con de un 10 a un 90 %
10 en gradiente de acetonitrilo/agua con un tampón TFA al 0,05 %. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar una espuma de color blanco (56 mg, 90 %). m/z (ES) 501 (M)⁺ y 503 (M+2)⁺, también 523 (MNa)⁺ y 525 (MNa+2)⁺.

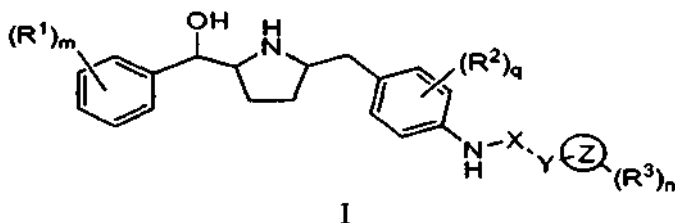
Usando los ensayos biológicos (RA β_3 -AMPc) tal como se ha descrito anteriormente, se determinó que la actividad funcional de β_3 humano del ejemplo 313 era de 101 a 1.000 nM.

- 15 A pesar de que la invención que se describe e ilustra con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma. Por ejemplo, pueden ser aplicables unas dosificaciones efectivas distintas de las dosificaciones particulares tal como se exponen anteriormente en el presente documento, como consecuencia de las variaciones en la capacidad de respuesta del mamífero que se está tratando para cualquiera de las indicaciones para los agentes activos que se usaron en la presente invención, tal como se ha indicado anteriormente. De forma análoga, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular
20 seleccionado, o de si están presentes o no vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención. Se pretende, por lo tanto, que la invención se defina por el alcance de las siguientes reivindicaciones y que dichas reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo:



5 en la que

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

10 t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

X es $-\text{CO}-$ o $-\text{SO}_2-$;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) alcanodiilo C_1-C_5 , alquendiilo C_2-C_5 , y alquindiilo C_2-C_5 , en el que cada uno de alcanodiilo, alquendiilo y alquindiilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, $-\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_p$ -alquilo C_1-C_3 ;

15 (2) $-(\text{CR}^a\text{R}^a)_j-\text{Q}-(\text{CR}^a\text{R}^a)_k$, en el que j y k son enteros que se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2,

(3) un enlace, y

20 (4) fenileno opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos que se seleccionan independientemente entre R^1 ;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) fenilo,

(2) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

25 (3) un anillo de benceno condensado con un anillo carbocíclico C_5-C_{10} ,

(4) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y

30 (5) un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo carbocíclico C_5-C_{10} ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno,

(2) cicloalquilo C_3-C_6 ,

(3) halógeno,

35 (4) nitro,

(5) ciano,

(6) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,

(7) $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$,

(8) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, y

40 (9) $-\text{QR}^b$;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_1-C_5 ;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, $-\text{OR}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, y $-\text{CONR}^a\text{R}^b$,

45 (2) $-(\text{CH}_2)_t$ -fenilo o $-(\text{CH}_2)_t$ -O-fenilo, y en el que dicho fenilo en cada uno está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, y $-\text{OR}^a$,

(3) oxo,

(4) tioxo,

- (5) halógeno,
 (6) $-\text{CN}$,
 (7) cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_6$,
 (8) $-(\text{CH}_2)_t\text{--anillo heterocíclico}$ o $-(\text{CH}_2)_t\text{--O--anillo heterocíclico}$, y en el que el anillo heterocíclico en cada uno es un anillo de 5 o de 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente ortocondensado con un anillo de benceno, y opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_5$ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, y $-\text{OR}^a$,
 (9) $-\text{OR}^a$,
 (10) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,
 (11) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
 (12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$,
 (12) $-\text{NR}^a\text{R}^b$,
 (13) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$,
 (14) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, y
 (15) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
 (2) alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- (a) hidroxilo,
 (b) halógeno,
 (c) $-\text{CO}_2\text{R}^a$
 (d) $-\text{S}(\text{O})_p\text{--alquilo } \text{C}_1\text{--C}_3$;
 (e) cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$,
 (f) alcoxilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 halógenos, y
 (g) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_5$ y $-\text{OR}^a$,

