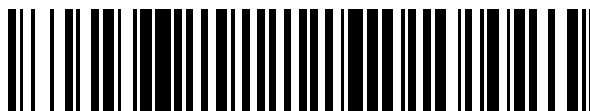


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 009**

51 Int. Cl.:

C07D 309/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2007 E 07838381 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2074108**

54 Título: **Inhibidores de renina**

30 Prioridad:

18.09.2006 US 845291 P

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

05.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BALDWIN, JOHN J.;
CLAREMON, DAVID A.;
TICE, COLIN M.;
CACATIAN, SALVACION;
DILLARD, LAWRENCE W.;
ISHCHENKO, ALEXEY V.;
YUAN, JING;
XU, ZHENRONG;
MCGEEHAN, GERARD;
ZHAO, WEI;
SIMPSON, ROBERT D.;
SINGH, SURESH B.;
JIA, LANQI y
FLAHERTY, PATRICK T.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 400 009 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

Inhibidores de renina.

Solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/845.291, presentada el 18 de septiembre de 2.006.

Antecedentes de la invención

10 Las aspártico proteasas, incluyendo la renina, la β -secretasa (BACE), la proteasa del VIH, la proteasa del VLTH y las plasmepsinas I y II, están implicadas en diversas patologías. En hipertensión, están presentes niveles elevados de angiotensina I, el producto de escisión catalizado por renina de angiotensina. Existe la creencia generalizada de que los elevados niveles de β amiloide, el producto de la actividad de BACE sobre la proteína precursora amiloide, son responsables de las placas amiloides presentes en los cerebros de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. Los virus VIH y VLTH dependen de sus respectivas aspártico proteasas para la maduración viral. *Plasmodium falciparum* usa plasmepsinas I y II para degradar la hemoglobina.

15 En el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), el péptido biológicamente activo angiotensina II (Ang II) se genera por un mecanismo de dos etapas. La renina, una aspártico proteasa muy específica, escinde el angiotensinógeno en angiotensina I (Ang I), que después, la enzima convertidora de angiotensina (ACE) menos específica, procesa adicionalmente en Ang II. Se sabe que la Ang II actúa sobre al menos dos subtipos de receptores denominados AT₁ y AT₂. Mientras que el AT₁ parece transmitir la mayoría de las funciones conocidas de la Ang II, aún se desconoce el papel del AT₂.

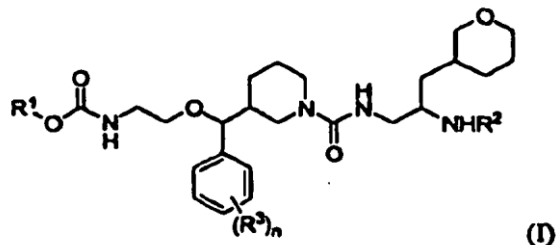
20 La modulación del RAAS representa un avance importante en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (Zaman, M. A. y col., Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1, 621-636). Como tratamiento de la hipertensión se han aceptado los inhibidores de la ACE y los bloqueantes del AT₁ (Weaber B. y col., "The renin-angiotensin system: role in experimental and human hypertension", en Berkenhager W. H., Reid J. L. (eds): Hypertension, Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co., 1996, 489-519; Webber M. A., Am. J. Hypertens., 1992, 5, 247S). Además, los inhibidores de la ACE se usan para protección renal (Rosenberg M. E. y col., Kidney International, 1994, 45, 403; Breyer J. A. y col., Kidney International, 1994, 45, S156), en la prevención de insuficiencia cardiaca congestiva (Vaughan D. E. y col., Cardiovasc. Res., 1994, 28, 159; Fouad-Tarazi F. y col., Am. J. Med. 1988, 84 (Supl. 3A), 83) e infarto de miocardio (Pfeffer M. A. y col., N Engl. J. Med. 1992, 327, 669).

30 El interés en el desarrollo de los inhibidores de renina proviene de la especificidad de la renina (Kleinert H. D., Cardiovasc. Drugs, 1995, 9, 645). El único sustrato conocido para la renina es angiotensinógeno, que solo puede procesar (en condiciones fisiológicas) la renina. En cambio, la ACE también puede escindir la bradiquinina además de la Ang I y puede eludir la quimasa, una serina proteasa (Husain A., J Hypertens., 1993, 11, 1155). En pacientes, la inhibición de la ACE conduce por tanto a la acumulación de bradiquina que causa tos (5-20 %) y edema angioneurótico posiblemente mortal (0,1-0,2 %) (Israilli Z. H. y col., Annals of Internal Medicine, 1992, 117, 234). Los inhibidores de la ACE no inhiben la quimasa. Por lo tanto, la formación de Ang II aún es posible en pacientes tratados con inhibidores de la ACE. Por otro lado, el bloqueo del receptor AT₁ (por ejemplo, por losartán) sobreexpone otros subtipos de receptores AT a la Ang II, cuya concentración se aumenta drásticamente por el bloqueo de los receptores AT₁. En resumen, no solo se espera que los inhibidores de la renina sean superiores a los inhibidores de la ACE y a los bloqueantes de AT₁ con respecto a la seguridad, sino que, lo que es más importante, también lo sean con respecto a su eficacia en el bloqueo del RAAS. Los documentos WO 2007/070201 y WO 2006/042150 divulgan la inhibición de diferentes estructuras de aspártico proteasas

