

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 081**

51 Int. Cl.:

C07D 265/10 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2008 E 08794755 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **12.05.2010 EP 2183229**

54 Título: **Síntesis de inhibidores de la 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1**

30 Prioridad:

26.07.2007 US 962058 P
31.10.2007 US 1253
01.05.2008 US 49650

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2013

73 Titular/es:

VITAE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
502 WEST OFFICE CENTER DRIVE
FORT WASHINGTON, PA 19034, US

72 Inventor/es:

XU, ZHENRONG

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 081 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

Síntesis de inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

0001 Los inhibidores de la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 1 (11 β -HSD1) son fármacos prometedores para el tratamiento de una serie de enfermedades y trastornos, como se describe en detalle en la Solicitud de Patente Provisional US 60/962,058, presentada el 26 de julio de 2007; - Solicitud de Patente Provisional US 61/001,253, presentada el 31 de octubre 2007; Solicitud de Patente Provisional US 61/049,650, presentada el 1 de mayo, 2008, y la Solicitud Internacional WO 2009/017664.

0002 Por ejemplo, los inhibidores 11 β -HSD1 son prometedores para el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión, trastornos cardiovasculares relacionados con la hipertensión, hiperlipidemia, efectos de los glucocorticoides nocivos sobre la función neuronal (por ejemplo, deterioro cognitivo, demencia y/o depresión), presión intraocular elevada, varias formas de enfermedad ósea (por ejemplo, osteoporosis), tuberculosis, lepra (enfermedad de Hansen), psoriasis, y curación defectuosa de heridas (por ejemplo, en pacientes que presentan intolerancia a la glucosa y/o diabetes de tipo 2).

0003 Hay una necesidad de métodos mejores, por ejemplo, más económicos y más eficientes para la síntesis de los inhibidores de 11 β -HSD1.

0004 EP-A-0 928 789 describe derivados de 6-feniltetrahydro-1,3-oxazin-2-ona y composiciones medicinales que contienen los mismos.

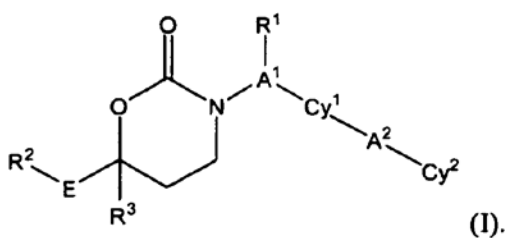
0005 Shibata et al (J. Heterocyclic Chem., 24, 361 (1987)) describe la cicloadición de oxetanos con heterocumulenos catalizada por un complejo yoduro de organoestaño-base de Lewis.

0006 Chemical Abstracts, vol. 98, 1983, no. 89280k describe la síntesis de 1,3-oxazin-2,4-dionas específicas utilizando una reacción de Reformatsky especificada seguido por tratamiento con 4-MeC₆H₄NCO.

RESUMEN DE LA INVENCION

0007 La presente invención proporciona métodos económicos y eficientes para la síntesis de inhibidores de 11 β -HSD1, por ejemplo, compuestos de oxazinona y compuestos terciarios de oxazinona alcohol como se describe aquí.

0008 Una realización de la presente invención es un método para preparar un compuesto de oxazinona representado por la fórmula estructural (I):



R¹ está (a) ausente o (b) se selecciona de alquilo(C1-C6) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₃)alcoxi(C₁-C₃) opcionalmente sustituido, y alcoxi (C₁-C₃) alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido;

E es (a) un enlace o (b) alqueno(C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₂), en el que el O está unido a R², cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo, trifluorometilo y oxo;

R² se selecciona de alquilo(C1-C6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 se selecciona de alquilo(C1-C6) opcionalmente sustituido, alqueno(C2-C6) opcionalmente sustituido, alquino(C2-C6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C3-C5)alquilo(C1-C4) opcionalmente sustituido, alcoxi(C1-C3)alcoxi(C1-C3) opcionalmente sustituido y alcoxi(C1-C3)alquilo(C1-C3) opcionalmente sustituido;

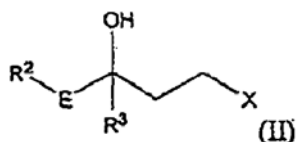
5 A^1 es (a) un enlace, o (b) alqueno(C1-C3), CH_2CH_2O , en el que el oxígeno está unido a CY^1 ;

Cy^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido o heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido;

10 A^2 es (a) un enlace, O, S o NR^4 , donde R^4 es alquilo(C1-C3) o cicloalquilo(C3-C6); o (b) alqueno(C1-C3) o alcoxi(C1-C2), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre metilo, etilo, o trifluorometilo.

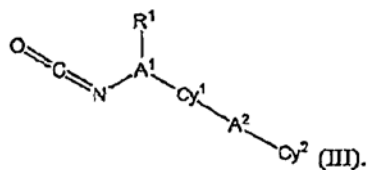
Cy^2 es (a) hidrógeno o (b) arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

0009 El método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto β -haloalcohol, por ejemplo un compuesto β -haloalcohol representado por la fórmula estructural (II)



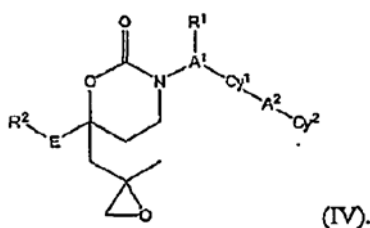
15

con un compuesto de isocianato representado por la fórmula estructural (III)



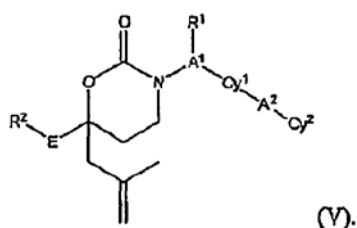
X es un grupo saliente

20 0010 Otra realización de la presente invención comprende además la preparación de un compuesto epoxídico representado por la fórmula estructural (IV):



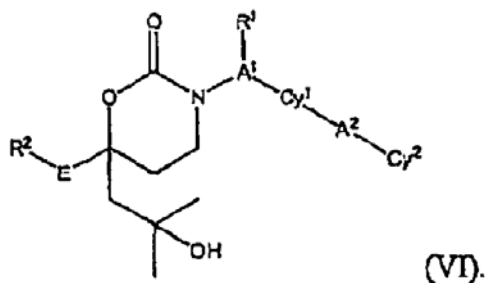
0011 El método comprende la etapa de oxidar con un reactivo de epoxidación un intermedio 2-metil-3-propenilo representado por la fórmula estructural siguiente:

25



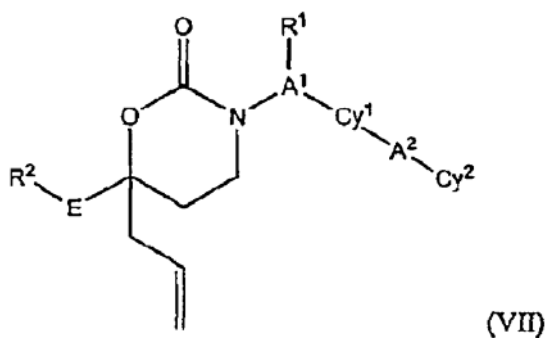
A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, R² y E en las fórmulas estructurales (IV) y (V) son como se define en la fórmula estructural (I).

- 5 0012 Otra realización de la presente invención comprende además la preparación de compuesto terciario oxazinona de alcohol representado por la fórmula estructural (VI):



- 10 El método comprende la etapa de reducción del grupo epóxido del compuesto epóxido representado por la fórmula estructural (IV) con un agente reductor. A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, R² y E en la fórmula estructural (VI) son como se define en la fórmula estructural (V).

0013 En una realización alternativa, el compuesto terciario oxazinona de alcohol representado por la fórmula estructural (VI) se pueden preparar utilizando el compuesto de fórmula estructural VII:



- 15 siguiendo el esquema de síntesis establecido en la figura. 2. Ejemplo 22 proporciona detalles de las etapas de síntesis de la Fig. 2 para la preparación de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil) etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona.

0014 A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, R² y E en la fórmula estructural (VII) son como se define en la fórmula estructural (I).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

0015

FIG. 1 es una vista esquemática, que muestra la síntesis de un compuesto terciario oxazinona de alcohol específico, un inhibidor de 11 β -HSD1, utilizando los métodos descritos aquí.

- 5 FIG. 2 es una vista esquemática, que muestra la síntesis de un compuesto terciario oxazinona de alcohol específico, un inhibidor de 11 β -HSD1, utilizando los métodos descritos aquí.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

0016 La presente invención proporciona métodos para sintetizar inhibidores de 11 β -HSD1, por ejemplo, compuestos de oxazinona y compuestos terciarios de oxazinona alcohol como se describe aquí.

- 10 0017 El compuesto de oxazinona representado por la fórmula estructural (I), por ejemplo, los compuestos 5 y 6 (ver Figura), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto β -haloalcohol representado por la fórmula estructural (II) con un compuesto de isocianato representado por la fórmula estructural (III). Ambos, el compuesto β -haloalcohol y el compuesto de isocianato pueden ser preparados a partir de compuestos disponibles comercialmente usando métodos conocidos en la materia
15 (ver, sección de Ejemplificación).

- 0018 El compuesto terciario oxazinona alcohol representado por la fórmula estructural (VI) tal como, por ejemplo, el compuesto 8 (ver Figura 1) se prepara oxidando primero el intermedio 2-metil-3-propenilo representado por la fórmula estructural (V) con un reactivo de epoxidación para obtener el compuesto epóxido representado por la fórmula estructural (IV). El intermedio 2-metil-3-propenilo es un compuesto
20 de oxazinona que puede ser preparado usando el método descrito en el párrafo anterior, donde R³ es 2-metil-3-propenilo. En una segunda etapa, el grupo epóxido del compuesto epóxido es reducido con un agente reductor para formar el compuesto terciario oxazinona alcohol.

- 0019 Pueden usarse compuestos de oxazinona y compuestos terciarios oxazinona alcohol representados por las fórmulas estructurales (I) y (VI), respectivamente, para los que Cy¹ es fenilo sustituido con un grupo saliente (por ejemplo, -Br) y opcionalmente sustituido con uno o más
25 sustituyentes adicionales, para preparar un grupo biarilo que contiene inhibidores de 11 β -HSD1, por ejemplo, mediante el uso de una reacción de acoplamiento "Suzuki" como se describe en el Ejemplo 111 de la Solicitud de Patente Provisional US 60/962,058, presentada el 26 de julio 2007. Alternativamente, pueden usarse compuestos de oxazinona representados por las fórmulas estructurales (I) y (VI), respectivamente, para los que Cy¹ es fenilo sustituido con un grupo saliente (por ejemplo, -Br) y
30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, para preparar el grupo biarilo que contiene inhibidores de 11 β -HSD1, por conversión del grupo saliente (por ejemplo, -Br) a un ácido borónico o éster boronato, seguido del uso de una reacción de acoplamiento "Suzuki" con Cy²-Cl o Cy²-Br (ver EJEMPLO 23). Alternativamente, el grupo biarilo que contiene inhibidores de 11 β -HSD1 puede
35 obtenerse a partir de compuestos de isocianato que ya contienen el grupo biarilo utilizando los métodos de la presente invención. La síntesis de una variedad de compuestos biarilo se proporciona en la sección de Ejemplificación.

- 0020 Una descripción detallada de cada reacción en las síntesis se proporciona a continuación. En el análisis siguiente, A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, R² y E tienen los significados indicados anteriormente a menos
40 que se indique lo contrario. En casos donde los intermedios sintéticos y los productos finales descritos a continuación contienen grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo grupos amino, hidroxilo, tiol, sulfonamida, amida, y ácido carboxílico, que pueden interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso emplear formas protegidas del intermedio. Los métodos para la selección, introducción y posterior eliminación de los grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la materia. (TW
45 Greene y P. G. M. Wuts "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica" John Wiley & Sons, Inc., Nueva York 2007, incorporado aquí como referencia en su totalidad). Tales manipulaciones del grupo protector se asumen en la discusión de abajo y no se describen de manera explícita. El término "protegido" como se usa aquí en combinación con términos que denotan grupos químicos, por ejemplo, piperidinilo protegido,
50 se refiere al grupo químico con sus grupos funcionales que pueden interferir con una reacción deseada de haber reaccionado con un grupo protector, por ejemplo, el átomo de nitrógeno de anillo en el caso de piperidina.

COMPUESTOS DE OXAZINONA

0021 El compuesto de oxazinona representado por la fórmula estructural (I) se prepara haciendo reaccionar un compuesto β -haloalcohol representado por la fórmula estructural (II) con un compuesto de isocianato representado por la fórmula estructural (III) como se muestra arriba. Normalmente, la reacción de un β -haloalcohol con el compuesto de isocianato se lleva a cabo en presencia de una base. Más normalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base no nucleófila. Más normalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base de amina no nucleófila. Bases amida no nucleófilas adecuadas incluyen, pero no se limitan a amida de litio (LiNH_2), amida de sodio (NaNH_2), dimetilamida de litio, dietilamida de litio, diisopropilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, amidas basadas en silicio, tales como amida bis (trimetilsilil) de sodio y potasio, tetrametilpiperidida de litio, y tetrametilpiperidina de litio. Otras bases no nucleófilas incluyen pero no están limitadas a hidruro de sodio, terc-pentóxido sódico y terc-butóxido sódico. Ejemplos de bases adecuadas de aminas no nucleófilas incluyen, pero no se limitan a, diisopropiletilamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 2,8,9-trimetil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobicyclo[3.3.3]undecano y similares. Más normalmente, la base es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Aunque puede usarse un exceso de ya sea el compuesto β -haloalcohol o el compuesto de isocianato, el compuesto de isocianato es más comúnmente usado en exceso. Normalmente, se usan desde aproximadamente uno a unos diez equivalentes de base en relación a β -haloalcohol, más normalmente de aproximadamente uno a unos seis equivalentes, y, aún más normalmente, de uno a unos 5 equivalentes. Normalmente la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico anhidro, no nucleofílico a concentraciones de compuesto de β -haloalcohol entre aproximadamente 0.01 M y 5 M. Concentraciones de compuestos de β -haloalcohol son más normalmente, sin embargo, entre alrededor de 0.05 M y 2 M. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a los disolventes etéreos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (TF), terc-butil metil éter y 1,4-dioxano, y disolventes no-etéreos tales como dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo y similares. Temperaturas de reacción adecuadas oscilan generalmente desde aproximadamente 0°C a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente. Más normalmente, las temperaturas son lo suficientemente altas para permitir reflujo, por ejemplo, unos 68°C para tetrahidrofurano.

COMPUESTOS EPOXÍDICOS

0022 El compuesto epóxido representado por la fórmula estructural (IV) se prepara por oxidación del grupo propenilo del intermedio 2-metil-3-propenilo representado por la fórmula estructural (V) con un reactivo de epoxidación. El intermedio 2-metil-3-propenilo es un compuesto de oxazinona que se puede preparar usando el método descrito en los párrafos anteriores (por ejemplo, la reacción de un compuesto de la Fórmula II con un compuesto de la Fórmula III). Reactivos de epoxidación adecuados incluyen, pero no se limitan a peróxidos (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de t-butilo), ácidos peroxicarboxílicos (por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA), ácido peracético, ácido pertrifluoroacético), hexahidrato de magnesio bis(monoperoxifitalato), monoperoxisulfato de potasio, opcionalmente en presencia de 1,2:4,5-di-O-isopropiliden- β -D-eritro-2,3-hexodiulo-2,6-piranos, dimetildioxirano y similares. Normalmente, el reactivo de epoxidación es un ácido peroxicarboxílico, y, más normalmente, es ácido 3-cloroperbenzoico. Normalmente, se usan desde aproximadamente uno a unos diez equivalentes de reactivo de epoxidación respecto a 2-metil-3-propenilo intermedio, más normalmente de aproximadamente uno a unos seis equivalentes, y, más normalmente, desde aproximadamente uno a unos 2 equivalentes. Normalmente la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico, no nucleofílico a concentraciones de intermedio 2-metil-3-propenilo entre unos 0.01 M y 5 M. Concentraciones de intermedio 2-metil-3-propenilo son más normalmente, sin embargo, entre unos 0.05 M y 2 M. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano acetónitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), o triamida hexametilfosforosa y disolventes etéreos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (TF) y 1,4-dioxano. Normalmente, el disolvente es un disolvente halogenado. Más normalmente, el disolvente es diclorometano o 1,2-dicloroetano. Más normalmente, el disolvente es diclorometano. Temperaturas de reacción adecuadas oscilan generalmente desde unos 0°C a cerca del punto de ebullición del disolvente usado. Más normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

COMPUESTOS TERCIARIOS DE OXAZINONA ALCOHOL

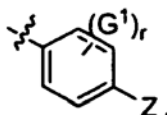
0023 El compuesto terciario oxazinona alcohol representado por la fórmula estructural (VI) se prepara por reducción del grupo epóxido del compuesto epóxido representado por la fórmula estructural (IV) con un agente reductor. Los agentes reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a agentes reductores de hidruro, tales como trietilborohidruro de litio, LiAlH_4 , LiBH_4 , hidruro tri-t-butoxialuminio de litio en presencia de trietilborano, tri-sec-butilborohidruro de potasio o hidruro bis(2-metoxietoxi) de aluminio sódico y similares. Otros agentes reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a $\text{BH}_3\text{Et}_3\text{N-LiClO}_4$, di-terc-butilbifenilo de litio, o formiato de hidrógeno o de sodio en presencia de paladio sobre carbón vegetal. Más normalmente, el agente reductor es trietilborohidruro de litio (hidruro super). Normalmente, se usan desde aproximadamente uno a unos diez equivalentes de agente reductor con respecto al compuesto de epóxido, más normalmente de aproximadamente uno a unos seis equivalentes, y, más normalmente, desde aproximadamente uno a unos 2 equivalentes. Normalmente la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico anhidro no nucleofílico a concentraciones de compuestos de epóxido entre unos 0.01 M y 5 M. Las concentraciones de compuestos epóxido son más normalmente, sin embargo, entre unos 0.05 M y 2 M. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a los disolventes etéreos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (TF), terc-butil metil éter y 1,4-dioxano, y disolventes no-etéreos tales como dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo y similares. Normalmente, el disolvente es un disolvente etéreo. Más normalmente, el disolvente es tetrahidrofurano anhidro. Temperaturas de reacción adecuadas oscilan generalmente desde unos 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente.