- (3) cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$, y
 (4) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- (a) halógeno,
 (b) nitro,
 (c) $-\text{NR}^a\text{R}^a$,
 (d) $-\text{OH}$,
 (e) alcoxilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 halógenos,
 (f) $-\text{S}(\text{O})_p\text{--alquilo } \text{C}_1\text{--C}_6$; y
 (g) alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos que se seleccionan entre hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$, y $-\text{QR}^c$;

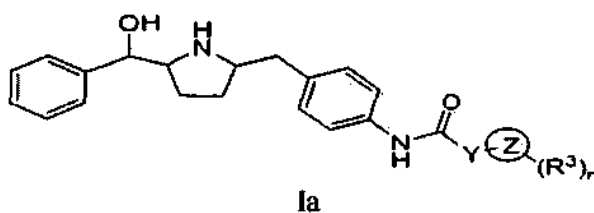
R^c se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) Z opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos que se seleccionan entre halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_5$ y alcoxilo $\text{C}_1\text{--C}_5$, y
 (2) alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) $\text{N}(\text{R}^a)\text{--}$,
 (2) $-\text{O--}$, y
 (3) $-\text{S}(\text{O})_p\text{--}$.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo:



en la que Y, Z, R³ y n son tal como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que Y es metileno, -CH(CH₃)- o un enlace.

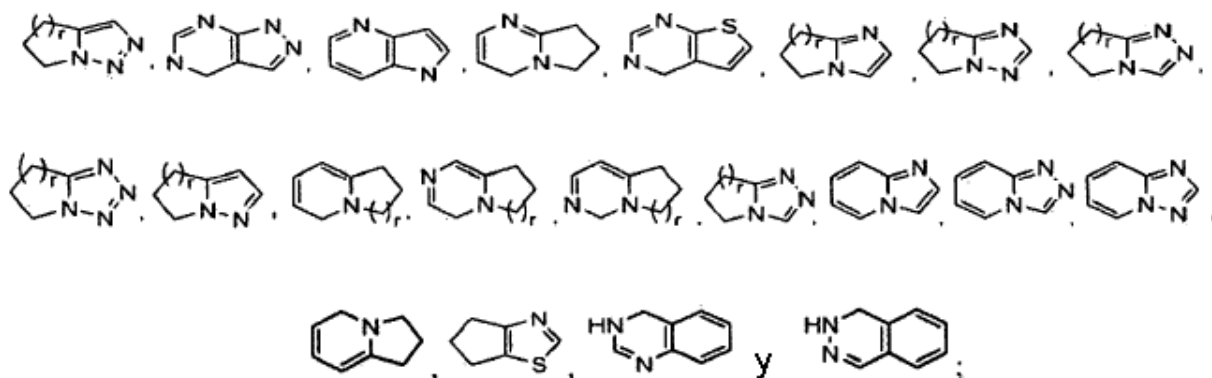
4. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que Z es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y de 0 a 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente entre N, O y S, o un heterociclo de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o de azufre, o Z es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo carbocíclico C₅-C₆, y en el que dicho anillo heterocíclico es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y de 0 a 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente entre N, O y S, o un heterociclo de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno de anillo, o 1 átomo de nitrógeno de anillo y un átomo de oxígeno o de azufre de anillo, o Z es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que dicho anillo condensado tiene de 2 a 5 heteroátomos, al menos uno de los cuales es nitrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Z es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y de 0 a 3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente entre N, O y S.

6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Z se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, piridilo, dihidropiridilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, pirazinilo, dihidro-pirazinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,2,5-oxadiazolilo.

7. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Z es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en el que el anillo condensado tiene de 2 a 4 átomos de nitrógeno y ningún otro heteroátomo.

8. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Z se selecciona entre el grupo que consiste en:



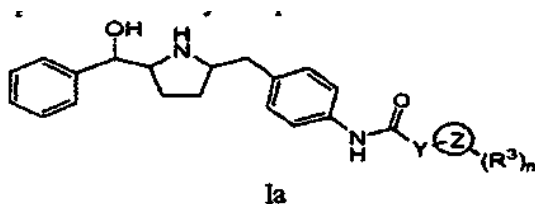
en las que r es 1 o 2.

9. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en el que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o -OR^a,
- (2) oxo,
- (3) halógeno,
- (4) -OR^a,
- (5) -C(O)NR^aR^a, y
- (6) -NR^aR^a;

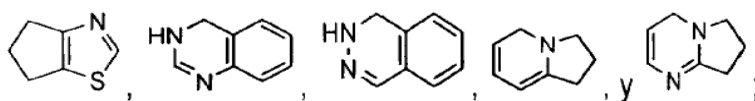
en los que R^a es tal como se define en la reivindicación 6,

10. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo:



en la que

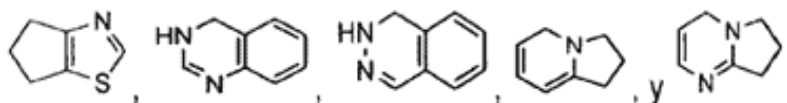
- 5 n es 0, 1 o 2;
 Y se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y un enlace;
 Z se selecciona entre el grupo que consiste en tiazolilo, piridilo, dihidropiridilo, 1,2,4-triazolilo, pirimidinilo, dihidro-pirimidinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo, pirazolilo,



- 10 y
 R3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) metilo,
 (2) oxo, y
 (3) $-\text{NH}_2$.

- 15 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que Z se selecciona entre el grupo que consiste en:



12. El compuesto de la reivindicación 18,

en el que n es 1;
 Y es un enlace;
 Z es



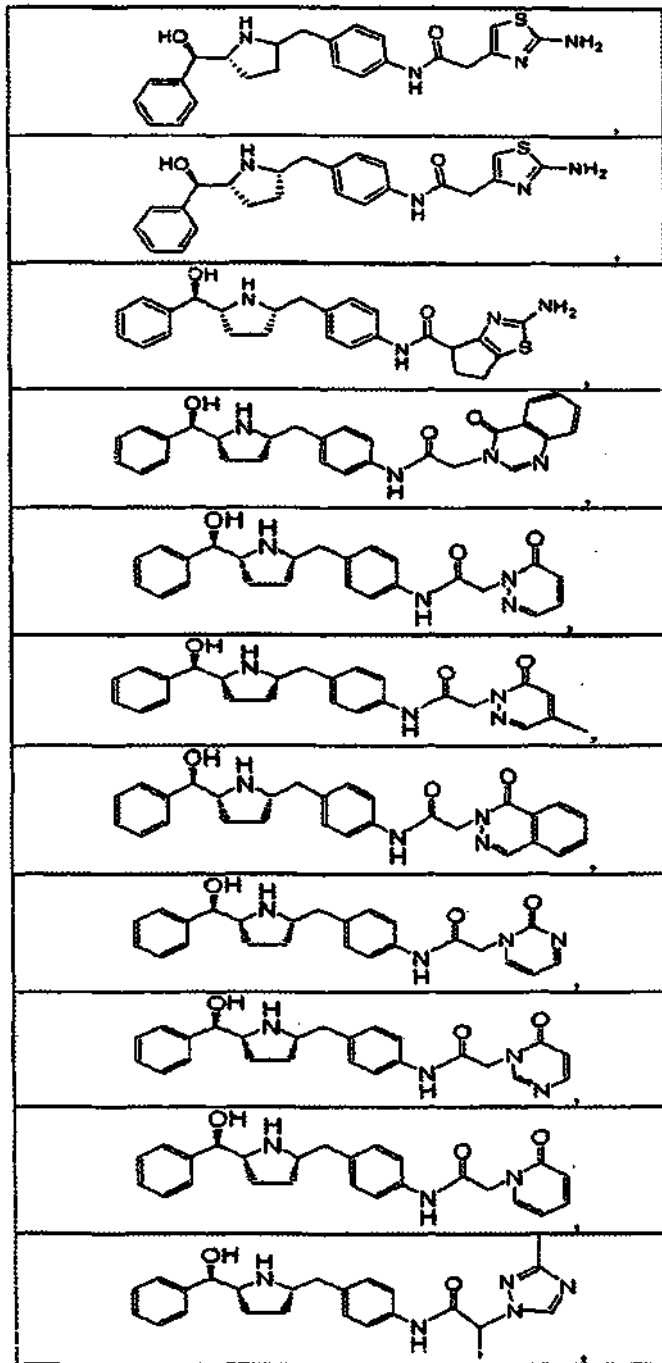
y
 R³ es oxo.