0024 Los procesos para preparar el compuesto de oxazinona representado por la fórmula estructural (I), el compuesto epoxídico representado por la fórmula estructural (IV) y el compuesto terciario oxazinona alcohol representado por la fórmula estructural (VI) como se describe en los tres párrafos anteriores y para los compuestos representados por las fórmulas estructurales (I), (IV), (V), (VI) y (VII) pueden además describirse de acuerdo con las realizaciones preferidas siguientes. Obsérvese que R^3 y X se refieren a la preparación de un compuesto de oxazinona solamente.

0025 En una primera realización preferida, Cy^1 , Cy^2 , R^2 , R^3 y X son como se definen en las fórmulas estructurales (I) a (VI) (ver resumen de la invención) y R^1 está ausente o es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); A^1 es un enlace, CH_2 , o CH_2CH_2 , o CH cuando R^1 está presente; A^2 es un enlace, O, OCH_2CO o CH_2 ; X es un Cl, Br, I o $-\text{OSO}_2\text{R}$, donde R es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con uno o más F, o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) o NO_2 ; y E es un enlace o alquilenos($\text{C}_1\text{-C}_3$).

0026 En una segunda realización preferida, R^1 , R^2 , R^3 , X y E son como se define en la primera realización preferida y A^1 es un enlace o CH cuando R^1 está presente; A^2 es un enlace; Cy^2 es hidrógeno; Cy^1 es fenilo sustituido con Cl, Br, I o OSO_2CF_3 , y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales.

0027 En una tercera realización preferida, A^2 , Cy^2 , R^1 , R^2 , R^3 , X y E son como se definen en la segunda realización preferida y A^1 es $-\text{CH}$, R^1 está presente y CY^1 está representado por la fórmula estructural siguiente:



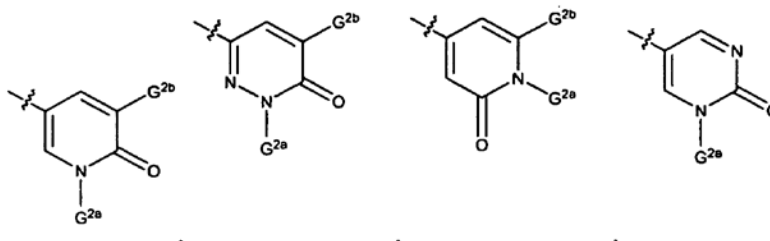
0028 Z es un Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , OSO_2Me , o $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$, r es 0, 1, 2 o 3; y cada G^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), halo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), halógeno, ciano y nitro.

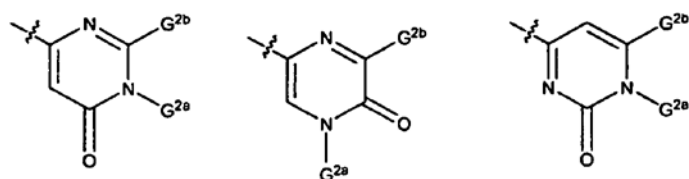
0029 En una cuarta realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^2 , R^3 , X, E, r, G^1 y Z se definen como en la tercera realización preferida y R^1 es metilo o etilo.

0030 En una quinta realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^1 , X, E, r, G^1 y Z se definen como en la cuarta realización preferida y R^2 es fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) protegido, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), CONH_2 protegido, ácido carboxílico protegido y SO_2Me ; y respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, R^3 es

- metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo, 2-metil-3-propenilo, o etoxietilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxicarbonilo(C₁-C₄), benciloxicarbonilo, hidroxil alquilo (C₁-C₄) protegido, ciano alquilo (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄) protegido, dialquilamino (C₁-C₄), halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxil protegido, amino protegido, MeSO₂-, MeSO₂N (Me) alquilo(C₁-C₄), MeSO₂NH alquilo (C₁-C₄) protegido, H₂NC(=O)CMe₂ alquilo (C₁-C₄) protegido, H₂NC(=O)CHMe alquilo (C₁-C₄) protegido y H₂NC(=O)CH₂ alquilo (C₁-C₄) protegido.
- 0031 En una sexta realización preferida, A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, R², X, E, r, G¹ y Z se definen como en la quinta realización preferida y, respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, R³ es vinilo, alilo, 2-metil-3-propenilo, MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂ protegido, H₂NC(=O)CMe₂CH₂ protegido, 2-ciano-2-metilpropilo, 2-oxopropil o alcoxicarbonilmetilo (C₁-C₄).
- 0032 En una séptima realización preferida, A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, R³, X, E, r, G¹ y Z se definen como en la sexta realización preferida y R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, CONH₂ protegido, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) y SO₂Me.
- 0033 En una octava realización preferida, A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, R², X, E, r, G¹ y Z se definen como en la séptima realización preferida y, respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, R³ es alilo, 2-metil-3-propenilo, H₂NC(=O)CMe₂CH₂ protegido o 2-ciano-2-metilpropil.
- 0034 En una novena realización preferida, A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, R², X, E, r, G¹ y Z se definen como en la séptima realización preferida y, respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, R³ es 2 -metil-3-propenilo o 2-ciano-2-metilpropil.
- 0035 En una décima realización preferida, A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, R³, X, E, r, G¹ y Z se definen como en la novena realización preferida y R² es fenilo o fluorofenil.
- 0036 En una undécima realización preferida, A¹, A², R¹, R², R³, X y E se definen como en la primera realización preferida y Cy¹ es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos; y Cy² es fenilo, tienilo, piridilo, ciclopropilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, S,S-dioxotiazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolil, oxodihidropiridil, oxodihidropiridazinil, oxodihidropirimidinil y oxodihidropirazinil, cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 4 grupos; en donde los sustituyentes para un átomo de carbono de anillo de Cy¹ y Cy² se seleccionan independientemente entre halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxil protegido, amino protegido, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₄), cicloalquilo(C₃-C₄) alquilo(C₁-C₂), alcoxi(C₁-C₄), alcoxicarbonilo(C₁-C₄), benzoxicarbonil, CONH₂ protegido, aminocarbonilo(C₁-C₄) protegido, diaminocarbonilo(C₁-C₄), cicloalquilaminocarbonil(C₃-C₄) protegido, {(alquilo(C₁-C₄))cicloalquilo(C₃-C₄)}aminocarbonil y alquilcarbonilamino(C₁-C₄) protegido, en donde los sustituyentes adecuados para un átomo de nitrógeno de anillo sustituible en Cy² se seleccionan del grupo que consiste de alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄) alquilo (C₁-C₂), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄) y benciloxicarbonilo. Para el proceso de preparación de un compuesto de oxazinona, cada átomo de nitrógeno del anillo sustituible de Cy², si está presente, está sea unido a A², protegido o sustituido.
- 0037 En una duodécima realización preferida, A¹, A², Cy¹, Cy², R², R³, X y E se definen como en la undécima realización preferida y R¹ es metilo o etilo.
- 0038 En una decimotercera realización preferida, A¹, A², Cy¹, Cy², R¹, X y E se definen como en la duodécima realización preferida y R² es fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, alquilo(C₁-C₆), hidroxil alquilo (C₁-C₃) protegido, alcoxi (C₁-C₃), CONH₂ protegido, ácido carboxílico protegido y SO₂Me; y, respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo, 2-metil-3-propenilo, o etoxietilo cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), benciloxicarbonilo, hidroxil alquilo (C₁-C₄) protegido, ciano alquilo (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄) protegido, dialquilamino (C₁-C₄), halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxil protegido, amino protegido, MeSO₂-, MeSO₂N(Me)alquilo(C₁-C₄), MeSO₂NH alquilo (C₁-C₄) protegido, H₂NC(=O)CMe₂ alquilo (C₁-C₄) protegido, H₂NC(=O)CHMe alquilo (C₁-C₄) protegido y H₂NC(=O)CH₂ alquilo (C₁-C₄) protegido.

- 0039 En una decimocuarta realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , R^1 , R^2 , R^3 , X y E se definen como en la decimotercera realización preferida y Cy^2 está opcionalmente sustituido y seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, benzotriazolilo, oxodihidropiridil, oxodihidropiridazinil, oxodihidropirimidinil, oxodihidropirazinil, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo.
- 5 0040 En una decimoquinta realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^1 , R^2 , X y E se definen como en la decimocuarta realización preferida y, respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, R^3 es vinilo, alilo, 3-propenilo-2-metil, $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$, $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ protegido, $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ protegido, 2-ciano-2-metilpropilo, 2-oxopropil o alcoxicarbonilmetilo (C_1-C_4).
- 10 0041 En una decimosexta realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^1 , R^3 , X y E se definen como en la decimoquinta realización preferida y R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, $CONH_2$ protegido, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y SO_2Me .
- 0042 En una decimoséptima realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^1 , R^2 , X y E se definen como en la decimosexta realización preferida y con respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, R^3 es alilo, 3-propenil-2-metilo, $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ protegido o 2-ciano-2-metilpropilo.
- 15 0043 En una decimooctava realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^1 , R^2 , X y E se definen como en la decimoséptima realización preferida y, con respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, R^3 es 3-propenil-2-metil, o 2-ciano-2-metilpropil.
- 0044 En una decimonovena realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^1 , R^3 , X y E se definen como en la decimooctava realización preferida y R^2 es fenilo o fluorofenil.
- 20 0045 En una vigésima realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^1 , R^2 , R^3 , X y E se definen como en la decimonovena realización preferida y sustituyentes adecuados para un átomo de nitrógeno de anillo sustituibles en el grupo representado por Cy^2 se seleccionan del grupo que consiste de alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4) alquilo (C_1-C_2), alcovicarbonilo (C_1-C_4) y alquilcarbonilo (C_1-C_4); y sustituyentes adecuados para un átomo de carbono de anillo sustituible en el Cy^2 se seleccionan del grupo que consiste de flúor, cloro, ciano, hidroxil protegido, amino protegido, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4) alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_4), $CONH_2$ protegido, aminocarbonilo (C_1-C_4) protegido, diaminocarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilaminocarbonil (C_3-C_4) protegido, {alquilo (C_1-C_4)}{cicloalquilo (C_3-C_4)}aminocarbonil y alquilcarbonilamino (C_1-C_4) protegido.
- 25 0046 En una vigésima primera realización preferida, con respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^1 , R^2 , X y E son como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores preferidas y R^3 es 2-metil-3-propenilo.
- 30 0047 En una vigésima segunda realización preferida, con respecto a la preparación de un compuesto de oxazinona, A^1 , A^2 , Cy^1 , Cy^2 , R^1 , R^2 , X y E son como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores preferidas y R^3 es 3-propenilo.
- 35 0048 En una vigésima tercera realización preferida, A^1 , A^2 , Cy^1 , R^1 , R^2 , X y E son como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores y Cy^2 está representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:





, or .

0049 G^{2a} es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4); G^{2b} es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4) alquilo (C_1-C_2), halo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), $CONH_2$, aminocarbonilo (C_1-C_4), diaminocarbonilo (C_1-C_4) o alquilcarbonilo (C_1-C_4) amino.

0050 Los compuestos individuales siguientes se pueden preparar mediante una elección adecuada de materiales de partida:

(S)-3-((S)-1-(4-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-3-((S)-1-(4-(1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-3-((S)-1-(4-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metilo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-3-((S)-1-(4-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-3-((S)-1-(4-(1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinonitrilo

(S)-3-((S)-1-(4-(1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

N-etil-5-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)picolinamida

5-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)-N-metilpicolinamida

5-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)-N,N-dimetilpicolinamida

(S)-3-((S)-1-(4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

- 2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinonitrilo
- 2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)isonicotinonitrilo
- N-tert-butil-6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinamida
- (S)-3-((S)-1-(4-(2-etoxi-6-metilpiridina-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 5 (S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-3-((S)-1-(4-(6-etoxi-5-metilpiridina-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 10 N-ciclopropil-6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinamida
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 15 (S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 20 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 6-(4-((S)-1-((S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)pirazina-2-carboxamida
- 25 2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidropiridina-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 30 (S)-3-((S)-1-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 6-(4-((S)-1-((S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)pirazina-2-carbonitrilo
- (S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona
- 35 (S)-3-((S)-1-(4-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona
- 40 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)-N,N-dimetilnicotinamida

- (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(6-metilpiridazin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona
- 4-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)propil)fenil)-2,6-dimetilpiridina-1-oxido
- 5 5-(4-((S)-1-((S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)pirazina-2-carbonitrilo
- 5-fluoro-2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)piridina-1-oxido
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(5-metilpirazin-2-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 10 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)-N-metilnicotinamida
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-metilpirimidina-5-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 15 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 20 (S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)propil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinamida
- (S)-3-((S)-1-(4-(5-fluoropiridina-2-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 25 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(pirimidin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(6-metilpiridazin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(pirazin-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona
- 30 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinonitrilo
- (S)-3-((S)-1-(4-(2,6-dimetilpiridina-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
- (S)-3-((S)-1-(4-(2,6-dimetilpiridina-4-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona
- 35 4-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)-2,6-dimetilpiridina-1-oxido
- 6-(4-((S)-1-((S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinonitrilo
- 4-(4-((S)-1-((S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)-2,6-dimetilpiridina-1-oxido

4-(4-((S)-1-((S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)-2-metilpiridina-1-oxido

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

5 (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(piridina-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(6-metoxipiridina-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(piridina-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(6-metoxipiridina-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

10 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-metilpiridina-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

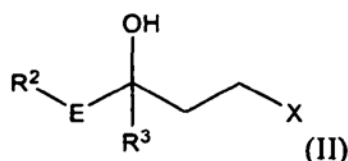
(S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-metilpiridina-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

(S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

15 (S)-3-((S)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona

0051 Como se usa aquí, "compuesto β -haloalcohol", se refiere al compuesto representado por la fórmula estructural (II)



20

en donde X incluye cualquier grupo saliente adecuado como se describe aquí, no sólo de halógeno.

0052 Los grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a haluros, alquilsulfonatos, trifluorometanosulfonato (triflato) y fenilsulfonatos que están opcionalmente sustituidos con un grupo metilo, halógeno, nitro y similares, por ejemplo, metanosulfonato (mesilato), p-toluenosulfonato (tosilato), p-bromobenzonesulfonato (brosilato), p-nitrobencenosulfonato (nosilato) y similares. Normalmente, grupos salientes son Cl, Br, I o OSO_2R , en donde R es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con uno o más F, o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o NO_2 . Más normalmente, grupos salientes son Cl, Br, I o OSO_2R .

0053 El término "grupo biarilo" como se usa aquí se refiere a un grupo en donde un heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido está unido a otro heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bifenilo).

0054 El término "alquilo" según se usa aquí se refiere a un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada saturado que tiene 1-10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

0055 El término "cicloalquilo" significa un, un anillo de hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3-10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo (c-PR), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo [2.2.2] octilo, biciclo [2.2.1] heptilo, espiro [4.4] nonano, adamantilo y similares.

- 0056 El término "arilo" significa un radical aromático que es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftaleno. Un grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes. Sustituyentes ejemplares incluyen alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO_2H , CONH_2 , amido N-monoalquilsustituido y N, N-dialquilamido sustituido.
- 0057 El término "heteroarilo" significa un radical heteroaromático de 5- y 6-elementos que puede estar opcionalmente fusionado a un anillo saturado o insaturado que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S e incluye, por ejemplo, un radical heteroaromático que es 2- o 3-tienilo, 2- ó 3-furanilo, 2- o 3- pirrolilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, ó 5 pirimidinilo, 3- o 4-piridazinilo, 1 H-indol-6-ilo, 1 H-indol-5-ilo, 1 H-bencimidazol-6-ilo, 1 H-bencimidazol-5-ilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolinilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 2-, 3-, 4-, ó 5-pirazolilo, 2-, 3-, 4-, o 5-imidazolilo. Un heteroarilo está opcionalmente sustituido. Sustituyentes ejemplares incluyen alcoxi, alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO_2H , CONH_2 , amido N-monoalquil-sustituido y amido N, N-dialquilsustituido, o por oxo para formar un N-óxido.
- 0058 El término "heterociclilo" significa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6- y 7-elementos que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Heterociclilos ejemplares incluyen pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 1-metilpirrolidin-2-ona, piperidina, piperidin-2-ona, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperazina, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina, 1,2-dihidro-2-oxopiridina, 1,4-dihidro-4-oxopiridina, piperazin-2-ona, 3,4,5,6-tetrahidro-4-oxopirimidina, 3,4-dihidro-4-oxopirimidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, isoxazolidina, 1,3-dioxolano, 1,3-ditolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, oxazolidin-2-ona, imidazolidin-2-ona, imidazolidina-2,4-diona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, morfolina, N-metilmorfolina, morfolin-3-ona, 1,3-oxazinan-2-ona, tiomorfolina, tiomorfolina 1,1-dióxido, tetrahidro-1,2,5-tiaoxazol 1,1-dióxido, tetrahidro-2H-1,2-tiazina 1,1-dióxido, hexahidro-1,2,6-tiadiazina 1,1-dióxido, tetrahidro -1,2,5-tiadiazol 1,1-dióxido de isotiazolidina 1,1-dioxido, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo. Un heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes. Sustituyentes ejemplares incluyen alquilo, halógeno, haloalquilo, y oxo.
- 0059 El término "grupo alcoxi" (también denominado aquí como "alcoxi") tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquil-O- o un grupo cicloalquilo-O-, donde los grupos alquilo y cicloalquilo preferidos y sustituyentes opcionales al respecto son los que figuran anteriormente. Un grupo alcoxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes.
- 0060 El término "grupo alquenilo" (también denominado aquí como "alquenilo") como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que incluye uno o más enlaces dobles. Normalmente, un grupo alquenilo incluye entre 2 y 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo-($\text{C}_2\text{-C}_{12}$)). Los grupos alquenilo adecuados incluyen pero no se limitan a n-butenilo, ciclooctenilo y similares. Un grupo alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes.
- 0061 El término grupo "alquinilo" (también denominado aquí como "alquinilo") como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificado que incluye uno o más enlaces triples. El enlace triple de un grupo alquinilo puede ser no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquinilo-($\text{C}_2\text{-C}_8$), tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropynil, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo-, y 4-butil-2-hexinilo. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes.
- 0062 El término grupo "alquilenilo" (también denominado aquí como "alquilenilo") como se usa aquí, se refiere a un grupo representado por $-\text{[CH}_2\text{]}_z-$, donde z es un entero positivo, preferiblemente de uno a ocho, más preferiblemente de uno a cuatro.
- 0063 Los términos "cicloalquilo alquilo", "alcoxi alquilo" y similares, es decir, términos que constan de una combinación de los términos definidos anteriormente se refieren a grupos que contienen los grupos mencionados por los términos. Por ejemplo, un alcoxi ($\text{C}_a\text{-C}_b$) alquilo ($\text{C}_c\text{-C}_d$) es un grupo que incluye un grupo alcoxi con entre a y b átomos de carbono que está unido covalentemente a un grupo alquilo con entre c y d átomos de carbono.

- 0064 Los grupos anteriores pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes adecuados son aquellos que no interfieren sustancialmente con las reacciones descritas aquí, es decir, que no disminuyen sustancialmente el rendimiento (por ejemplo, una disminución de más del 50%) o provocan una cantidad sustancial de formación de subproductos (por ejemplo, donde subproductos representan al menos 50% del rendimiento teórico). Sin embargo, pueden usarse sustituyentes "interferentes", siempre que se conviertan primero en una forma protegida. Los grupos protectores adecuados son conocidos en la materia y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons (2007).
- 0065 Los sustituyentes adecuados para los grupos anteriores incluyen, por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcocixarbonilo (C_1-C_4), benciloxicarbonilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), ciano alquilo (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), dialquilamino (C_1-C_4), halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo, amino, $MeSO_2-$, $MeSO_2N(Me)$ alquilo (C_1-C_4), $MeSO_2NH$ alquilo (C_1-C_4), $H_2NC(=O)CMe_2$ alquilo (C_1-C_4), $H_2NC(=O)CHMe$ alquilo (C_1-C_4), $H_2NC(=O)CH_2$ alquilo (C_1-C_4), $-OR$, $-NR_2$, $-COOR$, $-CONR_2$, $-SO_kR$ (k es 0, 1 o 2), donde cada R es independientemente $-H$, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo o un grupo arilo.
- 0066 Cuando un compuesto divulgado o su sal farmacéuticamente aceptable se nombra o representa por estructura, debe entenderse que se incluyen también solvatos o hidratos de los compuestos o sus sales fisiológicamente aceptables. "Solvatos" se refieren a formas cristalinas en las que las moléculas del disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Solvato puede incluir agua o disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y EtOAc. Los solvatos, en los que el agua es la molécula disolvente incorporada en la red cristalina, normalmente se conocen como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.
- 0067 Algunos de los compuestos divulgados pueden existir en diferentes formas estereoisómeras. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian sólo en su distribución espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido, que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa una de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, más comúnmente porque contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. El símbolo "*" en una fórmula estructural representa la presencia de un centro de carbono quiral. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales. Así, "R*" y "S*" denotan las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.
- 0068 Los compuestos de la invención se pueden preparar como isómeros individuales sea por síntesis específica de isómero o resueltos a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas convencionales de resolución incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico utilizando un ácido ópticamente activo (seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formar la sal de la forma ácida de cada isómero de un par isomérico utilizando una amina ópticamente activa (seguido por cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formar un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico utilizando un ácido, amina o alcohol ópticamente puro (seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o resolver una mezcla isomérica de un material de partida o de un producto final utilizando diversos métodos cromatográficos bien conocidos.
- 0069 Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado es nombrada o representada por estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso puro respecto a los otros estereoisómeros. Cuando un solo enantiómero se nombra o representa por la estructura, el enantiómero representado o nombrado es por lo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso ópticamente puro. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación del peso del enantiómero al peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.
- 0070 Cuando un compuesto divulgado se nombra o representa por estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene al menos un centro quiral, se ha de entender que el nombre o estructura abarca un enantiómero del compuesto libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla

racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero respecto a su isómero óptico correspondiente.

- 0071 Cuando un compuesto divulgado se nombra o representa por estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, se ha de entender que el nombre o estructura abarca un diastereómero libre de otros diastereómeros, un par de diastereoisómeros libre de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros en las que se enriquece un diastereómero en relación con el otro diastereómero(s) y mezclas de pares diastereoméricos en las que se enriquece un par de diastereoisómeros con relación al otro par de diastereoisómero(s).
- 0072 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Formas de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.
- 0073 Sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, n-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.
- 0074 Sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glyceptate, gluconato, glutamato, glucollilarsanilato, hexilresorcinato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, hidrogenosulfato, tanato, tartrato, teoclate, tosilato, y trietyoduro.
- 0075 Los grupos protectores para un grupo hidroxilo -OH y reacciones y condiciones para proteger y desproteger el grupo hidroxilo son bien conocidos en la materia y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons (2007), Capítulo 2 y en las referencias allí citadas. Por ejemplo, un grupo protector puede proteger un grupo hidroxilo como éter. Tales grupos protectores incluyen, pero no se limitan a metilo, metoximetilo, metiltiomtilo, (fenildimetilsililo)metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetil, [3,4-dimetoxibencil]oxi]metilo, p-nitrobenciloximetil, o-nitrobenciloximetil, [(R)-1-(2-nitrofenil)etoxi]metilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetil, [(p-fenilfenil)oxi]metilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetil, siloximetil, 2-metoxietoximetilo, 2-cianoetoximetil, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, mentoximetil, O-bis(2-acetoxietoxi)metilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo fluoroso, 3-bromotetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexil, 4-metoxitetrahidropiranil, 4-metoxitetrahidrotiopiranil, 4-metoxitetrahidrotiopiranil, S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxano-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranil, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 2-hidroxietilo, 2-bromoetil, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietil, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetil, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetil, 1,1,-dianisyl-2, 2,2,-tricloroetil, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropil, 1-(2-cianoetoxi)etilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, ciclohexilo, 1-metil-1'-ciclopropilmetilo, alilo, prenilo, cinamilo, 2-fenalilo, propargilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, pentadienilnitrobencilo, pentadienilnitropiperonil, halobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,6-difluorobencilo, p-cianobencilo, bencilo fluoroscopia, 4-fluoroualkoxibencilo, trimetilsililxililo, p-fenilbencilo, 2-fenil-2-propilo (cumil), p-acilaminobencilo-, p-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2- y 4-trifluorometilbencilo, p-(metilsulfenil)bencilo, p-siletanilbencilo, 4-acetoxibencil, 4-(2-trimetilsilil)etoximetoxibencil, 2-naftilmetilo, 2- y 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo N-óxido, 2-quinolinilmetil, 6-metoxi-2-(4-metilfenil)-4-quinolinemetil, 1-pirenilmetil, difenilmetilo, 4-metoxidifenilmetil, 4-fenildifenilmetil, p,p'-dinitrobencilhidril, 5-dibenzosuberil, trifenilmetilo, tris(4 -t-butilfenil)metilo, α-naftildifenilmetil, p-metoxifenildifenilmetil, di(p-metoxifenil)fenilmetil, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetil, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4" tris(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3"-[N-(imidazoyl)metil]trilito, 4,4'-dimetoxi-3"-[N-(imidazoliletil)carbamoil]trilito, bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetil, 4-(17-

tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetilo)-4,4"-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-feniltioxantil, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, 4,5-bis(etoxicarbonil-[1,3]-dioxolan-2-ilo, benzoisotiazolil S,S-dioxido, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetiltexilsililo, 2-norbornildimetilsili, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, dit-butilmetsililo, bis(t-butil)-1-pirenilmetoxisililo, tris(trimetilsilil)sililo, sisilo, (2-hidroxistirilo)dimetilsilil, (2-hidroxistirilo) diisopropilsilil, t-butilmetoxifenilsilil, t-butoxidifenilsilil, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetoxi)etoxi]disiloxano-1-il, sililo fluoroso. Alternativamente, grupos protectores adecuados protegen el grupo hidroxilo en forma de ésteres, por ejemplo, formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, tricloroacetamido, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, fenilacetato, *p-P*-fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoil bisfluoroso tipo cadena (Bfp-OR), 4-pentenoato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etileneditio)pentanoato, 5-[3-bis(4-metoxifenil) hidroximetilfenoxi] levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, 2-(azidometil)benzoato, 4-azidobutyrate, (2-azidometil)fenilacetato, 2-[[[(trilitio)oxi]metil]benzoato, 2-[[[(4-metoxitritilio)oxi]metil]benzoato, 2-[[[metil(trilitio) amino] metil] benzoato, 2-[[[4-metoxitritilio)oxi]metilamino]benzoato]metilo, 2-(aliloxi)fenilacetato, 2-(preniloximetil) benzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metoxi-2- y 4-nitrobenzoato, 4-benciloxibutirato, 4-trialkilsiloxibutirato, 4-acetoxi-2,2-dimetilbutirato, 2,2-dimetil-4-pentenoato, 2-yodobenzoato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbenzenesulfonato, 4-metiltiometoxi)butirato, 2-metiltiometoximetil)benzoato, 2-(cloroacetoximetil)benzoato, 2-[2-(cloroacetoxi)etil]benzoato, 2-[2-(benciloxi)etilo]benzoato, 2-[2-(4-metoxibenciloxi)etil]benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-imetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato tigloato), o-(metoxicarbonil)benzoato, *p-P*-benzoato, A-naftoato, nitrato, alquil N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato, 2-clorobenzoato, como sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos tales como sulfato, allilsulfonato, etanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, tosilato, 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato, 2-trifluorometilsulfonato, 4-monometoxitritilsulfonato, alquilo 2,4-initrofenilsulfonato, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-ona-1-sulfinato, borato, dimetilfosfinotioil, como carbonatos tales como carbonato de metilo alquilo, carbonato de metoximetilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo, carbonato de etilo, carbonato de bromoetilo, 2-(metiltiometoxi)carbonato de etilo, 2,2,2-carbonato de tricloroetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-carbonato de tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)carbonato de etilo, 2-[dimetil(2-naftilmetil)silil]carbonato de etilo, 2-(fenilsulfonil)carbonato de etilo, 2-(trifenilfosfonio)carbonato de etilo, cis-[4-[[(-metoxitritilo)sulfenil]oxi]tetrahydrofuran-3-il]carbonato de oxi, carbonato de isobutilo, carbonato de t-butil, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de cinamilo, carbonato de propargilo, carbonato de p-clorofenil, carbonato de p-nitrofenil, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, carbonato de 6-bromo-7-hidroxicumarina-4-ilmetil, carbonato de bencilo, carbonato de o-nitrobencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de p-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de antraquinon-2-ilmetil, carbonato de 2-dansiletil, 2-(4-nitrofenil)etilo, 2-(2,4-nitrofenil)etil, 2-(2-nitrofenil)propil, 2-(3,4-metilendioxi-6-nitrofenil)propil, carbonato de 2-ciano-1-feniletilo, carbonato de 2-(2-piridil)amino-1-feniletil, carbonato de 2-[N-metil-N-(2-piridil)]amino-1-feniletilo, carbonato de fenacilo, carbonato de 3',5'-dimetoxibenzoin, ditiocarbonato metilo, tiocarbonato S-bencilo, y carbamatos tales como dimetiltiocarbamato, N-fenilcarbamato y N-metil-N-(o-nitrofenil) carbamato.

0076 Los grupos protectores para un grupo carbonilo y reacciones y condiciones para proteger y desproteger el grupo carbonilo son bien conocidos en la materia y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons (2007), Capítulo 4 y referencias allí citadas. Por ejemplo, un grupo protector puede proteger a un grupo carbonilo como acetal o cetal. Estos acetales y cetales incluyen acetales y cetales acíclicos (por ejemplo, dimetilo, diisopropilo, bis(2,2,2-tricloroetilo), acetales y cetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxanos, 1,3-dioxolanos, 1,3-dioxapane y similares), acetales y cetales quirales (por ejemplo, (4R,5R)-difenil-1,3-dioxolano, 4,5-dimetil-1,3-dioxolano, trans-1,2-ciclohexanodiol cetal y similares), acetales y cetales ditio (por ejemplo, S,S'-dimetilo, S,S'-dietil, S,S'-dipropil, 1,3 ditiano y similares), y acetales y cetales monotio.

0077 Los grupos protectores para un grupo carboxilo y reacciones y condiciones para la protección y desprotección del grupo carboxilo son bien conocidos en la materia y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons (2007), Capítulo 5 y las referencias allí citadas. Por ejemplo, un grupo protector puede proteger a un grupo carboxilo como éster. Estos ésteres incluyen, pero no se limitan a ésteres metílicos sustituidos (por ejemplo, 9-fluorenilmetilo,

metoximetilo, metoxietoximetilo y similares), 2-ésteres etílicos sustituidos (por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, 2-(trimetilsilil)etilo y similares), 2,6-ésteres dialquilfenilo (por ejemplo, 2,6-dimetilfenilo, 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenilo, pentafluorofenilo y similares), ésteres de bencilo sustituidos (por ejemplo, trifenilmetilo, difenilmetilo, 9-antrilmetilo y similares), ésteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo y similares). Alternativamente, por ejemplo, un grupo protector puede proteger a un grupo carboxilo como amida (por ejemplo, *N,N*-dimetil, pirrolidinilo, piperidinilo y similares) o hidrazida (por ejemplo, *N*-fenil).

0078 Los grupos protectores para un grupo amino y reacciones y condiciones para proteger y desproteger el grupo amino son bien conocidas en la materia y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons (2007), Capítulo 7 y las referencias allí citadas. Por ejemplo, un grupo protector puede proteger un grupo amino como carbamato (por ejemplo, 9-fluorenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 4-fenilacetoxibencil, 2-metiltioetilo, *m*-nitrofenil, y similares) o amida (por ejemplo, formamida, acetamida, 3-fenilpropanoamida).