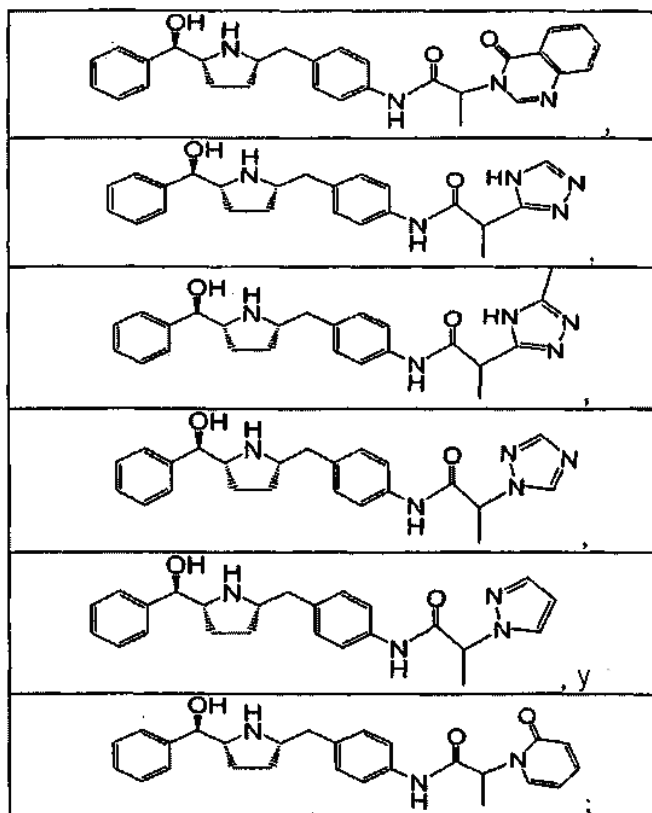
- 25 13. El compuesto de la reivindicación 10, en el que Z se selecciona entre el grupo que consiste en tiazolilo, piridilo, dihidropiridilo, 1,2,4-triazolilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, piridazinilo, dihidropiridazinilo y pirazolilo.

14. El compuesto de la reivindicación 13,

en el que n es 1;
 Y es $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
 Z es 1,2,4-triazolilo; y
 R3 es metilo.

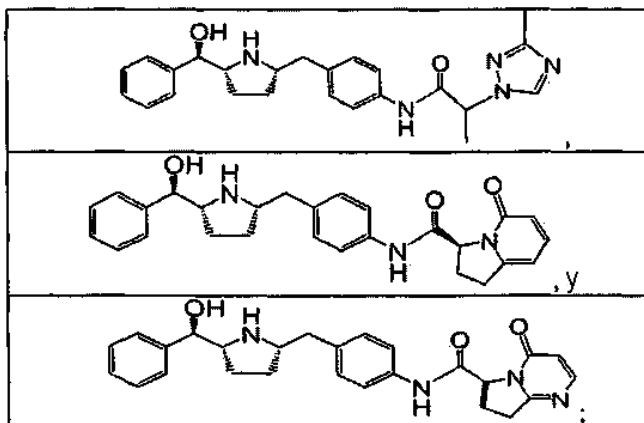
- 30 15. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

16. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano por terapia.

15

19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 en el que la terapia es el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de (1) vejiga hiperactiva, (2) incontinencia urinaria, (3) incontinencia urinaria de urgencia y (4) urgencia urinaria.

- 5 20. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado de (1) vejiga hiperactiva, (2) incontinencia urinaria, (3) incontinencia urinaria de urgencia y (4) urgencia urinaria.
21. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo y un segundo agente activo.
- 10 22. La combinación de la reivindicación 21, en la que el segundo agente activo es un antagonista del receptor muscarínico.