0079 Grupos protectores para un heterociclo aromático tal como, por ejemplo, imidazol, pirrol, e indol y reacciones y condiciones para la protección y desprotección de los heterociclos aromáticos son bien conocidas en la materia y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons (2007), Capítulo 7 y las referencias allí citadas. Por ejemplo, un grupo protector puede proteger un heterociclo aromático como derivado de *N*-sulfonil (por ejemplo, *N,N*-dimetilsulfonamida, metanosulfonamida, mesitilenosulfonamida y similares), carbamato (por ejemplo, bencilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo y similares), *N*-alquil y *N*-arilo derivados, *N*-trialquilsililo, *N*-alilo, *N*-bencilo, derivado de acetal amino o amida.

0080 Los grupos protectores para un grupo amida, y reacciones y condiciones para proteger y desproteger el grupo amida son bien conocidos en la materia y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons (2007), Capítulo 7 y las referencias allí citadas. Por ejemplo, un grupo protector puede proteger un grupo amida como *N*-metilamida, *N*-alilamida, *N-t*-butilamida y similares.

0081 Los grupos protectores para un grupo sulfonamida, y las reacciones y condiciones para proteger y desproteger el grupo sulfonamida son bien conocidos en la materia y se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons (2007), Capítulo 7 y las referencias allí citadas. Por ejemplo, un grupo protector puede proteger a un grupo sulfonamida como *Nt*-butilsulfonamida, *N*-difenilmetilsulfonamida, *N*-bencilsulfonamida y similares. Sigue una descripción de realizaciones ejemplares de la invención.

0082 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

Abreviatura	Significado
-------------	-------------

A%	Porcentaje de área
Boc	<i>tert</i> -butoxi carbonil o <i>t</i> -butoxi carbonil
(Boc) ₂ O	<i>di-tert</i> -butil dicarbonato
Cbc	Benciloxycarbonil
CbcCl	Bencil cloroformiato
<i>c</i> -Pr	ciclopropil
DAST	dietilaminosulfur trifluoruro
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCU	<i>N,N'</i> -diciclohexilurea
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo

	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
5	DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
	2,4-DNP	2,4-dinitrofenilhidracina
	DPTBS	Difenil-t-butilsililo
	dr	diastereómero relación
	EDC.HCl,EDCI EDC	1-[3-(dimetilamino)propil]-3-clorhidrato de etilcarbodiimida
10	Equiv	Equivalentes
	EtOAc	acetato de etilo
	Fmoc	1-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]oxi]-
	Fmoc-OSu	1-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]oxi]-2,5-pirrolidinodiona
	h, hr	hora(s)
15	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	KHMDS	hexametildisilazano potasio
	LAH o LiAlH ₄	hidruro de litio aluminio
20	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LHMDS	hexametildisilazano de litio
	m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
	Me	Metilo
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
25	Min	minuto
	MS	espectro de masa
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaN ₃	azida de sodio
30	NaOH	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NMM	N-metilmorfolina
	NMP	N-metilpirrolidinona

	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	PE	éter de petróleo
	Quant	rendimiento cuantitativo
	Rt	temperatura ambiente
5	Satd	saturado
	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	SPA	ensayo de proximidad de centelleo
	SPE	extracción en fase sólida
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
10	TBS	t-butildimetilsililo
	TBDPS	t-butildifenilsililo
	TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
	TBDPSCI	cloruro de t-butildifenilsililo
	TEA	triethylamina o Et ₃ N
15	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo radical libre
	Teoc	1-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxil-
	Teoc-OSu	1-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]pirrolidin-2,5-diona
	T _{ext}	Temperatura externa
	T _{int}	Temperatura interna
20	TFA	ácido trifluoroacético
	Tlc, TLC	cromatografía de capa fina
	TMS	trimetilsilil
	TMSCl	clorotrimetilsilano o cloruro de trimetilsililo
	t _R	tiempo de retención
25	TsOH	ácido p-toluenosulfónico

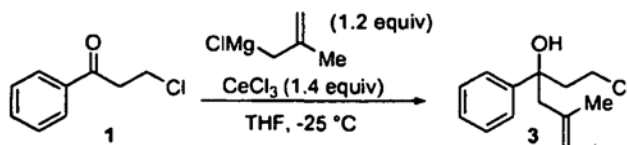
EJEMPLIFICACIÓN

SÍNTESIS DEL COMPUESTO 8 DE LA FIG. 1

0083 FIG.1 muestra una síntesis preferida de un compuesto específico terciario oxazinona alcohol (compuesto 8) conocido por ser un inhibidor de 11β-HSD1. Los compuestos de 3 a 8 de la FIG. 1 se sintetizaron como se describe en los Ejemplos 1 a 4.

EJEMPLO 1:

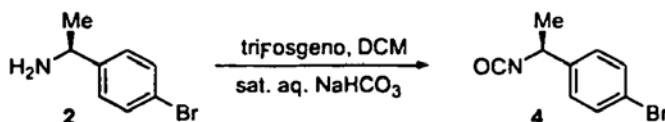
0084



- 5 0085 **1-Cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol (3)**. A una suspensión agitada de virutas de magnesio (46.7 g, 1.94 mol) en 1500 mL de TF (KF<100 ppm) se cargó 53.0 mL de 1 M de DIBAL-H en hexano bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después se introdujo cloruro de beta-metilalílico (160 g, 1.77 mol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se valoró en presencia de 1.1'-bipiridina para indicar 0.8 M del reactivo de Grignard correspondiente. A un matraz seco que contiene 307.0 g de CeCl₃ anhidro (1.25 mol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió 1556.8 mL del reactivo de Grignard (0.8 M, 1.25 mol). La suspensión resultante se enfrió a -10°C y se agitó durante 0.5 h. A la suspensión se añadió 200 g de la cetona (1.19 mol) en 200 ml de TF mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 0°C. Después la mezcla se agitó durante 0.5 h, 1200 ml de HCl 1 M se añadió para obtener una solución clara, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C. Después del corte de fase, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente al vacío produjo el producto bruto, que se tomó con TF para lograr KF <500 ppm. El producto bruto (306 g, 83%p, 95% de rendimiento) se utilizó directamente para el acoplamiento posterior. Los datos analíticos para 3: Espectroscopia de ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.37 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J= 7.9 Hz, 2H), 7.24 (t, J= 7.4 Hz, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 4.76 (s, 1H), 3.57 (ddd, J= 5.6, 10.7, y 10.7, 1 H), 3.13 (ddd, J= 4.7, 10.7 y 10.7 Hz, 1 H), 2.66 (d, J= 13.3 Hz, 1 H), 2.54 (d, J= 11.3 Hz, 1 H), 2.53 (s, 1H), 2.36 (ddd, J= 5.4, 10.6 y 13.9 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J= 5.6, 11.3 y 13.3 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H). Espectroscopia de ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.3, 141.4, 128.0, 126.6, 124.8, 116.1, 74.2, 51.2, 46.0, 39.9, 23.9.

EJEMPLO 2:

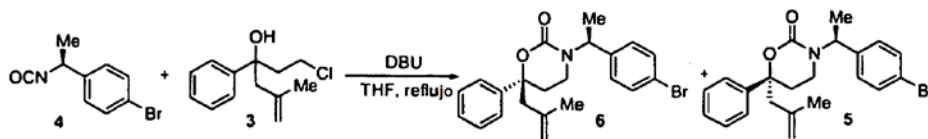
0086



- 0087 **1-Bromo-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno (4)**. A un reactor con camisa de 10 L se cargó 241 g de bicarbonato de sodio (2.87 mol, 2.30 equiv) y 5 L de agua desionizada. La solución resultante se agitó durante 10-20 minutos, hasta que los sólidos se disolvieron (homogéneo). A la solución clara se cargó 250 g (1.25 mol, 1.00 equiv) de (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina como una solución en 1.00 L de diclorometano. Un 4 L adicional de diclorometano se cargó al reactor. La solución bifásica se agitó y se enfrió a T_{int}=2-3 °C. Se cargó trifosgeno (126 g, 424 mmol, 0.340 equiv) al reactor en aproximadamente dos porciones iguales ~6 minutos de diferencia. Cabe señalar que se observó una ligera exotermia después de la adición de trifosgeno. La solución turbia resultante se agitó a T_{int}=2-5 °C durante 30 minutos, en cuyo punto el análisis por HPLC indicó >99 de conversión A% (220 nm). La capa de diclorometano se cortó y se secó con sulfato anhidro. La solución resultante se pasó a través de un tampón de celite y concentró a ~1.5L del que se desarrollaron partículas finas de un sólido blanco. La solución se filtró y concentró a un aceite espeso por presión reducida para producir 239 g de producto (93.7 %p, 79.4% de rendimiento). El material se usó en el acoplamiento siguiente sin purificación adicional. Los datos analíticos para 4: Espectroscopia de ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.53 (d, J= 11.4 Hz, 2 H), 7.26 (d, J= 8.2 Hz, 2 H), 4.80 (q, J= 6.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J= 6.7 Hz, 3 H).

EJEMPLO 3

0088

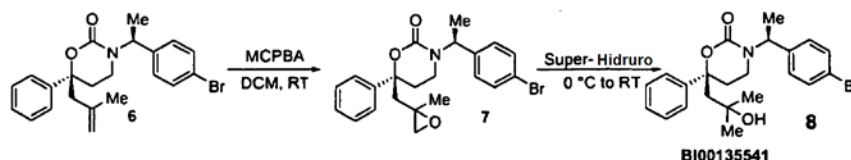


- 5 0089 **(R)-3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-6-(2-metil-alil)-6-fenil-perhidro-1,3-oxazin-2-ona (6)**. A un reactor con camisa 10 L seca bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargó 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol (3, 167 g, 81.7% en peso, 610 mmol, 1.00 equiv), 1-bromo-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno (4, 219 g, 93.7 %p, 911 mmol, 1.50 equiv), tetrahidrofurano anhidro (3.00 L), y luego 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 409 ml, 2.73 mol, 4.50 equiv). La solución resultante se agitó y calentó a reflujo ($T_{\text{int}} = 67-69\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{ext}} = 75\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 19 h, momento en el cual el análisis por HPLC indicó ~1A% (220 nm) de los restos de 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol (3). La solución oscura se enfrió a $T_{\text{int}} = 20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dos litros de tetrahidrofurano se eliminaron por destilación a presión reducida. La solución oscura restante se diluyó con 4.0 L de acetato de etilo y 1.0 L de hexanos. La solución resultante se lavó con 4.0 l de una solución acuosa 1.0 M de cloruro de hidrógeno (nota: el lavado es ligeramente exotérmico). La solución acuosa se cortó y la solución orgánica restante se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró a un aceite por presión reducida. El material resultante se sometió a cromatografía en sílice (5-30% de acetato de etilo/hexanos, 1.74 kg de sílice) para producir 137.8 g de material (59 %p, 3.1:1 proporción diastereomérica favoreciendo el deseado diastereoisómero 6, 32.3% de rendimiento). El material se usó en la epoxidación siguiente sin purificación adicional.
- 10
- 15
- 20 0090 Los datos analíticos para (R)-3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-6-(2-metil-alil)-6-fenil-perhidro-1,3-oxazin-2-ona (6): espectroscopia de $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.42-7.35 (m, 3 H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2), 5.55 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1 H), 5.37-5.36 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.8$ y 26.4 Hz , 2 H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H). Espectroscopia de $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 152.5, 141.5, 140.1, 138.3, 130.6, 128.1, 128.0, 126.9, 124.4, 120.2, 115.3, 82.4, 52.1, 50.1, 35.6, 29.8, 23.4, 14.5.
- 25

- 0091 Los datos analíticos para (S)-3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-6-(2-metil-alil)-6-fenil-perhidro-1,3-oxazin-2-ona (5): espectroscopia de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.60 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 13.9$ and 19.4 Hz , 2H), 2.28 (dt, $J = 3.3$ and 13.7 Hz , 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3 H). Espectroscopia de $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 153.4, 142.5, 141.0, 140.1, 131.8, 129.3, 128.9, 127.8, 125.3, 121.5, 116.3, 83.9, 53.2, 51.0, 36.6, 31.3, 24.3, 15.4.
- 30

EJEMPLO 4:

0092



- 35 0093 **(S)-3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-perhidro-1,3-oxazin-2-ona (8; BI00135541)**. A un 1.0 L RBF de 2-bocas se cargó (R)-3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-6-(2-metil-alil)-6-fenil-perhidro-1,3-oxazin-2-ona (6, 135.8 g, 59 %p, 3.1:1 dr, 193 mmol, 1.00 equiv), diclorometano (700 mL) y, a continuación ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA, 70%, 95.3 g, 386 mmol, 2.0 equiv). La solución resultante se agitó a TA ($T_{\text{int}} = 20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 1 h, cuyo análisis por HPLC indicó >99 A% (220 nm) de conversión. La solución resultante se diluyó con 700 ml de metil terc-butil éter (MTBE) y se lavó con 1x500 mL de solución al 30 % en peso de tiosulfato de sodio y 1x500 mL de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La secuencia de lavado se repitió hasta que el pico en una traza de HPLC de la
- 40

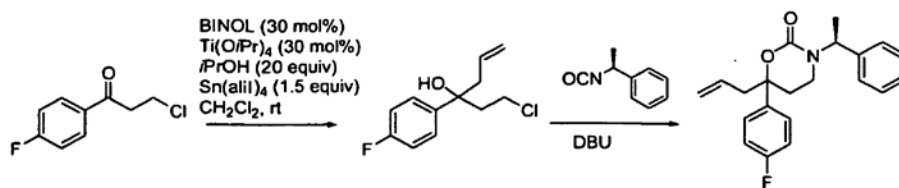
solución orgánica que corresponde a un pico de la muestra de HPLC de MCPBA es <2.5 A% (220 nm), que en este ejemplo la secuencia de lavado se repitió 3 veces. La capa orgánica resultante se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró a un aceite por presión reducida. El material resultante se diluyó con 200 mL de tetrahidrofurano anhidro y luego se concentró hasta un aceite espeso por presión reducida para proporcionar (S)-3-[(S)-1-(4-bromofenil)-etil]-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-perhidro-1,3-oxazin-2-ona (7) que se usó directamente en la siguiente reducción.

0094 A un 2.0 L RBF de 3 bocas secado en estufa se cargó el producto bruto (S)-3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-6-(2-metiloxiranilmetil)-6-fenil-perhidro-1,3-oxazin-2-ona (7) y 750 mL de tetrahidrofurano anhidro. La solución resultante se agitó y se enfrió a $T_{\text{int}} = 2-3^{\circ}\text{C}$. A la solución agitada clara se cargó 1.0 M trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano (Super hidruro, 348 mL, 348 mmol, 1.8 equiv). La adición es exotérmica y de adición controlada para mantener $T_{\text{int}} = <8^{\circ}\text{C}$. La solución resultante se agitó a $T_{\text{int}} = 2-3^{\circ}\text{C}$ durante 1.5 horas y después se dejó calentar a $T_{\text{int}} = 10-13^{\circ}\text{C}$ durante una hora 2.5, cuyo análisis por HPLC indicó ~ 94 A% (220 nm) de conversión. A la solución agitada se cargó una solución de peróxido de hidrógeno (95.7 mL de una solución acuosa al 35 %p diluida con 400 ml de agua, 1.08 mol, 5.60 equiv). La adición es altamente exotérmica y de adición controlada para mantener $T_{\text{int}} = <25^{\circ}\text{C}$. La solución resultante se diluyó con 1.00 L de metil terc-butil éter (MTBE) y se lavó con 1.00 L de agua, seguido por 500 mL de una solución ~30 %p de tiosulfato de sodio. La solución orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró luego por presión reducida. El material resultante se sometió a cromatografía en sílice (10-60% de acetato de etilo, 600 g de sílice) para producir 68 g de material que consta de ambos diastereómeros (1.98:1 dr) y 41 g del diastereoisómero deseado (> 99:1 dr). El material que consta de las fracciones mixtas se recrystalizó de 250 mL de acetato de isopropilo (IPAC) y 200 mL de heptano (anti-disolvente) para producir por filtración 31.3 g de producto (95.7 A% a 220 nm, 74:1 dr). Las dos muestras se combinaron para producir 72,3 g de producto (83.6% de rendimiento para la operación de dos etapas). Los datos analíticos para 8: Espectroscopia de ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 2H), 5.61 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.83 (ddd, $J = 2.5, 5.4$ and 11.6 Hz, 1H), 2.39 (ddd, $J = 5.7, 12.0$ and 14.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 2.6, 4.8$ and 14.0 Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). Espectroscopia de ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 142.6, 138.5, 131.6, 129.13, 129.10, 128.0, 125.3, 121.6, 84.2, 71.4, 54.1, 53.3, 36.4, 33.6, 32.1, 30.8, 15.6.

SÍNTESIS DE OXAZINONAS: Reacción de un β -haloalcohol y un isocianato EJEMPLO 5:

6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-feniletil)-1,3-oxazinan-2-ona

0095



Paso 1. 1-Cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol.

0096 A una solución de 1,1'-bi-2-naftol (0.2280 g, 0.80 mmol, 0.26 equiv), CH_2Cl_2 (5 mL) y titanio(IV) isopropóxido (0.2243 g, 0.79 mmol, 0.26 equiv) se añadieron 2-propanol (3.1620 g, 52.6 mmol, 17 equiv), tetraalilestannano (1.2538 g, 4.43 mmol, 1.43 equiv), y 3-cloro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona (0.5760 g, 3.09 mmol, 1.0 equiv) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó a TA bajo nitrógeno durante 22 h. La reacción se inactivó con de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . Después de que los disolventes se evaporaron, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexanos/acetato de etilo para dar 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol como un aceite.

Paso 2. 6-Alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-feniletil)-1,3-oxazinan-2-ona.

0097 Una mezcla de 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol (0.0889 g, 0.39 mmol, 1.0 equiv), (S)-(-)- α -metilbencil isocianato (0.0823 g, 0.56 mmol, 1.44 equiv), y DBU (0.1397 g, 0.92 mmol, 2.36 equiv) en TF (2 mL) se calentó a reflujo durante 17 h. Después de que se eliminó el disolvente, el residuo se purificó

por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexano/acetato de etilo para dar 0.0990 g (75%) del producto como una mezcla de diastereómeros. Fracciones seleccionadas contenían los diastereómeros individuales.

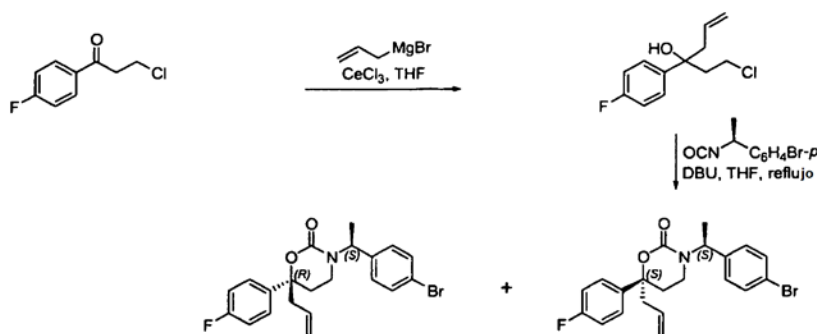
0098 Isómero 1: (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-feniletil)-1,3-oxazinan-2-ona. Método LC-MS $1t_R$ = 1.89 min, m/z = 340 (M+1). 1H NMR ($CDCl_3$) 7.36-7.27 (m, 7H), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.79-5.67 (m, 2H), 5.09-4.98 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

0099 Isómero 2: (S)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-feniletil)-1,3-oxazinan-2-ona. Método LC-MS 1, t_R = 1.86 min, m/z = 340 (M+1). 1H NMR ($CDCl_3$) 7.29-7.24 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.77-5.63 (m, 2H), 5.10-5.00 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

EJEMPLO 6:

6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona

0100



Paso 1. 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol

0101 Un matraz de 250-mL se cargó con $CeCl_3$ anhidro (5.58 g, 22.6 mmol) y TF (40 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 3.5 horas a TA. La suspensión se enfrió a $-78^\circ C$ y una solución de bromuro de alilmagnesio (1.0 M en TF, 21 mL, 21.0 mmol) fue añadido. Después de agitar durante 2 h a $-78^\circ C$, una solución de 3-cloro-1-(4-fluorofenil) propan-1-ona (2.522 g, 13.5 mmol) en TF (30 ml) se añadió mediante una cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a $8^\circ C$ mientras se agitaba durante la noche (18 h). La reacción se inactivó luego con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de que los disolventes se evaporaron, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexano/acetato de etilo para obtener de 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol (3.0049 g, 97%) como un aceite. Método LC-MS $1t_R$ = 1.79 min, m/z 213, 211 (M-OH) $^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\square$ 7.37-7.32 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.20-5.19 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.8, 8.5 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H) ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) $\square$ -116.52 (m).

Paso 2. (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona y (S)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona

0102 Una mezcla de 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol (0.4129 g, 1.8 mmol, 1.0 equiv), (S)-(-)-1-(4-bromofenil) etilo isocianato (0.5005 g, 2.2 mmol, 1.2 equiv), y DBU (0.7375 g, 4.8 mmol, 2.7 equiv) en TF (10 ml) se calentó a reflujo durante 25 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con 1 N aq HCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Después de que los disolventes se evaporaron, el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

0103 Una muestra analítica se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexano/acetato de etilo para obtener los dos diastereoisómeros de 6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona.

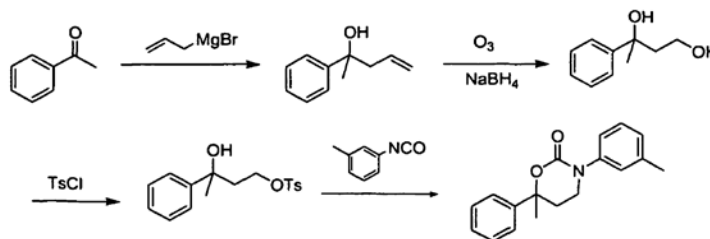
5 0104 Isómero 1: (S)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. Método LC-MS 1 $t_R = 2.03$ min, m/z 420, 418 (MH^+); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.76-5.66 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 2H), 2.75-2.52 (m, 4H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -115.07 (m).

10 0105 Isómero 2: (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. Método LC-MS 11 $t_R = 1.98$ min, m/z 420, 418 (MH^+); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.20 (m, 4H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.33-2.16 (m, 3H), 1.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -114.91 (m).

EJEMPLO 7:

15 6-metil-6-fenil-3-m-tolil-1,3-oxazinan-2-ona

0106



Paso 1. 2-Fenilpent-4-en-2-ol

20 0107 A una solución de acetofenona (30g, 0,25 mol) se añadió gota a gota bromuro de alilmagnesio 1M (1.25 L, 1,25 mol). Después de que la adición fue completa, la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 2-fenilpent-4-en-2-ol (40.2 g), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

25 Paso 2. 3-Fenilbutano-1,3-diol

30 0108 Una solución de 2-fenilpent-4-en-2-ol (74 g, 0.457 mol) en seco CH_2Cl_2 (1 L) se trató con ozono a $-78^\circ C$ hasta que la mezcla se volvió azul. El sistema fue lavado con oxígeno para eliminar el exceso de ozono. $NaBH_4$ (42.8 g, 1.143 mol) se añadió a la mezcla en porciones a $-20^\circ C$. La mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se inactivó con agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 3-fenilbutano-1,3-diol (67.8 g), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

Paso 3. 3-Hidroxi-3-fenilbutil-4-metilbencenosulfonato

35 0109 A una solución de 3-fenilbutano-1,3-diol (68 g, 0.41 mol) en seco CH_2Cl_2 (500 mL) se añadió gota a gota una solución de TsCl (78 g, 0.41 mol) y trietilamina (71 mL, 0.45 mol) en seco CH_2Cl_2 (500 mL) a $0^\circ C$. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla fue vertida en agua y separada. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL) dos veces. La capa orgánica fue combinada, lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada para dar el producto crudo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 3-hidroxi-3-fenilbutil 4 metilbencenosulfonato (62 g, 42%). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ =1.55 (s, 3H), 1.93 (w, 1H), 2.19-2.24 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.87-4.01 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 7.19-7.34 (m, 7H), 7.68-7.76 (d, 2H).

40

Paso 4. 6-metil-6-fenil-3-m-tolil-1,3-oxazinan-2-ona

- 0110 A una solución de 3-hidroxi-3-4-fenilbutil metilbencenosulfonato (1 g, 3.12 mmol) y DBU (1.4 g, 9.26 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió una solución de 3-metilfenil isocianato (623 mg, 4.68 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0 °C durante 0.5 h. La mezcla fue agitada a TA durante la noche. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna y luego por HPLC preparativa para dar 6-metil-6-fenil-3-m-tolil-1,3-oxazinan-2-ona. Método LC-MS 2, $t_R = 2.706$ min, $m/z = 282$. ^1H NMR (CDCl_3) 1.75 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (m, 1 H), 7.20-7.30 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.42-7.50 (m, 4H).

Paso 5. Enantiómeros de 6-metil-6-fenil-3-m-tolil-1,3-oxazinan-2-ona.

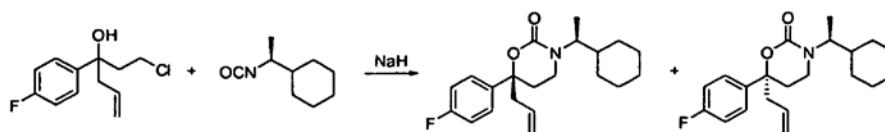
- 0111 SFC quiral preparativa utilizando una Chiralpak-AD, 400 X 25 mm I.D, 20 μm (Daicel Chemical Industries, Ltd) en la columna mantenida a 35 C eluida con 70:30 dietilamina CO_2 /0.1% supercrítico en MeOH a un flujo de 70 mL min^{-1} y una presión de boquilla de 100 bar proporcionó dos isómeros.

- 0112 Isómero 1 (90 mg) dio los datos espectrales siguientes: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.62$ (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H);

0113 Isómero 2 (100 mg) dio los datos espectrales siguientes: (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.62$ (m, 1 H), 1.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.28 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.44 (m, 4H).

EJEMPLO 8:

- 0114 6-alil-3-((S)-1-ciclohexiletilo)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona



- 0115 1-cloro-3-(4-fluorofenil) hex-5-en-3-ol (126 mg, 0.55 mmol), (S)-(+)-1-ciclohexiletilo isocianato (160 mg, 1.44 equiv) y esponja de protones (271mg, 2.3 equiv) se disolvieron en TF seco (5 mL) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió luego a 0 °C y NaH (22 mg, 1.0 equiv) se añadió lentamente. Después de 5 min, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. LC-MS mostró que la reacción era completa. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con HCl aq al 1% (2 x 15 mL), NaHCO_3 saturada acuosa (10 mL) y salmuera (10 mL), y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de sílice 12-g eluido con un 10-45% de EtOAc en gradiente de hexanos para dar dos productos isoméricos.

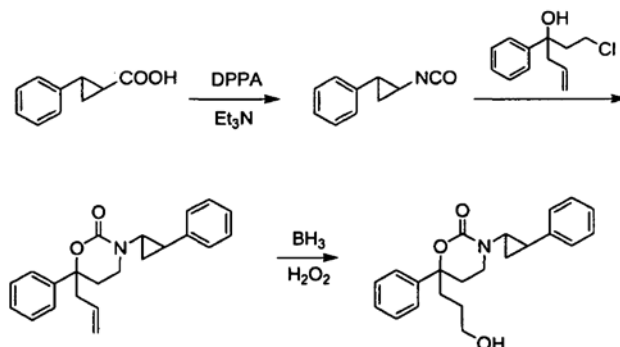
- 0116 Isómero 1: (R)-6-alil-3-((S)-1-ciclohexiletilo)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (57.5mg, 30%). Método LC-MS 1 $t_R = 2.05$ min, $m/z = 346$. ^1H NMR (CDCl_3) 7.29(m, 2H), 7.02(m, 2H), 5.70(m, 1H), 5.05(dd, 2H), 3.94(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.68-2.49(m, 3H), 2.33(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.17(d, 3H), 0.78(m, 2H)

- 0117 Isómero 2: (S)-6-alil-3-((S)-1-ciclohexiletilo)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (56 mg, 29%). Método LC-MS 1 $t_R = 2.06$ min, $m/z = 346$. ^1H NMR (CDCl_3) 7.27(m, 2H), 7.03(t, 2H), 5.71 (m, 1H), 5.05(dd, 2H), 3.95(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.49(d, 1H), 1.32(m, 1H), 0.86(d, 3H).

EJEMPLO 9:

- 0118 6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-(2-fenilciclopropil)-,3-oxazinan-2-ona

0118



Paso 1

- 5 0119 A una solución de 2-ácido fenilciclopropanocarboxílico (1.0 g, 6.17 mmol) en tolueno seco (20 mL) se añadió trietilamina (934 mg, 9.26 mmol) y DPPA (2.0 g, 7.41 mmol) bajo N₂, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. La solución se concentró para dar (2-isocianatociclopropil) benceno (800 mg), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 2

- 10 0120 A una solución de (2-isocianatociclopropil)benceno (800 mg, 5.03 mmol) en TF (15 mL) se añadió DBU (1.61 g, 10.48 mmol) y 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (880 mg, 4.19 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La solución se diluyó con EtOAc, y se lavó con HCl 1 N (2 x 15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar 6-alil-6-fenil-3-(2-fenilciclopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 6%). ¹H NMR (CDCl₃): 1.05-1.21 (m, 3H), 1.36-1.42 (m, 1H), 2.13-2.34 (m, 1H), 2.39-2.61 (m, 2H), 2.92-3.15 (m, 1H), 3.76-4.01 (m, 1H), 4.95-5.10 (m, 2H), 5.42-5.73 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 10H).

Paso 3

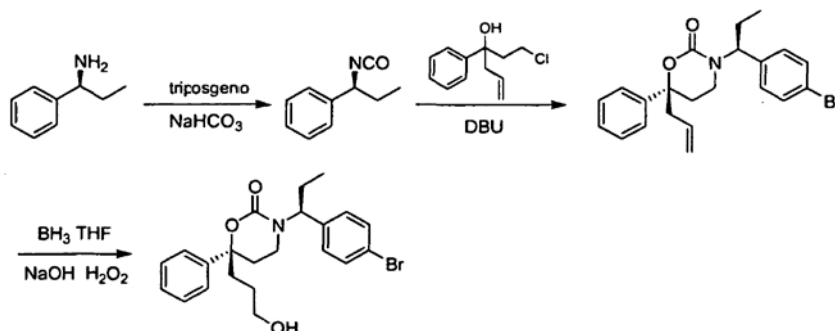
- 20 0121 A una solución de 6-alil-6-fenil-3-(2-fenilciclopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 0.60 mmol) en TF seco (5 mL) se añadió gota a gota 1 M de BH₃/TF (1.8 mL, 1.8 mmol) a 0 °C bajo N₂. Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C de nuevo, y se añadió agua (0.1 mL), 3 M de solución acuosa de NaOH (0.1 mL), y H₂O₂ al 30% (0.3 mL) secuencialmente. Después la mezcla se agitó a TA durante otras 2 horas, se añadió 1 N HCl acuoso (0.5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el producto bruto, que se purificó por TLC preparativa seguida de HPLC preparativa para dar dos isómeros.
- 25 0122 Isómero 1 (20 mg, 9%): Método LC-MS 3 t_R = 1.151, min, m/z = 352.2; ¹H NMR (CDCl₃) 0.83 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.46-7.63 (m, 1H).
- 30 0123 Isómero 2 (15 mg, 7%): Método LC-MS 3 t_R = 1.149, min, m/z = 352.2; ¹H NMR (CDCl₃) 0.85 (m, 2H), 1.11 (m, 1H), 1.26 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.46-7.63 (m, 1 H).

EJEMPLO 10:

(R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

35

0124



Paso 1

- 5 0125 A una solución de (S)-1-fenilpropan-1-amina (3.00 g, 14 mmol) de la mezcla de cloruro de metileno (50 mL) y NaHCO₃ saturado (50 mL) se añadió trifosgeno (1.40 g, 4.60 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar (S)-1-isocianatopropil)benceno (3.0 g, 88%). ¹H NMR (CDCl₃): δ =0.93 (q, 3H), 1.81 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.50 (m, 2H).

Paso 2

- 10 0126 Una mezcla de (S)-1-isocianatopropil)benceno (3.0 g, 12.5 mmol), 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (3.6 g, 12.5 mmol) y DBU (3.80 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se lavó por HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (1.0 g, 20%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ =0.92 (t, 3H), 1.72-2.00 (m, 4H), 2.06-2.31 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.25 (m, 4H).

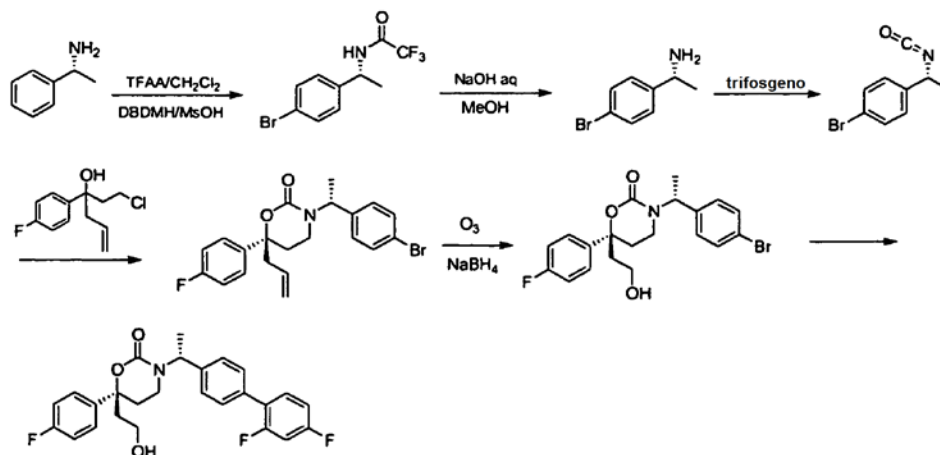
Paso 3

- 20 0127 A una solución de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0.242 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió BH₃ THF (3 mL, mol/L) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 2 h. Entonces la reacción se inactivó por agua, seguido de 3 mol/L de NaOH y H₂O₂ (3 mL). El pH de la mezcla se ajustó a <7 con HCl al 5%. La fase orgánica se separó, se extrajo por EtOAc, y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (15 mg, 15%). Método LC-MS 3 t_R = 1.36, min, m/z = 432, 434; ¹H NMR (CDCl₃): δ =0.99 (t, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 2.20-2.42 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.35 (m, 2H).

EJEMPLO 11:

(R)-3-((R)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona

0128



Paso 1

- 0129 TFAA (134 mL, 948 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (600 mL) y se enfrió en un baño de agua helada. Una solución de (S)-1-fenilpropan-1-amina (112.8 g, 930 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se añadió gota a gota y luego el baño de hielo se eliminó. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla anterior se enfrió en un baño de hielo y se añadió MSOH (160 mL, 2.5 mol) gota a gota seguido por DBDMH (130 g, 454 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante la noche a TA y después se inactivó con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar (R)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (120 g, 44%) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (CDCl_3): 1.56 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.50 (m, 2H).

Paso 2

- 0130 (R)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (20 g, 68 mmol) se disolvió en metanol (200 mL) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Entonces se añadió NaOH acuoso (2 M, 100 mL) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y después se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se extrajo con adición de CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar (R)-1-(4-bromofenil)etan amina (9.8 g, 73%). ^1H NMR (DMSO): 1.19 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (m, 2H).

Paso 3

- 0131 A una solución de (S)-1-(4-bromofenil)propan-1-amina (5 g, 25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL) y después trifosgeno (2.45 g, 8 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar (R)-1-bromo-4-(1-isocianatoetilo)benceno (2.5 g, 44%), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

Paso 4

- 0132 A una solución de (R)-1-bromo-4-(1-isocianatoetilo)benceno (2.5 g, 11 mmol) en TF anhidro (40 mL) se añadió 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol (1.69 g, 7 mmol) y DBU (5.68 g, 33 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con HCl 1 N aq y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna para dar dos isómeros.

- 0133 Isómero 1: (R)-6-alil-3-((R)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (334 mg, 7%). ^1H NMR (CD_3OD): 1.50 (m, 3H), 2.16-2.38 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.26 (m, 4H).

0134 Isómero 2: (S)-6-alil-3-((R)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona.

Paso 5

5 0135 Una solución de (R)-6-alil-3-((R)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (334 mg, 0.80 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) se trató con ozono a -78°C hasta que la mezcla de reacción se volvió azul. Después, la mezcla se lavó con oxígeno para eliminar el exceso de ozono. A la mezcla anterior se añadió NaBH_4 (273 mg, 7 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con agua y luego se extrae con CH_2Cl_2 dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-3-((R)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4 fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona (118 mg, 35%). ^1H NMR (CD_3OD): 1.50 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.30 (m, 4H).

Paso 6

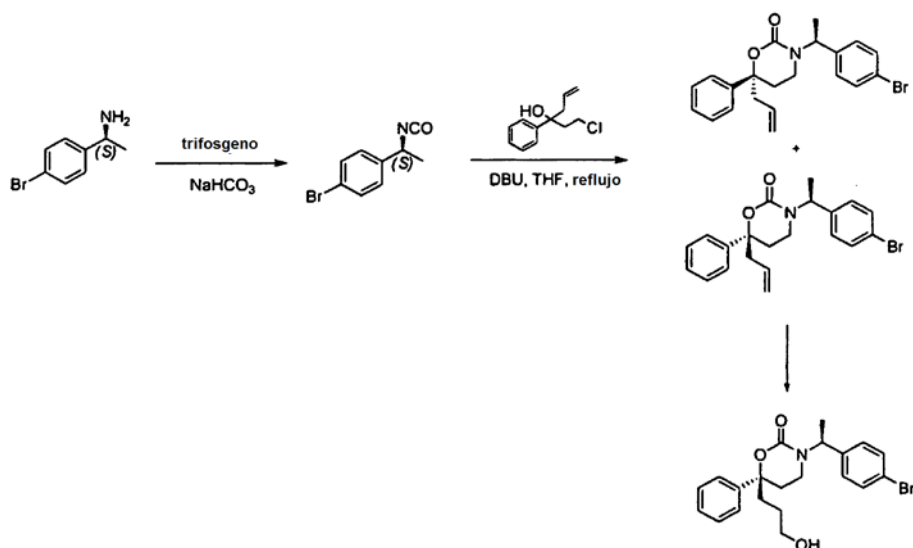
15 0136 A una solución de (S)-3-((R)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona (109 mg, 0.26 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (49 mg, 0.31 mmol) y $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$ (30 mg, 0.03 mmol) en dioxano (8 mL) se añadió una solución de CsCO_3 (2 H, 1 mL) a 0 D. Entonces la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con agua y luego se extrae con CH_2Cl_2 dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para producir (S)-3-((R)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona (49 mg, 42%). Método LC-MS 3 $t_R = 1.41$, min, $m/z = 456$; ^1H NMR (CD_3OD): 1.55 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.22-2.46 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 7.08 (m, 6H), 7.08 (m, 2H), 7.35 (m, 5H). 443-155-3.

25 0137(R)-3-((R)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona se preparó a partir de (S)-6-alil-3-((R)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona por procedimientos análogos a los descritos en los Pasos 5 y 6 inmediatamente anteriores. Método LC-MS 3 $t_R = 1.47$, min, $m/z = 456$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.35 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.22-4.48 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.50 (m, 3H).

30 EJEMPLO 12:

(R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0138



Paso 1

- 5 0139 A una solución de (S)-1-(4-bromofenil)etanamina (40 g, 0.2 mol) en cloruro de metileno (600 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (600 mL) se añadió trifosgeno (27 g, 0.025 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. La fase de orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 1-bromo-4-(1-isocianato-etil)-benceno (35 g, crudo).

Paso 2

- 10 0140 Una mezcla de 1-cloro-3-fenil-hex-5-en-3-ol (27.5 g, 130 mmol), (S)-(-)-1-(4-bromofenil)isocianato de etilo (35 g, 160 mmol), y DBU (80 g, 325 mmol) en TF (400 mL) se calentó a reflujo durante 25 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N ac. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Después de que los disolventes se evaporaron, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar (R)-6-allyl-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (30 g, rendimiento 45%).

Paso 3

- 20 0141 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-allyl-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 78. Método LC-MS 2 t_R = 1.36 min, m/z = 440.1; ^1H NMR (CDCl_3) 1.26-1.39 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.11-2.45 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.12-7.31 (m, 7H).

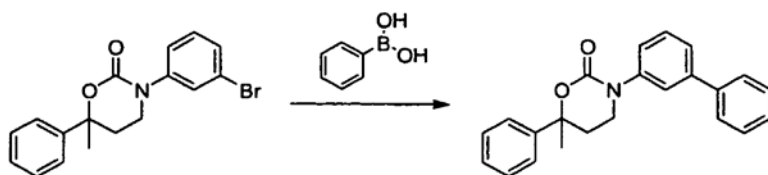
SÍNTESIS DE BIARYLS MEDIANTE SÍNTESIS SUZUKI

EJEMPLO 13:

3-(bifenil-3-il)-6-metil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0142

25

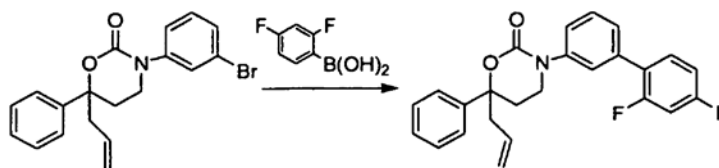


0143 A una solución de 3-(3-bromofenil)-6-metil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (50 mg, 0.14 mmol) y ácido fenilborónico (35 mg, 0.29 mmol) en TF (2 mL) se añadió una solución de NaHCO₃ (31 mg, 0.29 mmol) en H₂O (2 mL), seguido por Pd(PPh₃)Cl₂ (9 mg, 0.01 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna, seguido por HPLC preparativa para dar 3-(bifenil-3-il)-6-metil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (10 mg, 20%).
¹H NMR: (400MHz, CDCl₃): δ 1.71 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.7.32-7.42 (m, 8H), 7.46 (m, 2H). Método LC-MS3, t_R = 1.362 min, m/z = 344. ¹H NMR (CDCl₃) 1.75 (s, 3H), 2.32-2.43 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 11H), 7.50 (d, 2H).

EJEMPLO 14:

6-alil-3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0144



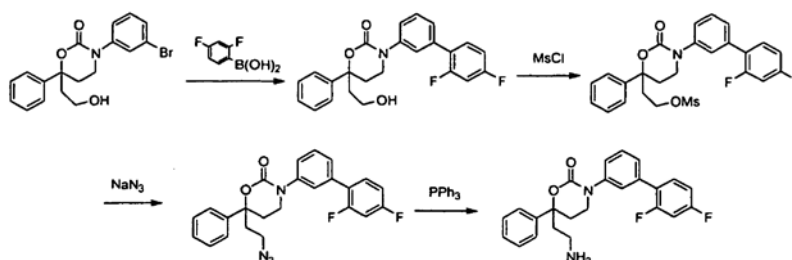
Paso 1. 6-alil-3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0145 A una solución de 6-alil-3-(3-bromofenil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (50 mg, 0.134 mmol) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (40 mg, 0.215 mmol), K₂CO₃ (0.5 mL, 2 M) en 1,4-dioxano (1.5 ml) se añadió lentamente Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 20%) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por TLC y HPLC preparativa para dar 6-alil-3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (10 mg, 18%).
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=2.40 (m, 2H), 2.55-2.72 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.76 (m, 1H), 6.76-6.90 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.36 (m, 2H).

EJEMPLO 15:

6-(2-aminoetil)-3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0146



5 Paso 1. 3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0147 A una solución de 3-(3-bromofenil)-6-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 0.538 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (128 mg, 0.806 mmol), y K_2CO_3 ac. (1 mL, 2 M) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió lentamente $Pd(PPh_3)_4Cl_2$ (20 mg, 10%) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por TLC y HPLC preparativa para dar 3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 91%). 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ =2.12-2.35 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.47-3.6 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.26-7.51 (m, 8H).

Paso 2. 2-(3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)etil metanosulfonato

0148 A una solución de 3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 0.49 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 mL) se añadió Et_3N (0.234 mL, 1.46 mmol) a 0 ~ -5 °C. Una solución de cloruro de metanosulfonilo (67 mg, 0.59 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 mL) se añadió gota a gota a la misma temperatura. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a TA gradualmente. Cuando la reacción estaba completa, se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% de ácido cítrico ac, $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 2-(3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)etil metanosulfonato (230 mg, 97%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Paso 3. 6-(2-azidoetil)-3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0149 A una solución de 2-(3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)etil metanosulfonato (230 mg, 0.47 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió NaN_3 (92 mg, 1.42 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con $EtOAc$ (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 6-(2-azidoetil)-3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 49%).

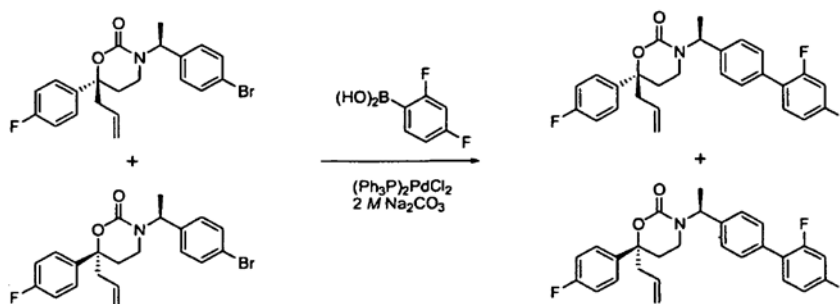
Paso 4. 3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0150 A una solución de 6-(2-azidoetil)-3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0.23 mmol) en 20:1 TF/ H_2O (3 mL) se añadió PPh_3 (72 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 6-(2-aminoetil)-3-(2',4'-difluorobifenil-3-il)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (30 mg, 31%). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ =2.20-2.51 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 6.85-6.99 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.31-7.50 (m, 8H).

EJEMPLO 16:

6-alil-3-((S)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona

0151



Paso 1. 6-alil-3-((S)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona

- 5 0152 A una solución de 6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (0.3860 g, 0.92 mmol, 1.0 equiv) en TF (10 mL) se añadieron, bajo una atmósfera de nitrógeno, ácido 2,4-difluorofenilborónico (0.2708 g, 1.71 mmol, 1.86 equiv), 2 M Na₂CO₃ ac (8 mL), y (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.0308 g, 0.0438 mmol, 0.047 equiv). La mezcla se agitó durante 2 d a 100 °C. Se añadió salmuera a continuación, la mezcla se extrajo con Et₂O (3 X), y los extractos etéreos combinados se secaron sobre Na₂SO₄.
- 10 Después de que los disolventes se evaporaron, el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS *t_R* = 2.13, 2.17 min en cromatografía de 3 min, *m/z* 452 (MH⁺).

0153 Las muestras analíticas se separaron por cromatografía en gel de sílice.

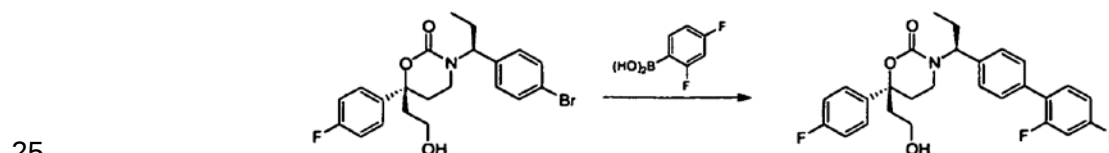
- 15 0154 Isómero 1: (S)-6-alil-3-((S)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. Método LC-MS 1, *t_R* = 2.17 min, *m/z* = 452. ¹H NMR (CDCl₃) 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 5.82-5.68 (m, 2H), 5.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

- 20 0155 Isómero 2: (R)-6-alil-3-((S)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. Método LC-MS 1, *t_R* = 2.13 min, *m/z* = 452. ¹H NMR (CDCl₃) 7.33-7.23 (m, 5H), 7.03 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96-6.86 (m, 4H), 5.77-5.67 (m, 2H), 5.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

EJEMPLO 17:

3-((S)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)propil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona

0156



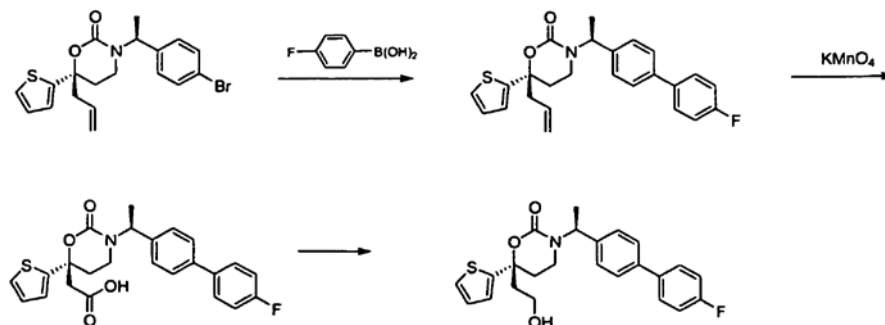
- 25 0157 A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona (60 mg, 0.14 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (26 mg, 0.17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.01 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió una solución de CsCO₃ (2 M, 1 mL) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con agua y luego se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para producir (S)-3-((S)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)propil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona (17 mg, 26%). ¹H NMR (CD₃OD): 0.96 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.02 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.42 (m, 1H).
- 30 443-114-3.
- 35

0158 (R)-3-((S)-1-(2',4'-di fluorobifenil-4-il)propil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito inmediatamente arriba. ^1H NMR (CD_3OD): 0.62 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.12 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.44 (m, 7H).

EJEMPLO 18:

(S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)-6-(2-hidroxietil)-6-(tiofen-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona

0159



10 Paso 1

0160 $\text{Pd}(\text{PF}_3)_2\text{Cl}_2$ (100 mg) se añadió a la solución de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(tiofen-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona (1.0 g, 2.5 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (420 mg, 3.0 mmol) en 1,4-dioxano. Cs_2CO_3 (5 mL) se añadió lentamente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se separó, se extrajo dos veces con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el residuo, que se purificó por TLC para dar (R)-6-alil-3-((S)-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)-6-(tiofen-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona (768 mg, 73%).

Paso 2

0161 A una solución de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)-6-(tiofen-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona (300 mg, 0.71 mmol) se añadió una solución acuosa de KMnO_4 (66 mg, 0.42 mmol) y NaIO_4 (537 mg, 2.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, se extrajo luego con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 2-((S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)-2-oxo-6-(tiofen-2-il)-1,3-oxazinan-6-il)ácido acético (218 mg, 70%).

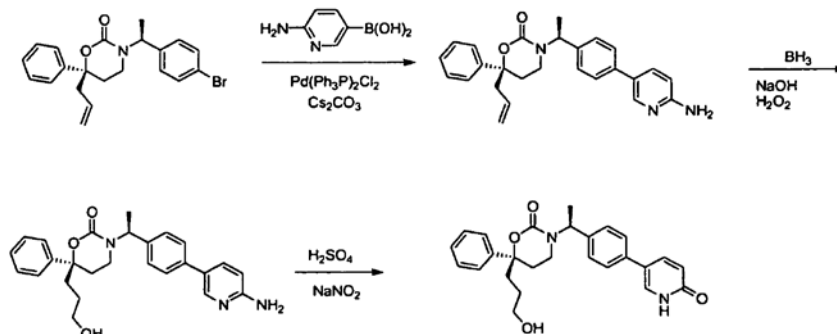
Paso 3

0162 Una solución de 2-((S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)-2-oxo-6-(tiofen-2-il)-1,3-oxazinan-6-il)ácido acético (218 mg, 0.5 mmol) en TF anhidro (10 mL) se añadió BH_3 (3.0 mL) a 0°C y luego se agitó a reflujo durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se inactivó con agua y se separó, se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el residuo, que se purificó por TLC para dar (S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)-6-(2-hidroxietil)-6-(tiofen-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona (85 mg, 40%). Método LC-MS 3 t_R = 1.35, min, m/z = 426, 448; ^1H NMR (CD_3OD): 1.50 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.55 (m, 2H).

0163 Se preparó (R)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)-6-(2-hidroxietil)-6-(tiofen-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al que se describe inmediatamente arriba. Método LC-MS 3 t_R = 1.4, min, m/z = 426, 448; ^1H NMR (CD_3OD) 1.38 (d, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.58 (m, 4H).

EJEMPLO 19:

(R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
0164



5 Paso 1

0165 Una mezcla de (R)-6-allyl-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (150 mg, 0.375 mmol) y 6-aminopiridina-3-ácido ilborónico (56 mg, 0.45 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg), y solución Cs₂CO₃ acuosa (0.5 mL, 2 M) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La fase orgánica se separó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (R)-6-allyl-3-((S)-1-(4-(6-aminopiridina-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (90 mg, 60%).

Paso 2

0166 A una solución de (R)-6-allyl-3-((S)-1-(4-(6-aminopiridina-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (90 mg, 0.23 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió BH₃·TF (3.0 mL, 1 mol/L, 4 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó por agua. Luego NaOH (2 mL, 3 mol/L) y H₂O₂ (1 mL) se añadió a la mezcla anterior. Cuando la reacción había terminado, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (R)-3-((S)-1-(4-(6-aminopiridina-3-il)fenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 41%).

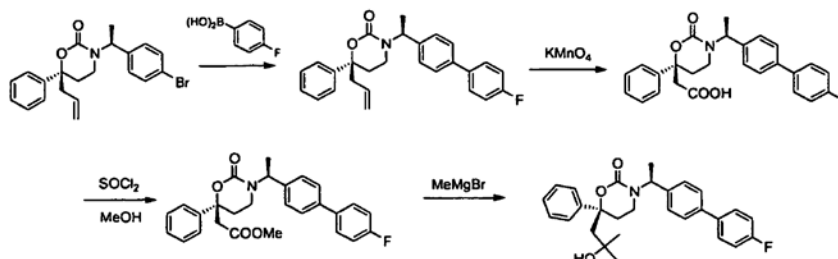
Paso 3

0167 (R)-3-((S)-1-(4-(6-aminopiridina-3-il)fenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 0.09 mmol) se disolvió en 3.5 M de H₂SO₄ (10 mL), y 2 M de NaNO₂ (10 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se trató con solución de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (10 mg, 20%). Método LC-MS 2 t_R = 1.66, min, m/z = 433, 455; ¹H NMR (CDCl₃): 1.36 (m, 2H), 1.50 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 7.62 (m, 1H).

EJEMPLO 20:

(S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etil)-6-(2-hidroxil-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0168



Paso 1

- 5 0169 Una mezcla de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5.83 g, 15 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (3 g, 22 mmol), PdCl₂(PF₃)₂ (1 g, 1.4 mmol), y solución Cs₂CO₃ acuosa (2 M, 8.0 mL) en 1,4-dioxano (50 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. a mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (R)-6-alil-3-((S)-1-(4'-fluorobifenilo-4-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5.3 g, 88%).

Paso 2

- 15 0170 A una solución de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4'-fluorobifenilo-4-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (3 g, 7.23 mmol) en acetona (20 mL) se añadió una solución de KMnO₄ (685 mg, 4.34 mmol) y NaIO₄ (5.6 g, 26 mmol) en H₂O (15 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 h. Cuando TLC mostró que el material de partida había desaparecido, el precipitado se separó por filtración, y la acetona se eliminó bajo presión reducida. La mezcla resultante se basificó a pH = 13 mediante la adición de 1 M NaOH acuoso y, a continuación se lavó con éter (3 x 50 mL). La fase acuosa se acidificó a pH=1 por adición de 1 N HCl acuoso, y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 2-((S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenilo-4-il)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il) ácido acético (2.8 g, 90%).

Paso 3

- 25 0171 A una solución de 2-((S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenilo-4-il)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il) ácido acético (1 g, 2.3 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió cloruro de tionilo (408 mg, 3.5 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de N₂. Después de calentar a reflujo durante la noche, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía para dar metilo 2-((S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenilo-4-il)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il) acetato (680 mg, 68%).

Paso 4

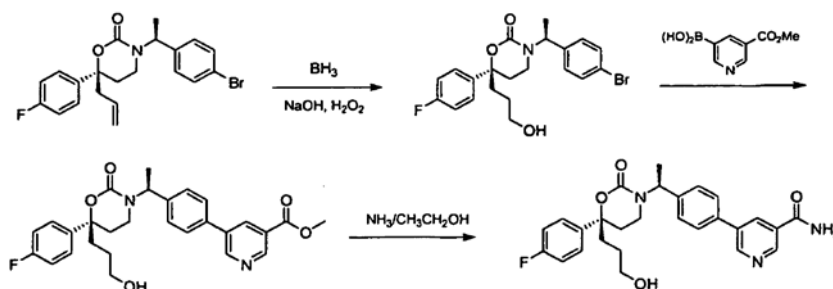
- 30 0172 A una solución de metilo 2-((S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenilo-4-il)etil)-2-oxo-6-fenil -1,3-oxazinan-6-il)acetato (180 mg, 0.4 mmol) en TF seco (5 mL) bajo N₂ a -78 °C, se añadió bromuro de metilmagnesio (1.5 mL, 3 M, 4.5 mmol) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. Entonces la reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo por tres veces (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (S)-3-((S)-1-(4'-fluorobifenilo-4-il)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (2.48 mg, 1%). ¹H NMR (CDCl₃): 1.05 (s, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.50 (d, 3H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 7H), 7.38 (m, 2H). Método LC-MS 3 t_R = 1.51, min, m/z = 448, 470.

EJEMPLO 21:

5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinamida

40

0173



5 Paso 1

0174 A una solución de (R)-6-álil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1 g, 2.4 mmol) en THF seco (15 mL) se añadió gota a gota BH_3TF (5 mL, 1 M) a 0 °C. Después de agitar durante 2 horas a TA, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y agua (1 mL), NaOH acuoso (0.5 mL, 3 M) y H_2O_2 (0.5 mL, 30%) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó durante 2-3 horas a TA y se diluyó con agua (8 mL). El pH se ajustó a 6-7 con HCl 0.5 N. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con un de NaHCO_3 saturada acuosa (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-1,3-oxazinan-2-ona (400 mg, 38%).

15 Paso 2

0175 Una mezcla de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-1,3-oxazinan-2-ona (250 mg, 0.6 mmol), 5-(metoxicarbonil)piridin-3-ácido ilborónico (163 mg, 0.9 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 mg, 20%) y solución Cs_2CO_3 acuosa (2 M, 2 mL) en 1,4-dioxano (6 mL) se calentó a reflujo a 100 °C durante la noche bajo N_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc por 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar metilo 5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinato (220 mg, crudo).

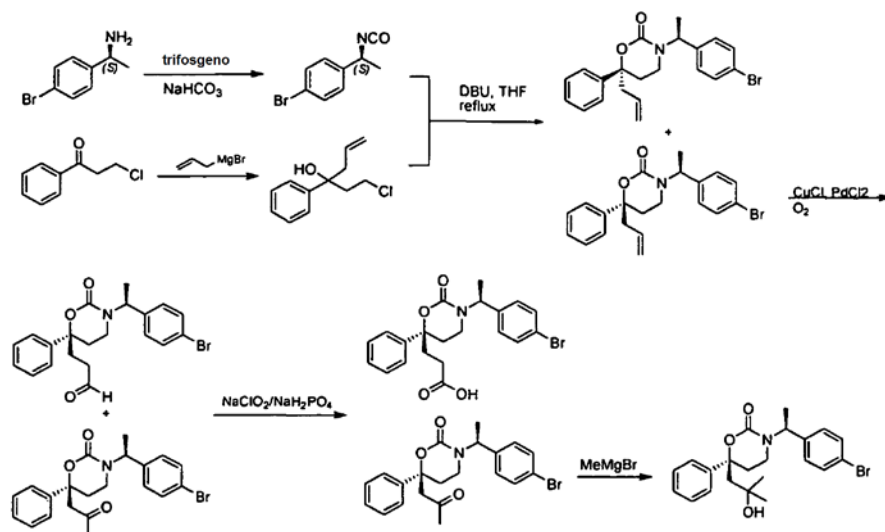
Paso 3

0176 Se disolvió metil S-(4-((S)-1-((R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinato (30 mg, 0.1 mmol) en NH_3 anhidro en EtOH (5 mL). Luego la mezcla se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinamida (10 mg, 34%). Método LC-MS 2 $t_R = 1.022$ min, $m/z = 478$; ^1H NMR (CD_3OD): 1.31 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 7.04-7.17 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.97 (m, 1H).

EJEMPLO 22:

(S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

0177



Paso 1: (S)-bromo-4-(1-isocianatoetilo)benceno

- 5 0178 A una solución de (S)-1-(4-bromofenil)etanamina (240 g, 1.2 mol) en cloruro de metileno (3 L) y solución NaHCO₃ saturada acuosa (3 L) se añadió trifosgeno (118 g, 0.396 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1-bromo-4-(1-isocianato-etil)-benceno (170 g, 63%).

Paso 2: 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol

- 10 0179 A una solución de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (170 g, 1.01 mol) en TF anhidro (1200 mL) se añadió bromuro de alilmagnesio (1.2 L, 1mol/L) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 30 min a -78 °C. La reacción se inactivó con solución NaHCO₃ acuosa. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc=100:1) para dar 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (180 g, 86%). ¹H NMR (CDCl₃): 2.27 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.39 (m, 4H).

Paso 3: (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

- 20 0180 Una mezcla de 1-cloro-3-fenil-hex-5-en-3-ol (105 g, 0.050 mmol), (S)-(-)-1-(4-bromofenil)isocianato de etilo (170 g, 0.752 mol), y DBU (228 g, 1.5 mol) en TF (1700 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con 1N HCl acuosa. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de que los disolventes se evaporaron, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc=20:1 a 5:1) para dar (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 g, 34%). ¹H NMR (CDCl₃): 1.39 (d, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.48-2.61 (m, 3H), 2.82 (m, 2H), 5.01 (m, 2H), 5.52 (q, 1H), 5.73 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.28 (m, 2H).

Paso 4: (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona y 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanal

- 30 0181 A una solución de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (31 g, 78 mmol) y CuCl (19.3 g, 195 mmol) en DMF seco (150 mL) se añadió H₂O (50 mL) y PdCl₂ (4.10 g, 23 mmol) a TA. Después de la adición, la mezcla se agitó durante la noche bajo oxígeno. Después de que TLC mostró que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadió agua (200 mL) y EtOAc (200 mL), las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para

dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc =5:1 a 1:1) para dar una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona y 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil) etil)-2-oxo- 6-fenil-1,3-oxazinan-6-il) propanal, (26 g, 81%).

Paso 5: (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

- 5 0182 A una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona y 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanal (20 g, 48.2 mmol) en t-BuOH (250 mL) y 2-metil-2-buteno (50 mL) se añadió una solución de NaClO₂ (19.3 g, 0.213 mol) y NaH₂PO₄ (28 g, 0.179 mol) en H₂O (300 mL) a 0 °C. La mezcla formada se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla se trató con agua (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dejar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc =5:1 a 2.5:1) para proporcionar (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (10.0 g, 83%). ¹H NMR (CDCl₃): 1.49 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.86-3.08 (m, 3H), 5.57 (q, 1H), 6.66 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 5H).

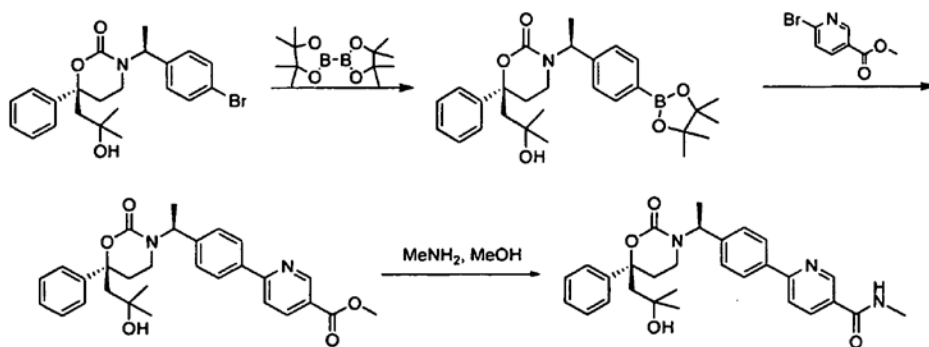
Paso 6: (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

- 15 0183 A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (20 g, 46.4 mmol) en TF anhidro (200 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (31 mL, 144 mmol) a -78 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuosa (50 mL) bajo baño de agua helada. Las capas orgánicas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc =5:1 a 2:1) para producir (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (13 g, 65%). Después de recristalización a partir de EtOH, 4 g del compuesto puro fue obtenido. ¹H NMR (CDCl₃): 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.44 (d, 3H), 2.14 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.28 (m, 5H).

EJEMPLO 23: SUZUKI INVERSO

6-(4-{1-[6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-2-oxo-6-fenil-[1,3]oxazinan-3-il]-etil}-fenil)-N-metil-nicotinamida

0184



30

Paso 1

- 35 0185 A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6.6 g, 15.2 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6.1 g, 24.3 mmol) en DMSO seco (20 mL) se añadió KOAc (4.8 g, 48.6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (372 mg, 0.46 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de que TLC mostró que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadieron agua (60 mL) y EtOAc (20 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La capa orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (4.4 g, 60%), que se purificó por columna. ^1H NMR (CDCl_3): 1.03 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.22 (s, 12H), 1.49 (d, 3H), 2.13 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 5.64 (q, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.51 (d, 2H).

Paso 2

0186 A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil 1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

0187 (500 mg, 1.04 mmol) y 6-metil bromonicotinato (292 mg, 1.35 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 mL) se añadió CsCO_3 (1 mL, 2 mmol) y Pd (PPh_3) 2Cl_2 (50 mg). Después de la adición, la mezcla se calentó a 110°C durante 30 min en microondas. Después de que TLC mostró que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadió agua (20 mL) y EtOAc (10 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar metilo 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinato (507 mg, 89%), que se purificó por TLC preparativa. ^1H NMR (CDCl_3): 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.61 (d, 3H), 2.24 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 5.76 (q, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.78 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 9.31 (s, 1H).

Paso 3

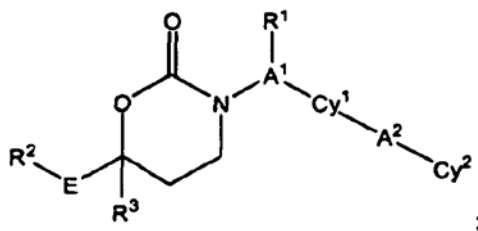
0188 Se disolvió metil 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)nicotinato (150 mg, 0.307 mmol) en $\text{NH}_2\text{Me}/\text{MeOH}$ (10 mL). La mezcla se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa y HPLC quirál para dar 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-3-il)etil)fenil)-N-metilnicotinamida (54 mg, 36%). Método LC-MS 2 $t_R = 1.117$ min, $m/z = 430.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.93 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.59 (d, 3H), 2.16 (s, 2H), 2.22-2.37 (m, 1H), 2.41-2.60 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.80 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

0189 Las enseñanzas de todas las patentes, aplicaciones publicadas y referencias citadas aquí se incorporan por referencia en su totalidad.

0190 Aunque esta invención ha sido mostrada y descrita particularmente con referencia a realizaciones ejemplares de la misma, se comprenderá por los expertos en la materia que diversos cambios en forma y detalles se pueden hacer en ella sin apartarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de oxazinona representado por la siguiente fórmula estructural:



en la que

R¹ está (a) ausente o (b) se selecciona de alquilo(C1-C6) opcionalmente sustituido, alqueno(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino(C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₃) alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido, o alcoxi (C₁-C₃) alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido;

E es (a) un enlace o (b) alqueno (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₂), en el que O está unido a R², cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo, trifluorometilo u oxo;

R² se selecciona de alquilo(C1-C6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona de alquilo(C1-C6) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₅) alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₃) alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido y alcoxi (C₁-C₃) alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido;

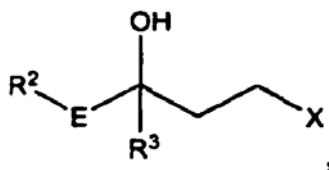
A¹ es (a) un enlace, o (b) alqueno (C₁-C₃), CH₂CH₂O, en el que el oxígeno está unido a CY¹;

CY¹ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido o heterociclilo monocíclico sustituido opcionalmente;

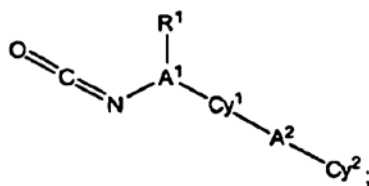
A² es (a) un enlace, O, S o NR⁴, donde R⁴ es alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆), o (b) alqueno (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₂), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre metilo, etilo, o trifluorometilo.

Cy² es (a) hidrógeno o (b) arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

dicho método comprendiendo la etapa de hacer reaccionar un compuesto β-haloalcohol representado por la fórmula estructural siguiente:



en donde X es un grupo saliente, con un compuesto de isocianato representado por la fórmula estructural siguiente:



formando de este modo el compuesto de oxazinona.

2. El método de la Reivindicación 1, en donde

R¹ está ausente o es alquilo(C1-C6);

A¹ es un enlace, CH₂, o CH₂CH₂, o CH cuando R¹ está presente;

A² es un enlace, O, OCH₂CO o CH₂;

X es un Cl, Br, I o -OSO₂R, en donde R es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más F, o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o NO₂, y

E es un enlace o alquileo (C₁-C₃).

3. El método de la Reivindicación 2, en donde

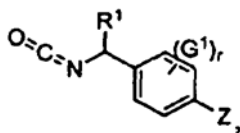
A¹ es un enlace o CH cuando R¹ está presente;

A² es un enlace;

Cy² es hidrógeno;

CY¹ es fenilo sustituido con Cl, Br, I o OSO₂CF₃ y, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales.

4. El método de la Reivindicación 3, en donde el compuesto de isocianato está representado por la fórmula estructural siguiente:



donde Z es un Cl, Br, I, OSO₂CF₃, OSO₂Me, o OSO₂C₆H₄Me;

r es 0, 1, 2 o 3; y

cada G¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo (C1-C4), halo alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), halógeno, ciano y nitro.

5. El método de la Reivindicación 4, en donde

R' es metilo o etilo

R² es fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, alquilo(C1-C6), hidroxí alquilo (C₁-C₃) protegido, alcoxi (C₁-C₃), CONH₂ protegido, ácido carboxílico protegido y SO₂Me; y

R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo, 2-metil-3-propenilo, o etoxietilo cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxycarbonilo(C₁-C₄), benciloxycarbonilo, hidroxialquilo(C₁-C₄) protegido, cianoalquilo(C₁-C₄), alquilamino(C₁-C₄) protegido, dialquilamino(C₁-C₄), halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxí protegido, amino protegido, MeSO₂-, MeSO₂(Me)alquilo(C₁-C₄), MeSO₂NHalquilo(C₁-C₄) protegido, H₂NC(=O)CMe₂ alquilo(C₁-C₄) protegido, H₂NC(=O)CHMe alquilo(C₁-C₄) protegido y H₂NC(=O)CH₂ alquilo(C₁-C₄) protegido.

6. El método de la Reivindicación 5, en donde R^3 es vinilo, alilo, 2-metil-3-propenilo, $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{NC(=O)CH}_2\text{CH}_2$ protegido, $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2\text{CH}_2$ protegido, 2-ciano-2-metilpropilo, 2-oxopropil o alcóxicarbonilmetilo($\text{C}_1\text{-C}_4$).

7. El método de la Reivindicación 6, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, CONH_2 protegido, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$) y SO_2Me ; y R^3 es alilo, 2-metil-3-propenilo, $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2\text{CH}_2$ protegido o 2-ciano-2-metilpropil.

8. El método de la Reivindicación 7 en donde R^2 es 2-fenil o fluorofenilo y R^3 es 2-metil-3-propenilo, o 2-ciano-2-metilpropilo.

9. El método de la Reivindicación 2, en el que

R^1 es metilo o etilo;

R^2 es fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) protegido, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$), CONH_2 protegido, ácido carboxílico protegido y SO_2Me ; y R^3 es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo, 2-metil-3-propenilo, o etoxietilo cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), carbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), benciloxycarbonilo, hidroxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) protegido, cianoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquilamino($\text{C}_1\text{-C}_4$) protegido, dialquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_4$), halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxil protegido, amino protegido, $\text{MeSO}_2\text{-MeSO}_2\text{N(Me)}$ alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), MeSO_2NH alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) protegido, $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2$ alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) protegido, $\text{H}_2\text{NC(=O)CHMe}$ alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) protegido y $\text{H}_2\text{NC(=O)CH}_2$ alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) protegido

Cy^1 es fenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos, y

Cy^2 es fenilo, tienilo, piridilo, ciclopropilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, 5,5-dioxotiazinil, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolil, oxodihidropiridil, oxodihidropiridazinil, oxodihidropirimidinil y oxodihidropirazinil, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos; en donde sustituyentes para un anillo de átomo de carbono de Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente entre halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxil protegido, amino protegido, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_4$) alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcóxicarbonilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), benciloxycarbonil, CONH_2 protegido, aminocarbonilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) protegido, dialcoxiaminocarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilaminocarbonil($\text{C}_3\text{-C}_4$) protegido, {alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$)} {cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_4$)} aminocarbonilo y alquilcarbonilamino($\text{C}_1\text{-C}_4$) protegido, en donde los sustituyentes adecuados para un átomo de nitrógeno de anillo sustituible en Cy^2 se seleccionan del grupo que consiste de alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_4$) alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$), alcóxicarbonilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), (alquilcarbonilo($\text{C}_1\text{-C}_4$)) y benciloxycarbonilo; en donde átomo de nitrógeno de anillo sustituible de Cy^2 , si está presente, está sea unido a A^2 , protegido o sustituido.

10. El método de la Reivindicación 9, en donde Cy^2 está opcionalmente sustituido y seleccionado del grupo que consiste en bencimidazolilo, benzotriazolilo, oxodihidropiridil, oxodihidropiridazinil, oxodihidropirimidinil, oxodihidropirazinil, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo;

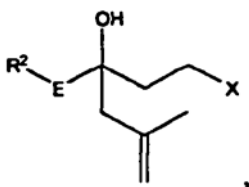
R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, CONH_2 protegido, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$) y SO_2Me ; y

R^3 es vinilo, alilo, 3-propenil-2-metil, $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{NC(=O)CH}_2\text{CH}_2$ protegido, $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2\text{CH}_2$ protegido, 2-ciano-2-metilpropilo, 2 oxopropil o alcóxicarbonilmetilo($\text{C}_1\text{-C}_4$).

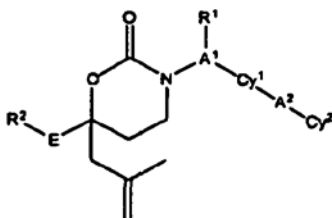
11. El método de la Reivindicación 9, en donde R^2 es fenilo o fluorofenil; R^3 es 3-propenil-2-metil o 2-ciano-2-metilpropilo; y sustituyentes adecuados para un átomo de nitrógeno de anillo sustituible en el grupo representado por Cy^2 se seleccionan del grupo consistente de alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_4$) alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$), alcóxicarbonilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) y alquilcarbonilo($\text{C}_1\text{-C}_4$); y sustituyentes adecuados para un átomo de carbono de anillo sustituible en la Cy^2 se selecciona del grupo formado por flúor, cloro, ciano, hidroxil protegido, amino protegido, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_4$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_4$) alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), CONH_2

protegido, aminocarbonilo(C₁-C₄) protegido, diaminocarbonilo (C₁-C₄),
cicloalquilaminocarbonil(C₃-C₄) protegido, {alquilo(C₁-C₄)} {cicloalquilo(C₃-C₄)} aminocarbonil y
alquilcarbonilamino(C₁-C₄) protegido.

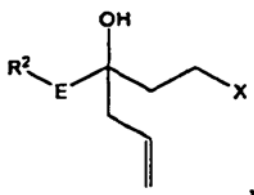
- 5 **12.** El método de cualquiera de las Reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto β-haloalcohol está representado por la fórmula estructural siguiente:



- 10 formando así un intermedio 2-metil-3-propenilo representado por la fórmula estructural siguiente:

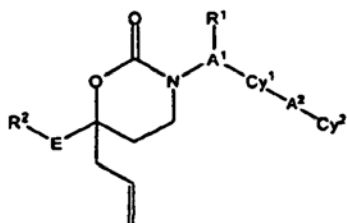


; o en el que el compuesto β-haloalcohol está representado por la fórmula estructural siguiente:



15

formando así un intermedio 3-propenilo representado por la fórmula estructural siguiente:



20

13. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 1-12 en donde la reacción entre el isocianato y el β -haloalcohol ocurre en presencia de una base.

14. El método de la reivindicación 13, donde la base es una base amina no nucleófila.

15. El método de la reivindicación 14, en donde la base es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

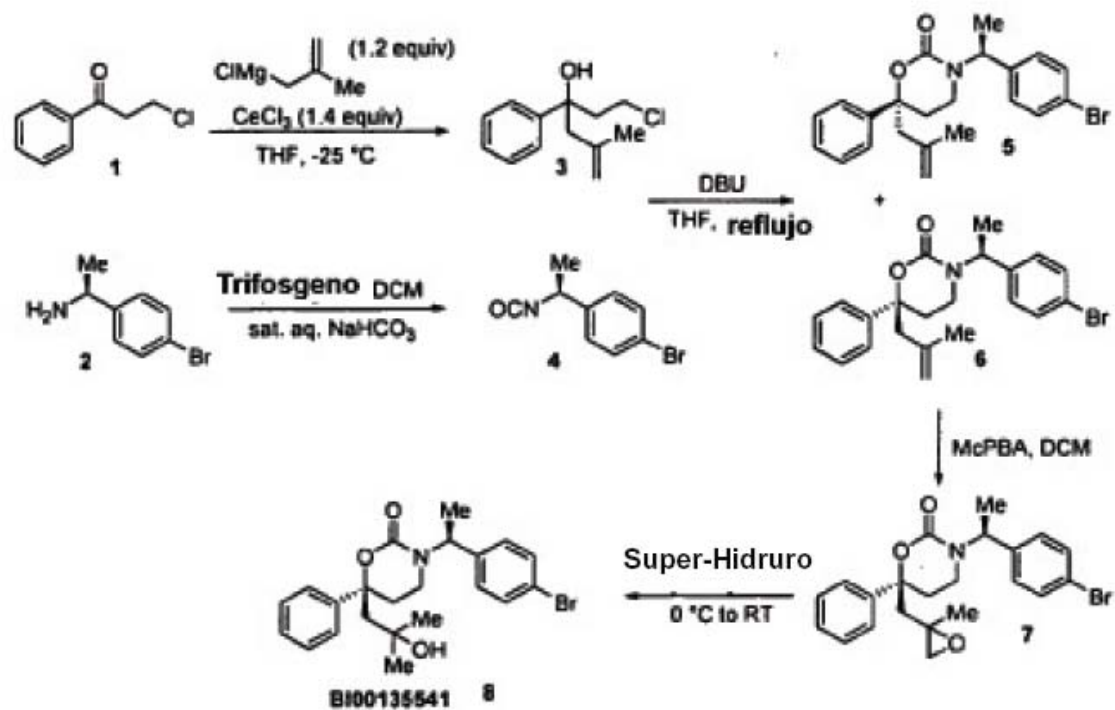


FIG. 1

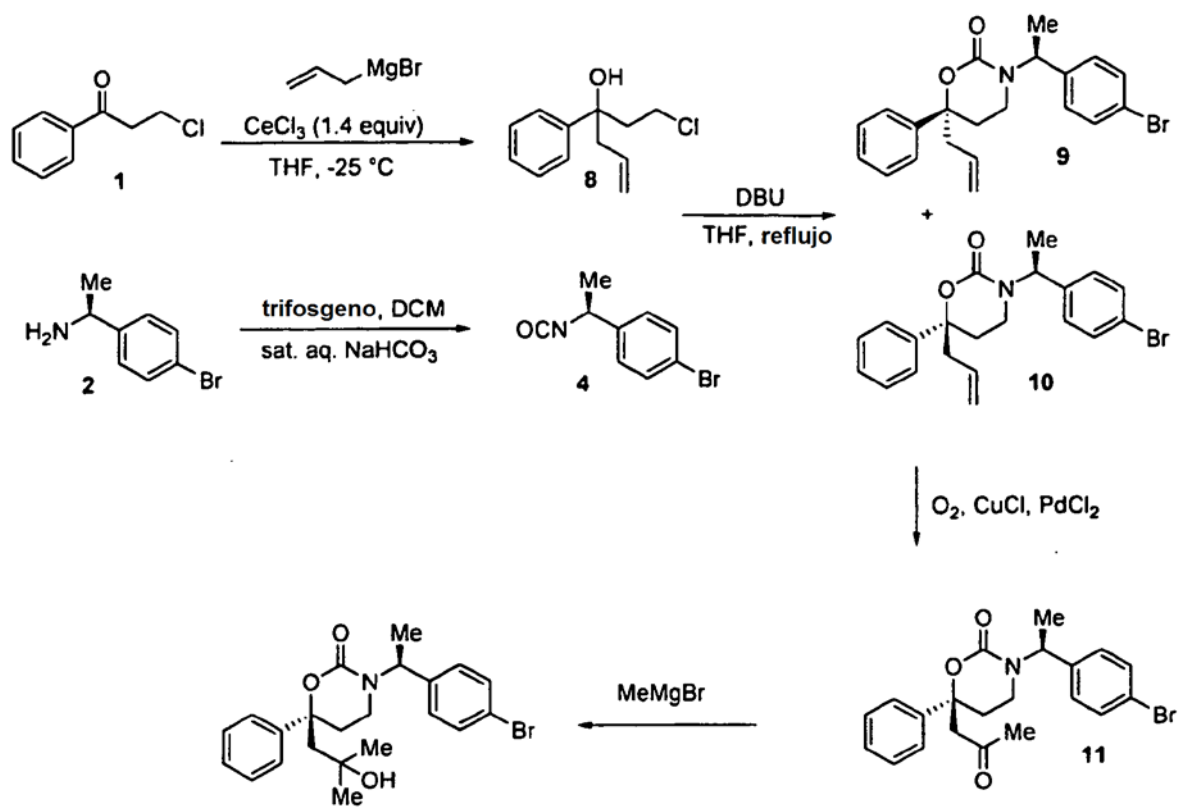


FIG. 2