45 Se ha generado solo una limitada experiencia clínica (Azizi M. y col., J. Hypertens., 1994, 12, 419; Neutel J. M. y col., Am. Heart. 1991, 122, 1094), con inhibidores de renina debido a que su carácter peptidomimético confiere una actividad insuficiente por vía oral (Kleinert H. D., Cardiovasc. Drugs. 1995, 9, 645). El desarrollo clínico de diversos compuestos se ha detenido a causa de este problema junto con el elevado coste de producción. Parece como si solamente un compuesto hubiera entrado en ensayos clínicos (Rahuel J. y col., Chem. Biol., 2000, 7, 493; Mealy N. E., Drugs of the Future, 2001, 26, 1139). Por tanto, no existen inhibidores de renina que sean metabólicamente estables, que se encuentren biodisponibles por vía oral y que sean lo suficientemente solubles para que puedan prepararse a gran escala. Recientemente, se describieron los primeros inhibidores de renina no peptídicos que muestran alta actividad *in vitro* (Oefner C. y col., Chem. Biol., 1999, 6, 127; Solicitud de Patente WO 97/09311; Maerki H. P. y col., Il Farmaco, 2001, 56, 21). La presente invención se refiere a la identificación inesperada de inhibidores de renina de naturaleza no peptídica y de bajo peso molecular. Se describen inhibidores de renina activos por vía oral que son activos en indicaciones más allá de la regulación de la presión sanguínea en que puede activarse el sistema renina-quimasa tisular que conduzca a funciones locales patofisiológicamente alteradas tales como remodelado renal, cardiaco y vascular, aterosclerosis y restenosis.

Sumario de la invención

Una realización de la invención es un inhibidor de aspártico proteasas, que es un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

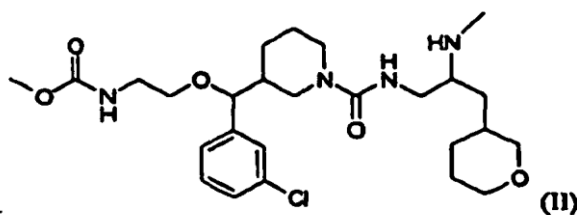
R¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R² es H o alquilo;

R³ es F, Cl, Br, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi o alcanosulfonilo; y

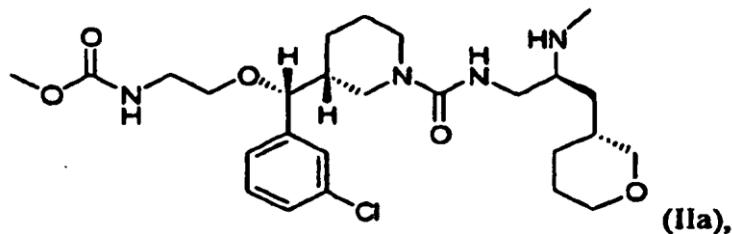
n es 0, 1, 2 o 3.

10 Otra realización de la invención es un inhibidor de proteasa aspártica, que es un compuesto representado por la Fórmula Estructural (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otra realización de la invención es un inhibidor de proteasa aspártica, que es un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto es al menos ópticamente puro al 90 %.

20 Otra realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un inhibidor de proteasa aspártica desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por las Fórmulas Estructurales (I), (II), (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). La composición farmacéutica se usa en terapia, por ejemplo, para inhibir un trastorno mediado por proteasa aspártica en un sujeto.

25 Otra realización de la invención es un procedimiento para antagonizar una o más aspártico proteasas en un sujeto que necesita dicho tratamiento. El procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de proteasa aspártica desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por las Fórmulas Estructurales (I), (II), (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Otra realización de la invención es un procedimiento para tratar un trastorno mediado por proteasa aspártica en un sujeto. El procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de proteasa aspártica

desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por las Fórmulas Estructurales (I), (II), (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

5 Otra realización de la invención es el uso de un inhibidor de proteasa aspártica desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por las Fórmulas Estructurales (I), (II), (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para la preparación de un medicamento para antagonizar una o más proteasas en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

10 Otra realización de la invención es el uso de un inhibidor de proteasa aspártica desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por las Fórmulas Estructurales (I), (II), (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por proteasa aspártica en un sujeto.

Otra realización de la invención es el uso de un inhibidor de proteasa aspártica desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por las Fórmulas Estructurales (I), (II), (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para terapia, tal como el tratamiento de un trastorno mediado por proteasa aspártica en un sujeto. Los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales (I) son como se han descrito anteriormente.

15 Otra realización de la invención es el uso de un inhibidor de aspártico proteasas desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto representado por las Formulas Estructurales (I), (II), (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar a un sujeto que tenga hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía post-infarto, nefropatía, vasculopatía y neuropatía, una enfermedad de los vasos coronarios, hipertensión post-quirúrgica, restenosis después de angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anormal, hiperaldosteronismo, estado de ansiedad, o un trastorno cognitivo, en el que los valores de las variables de la Formula Estructural (I) son como se han descrito anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

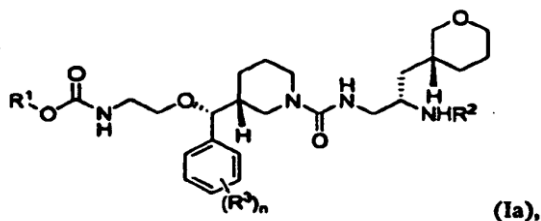
La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la sal pamoato del compuesto 7.

25 La Figura 2 es un diagrama que muestra los cambios en las presiones sanguíneas arteriales medias de ratas transgénicas tratadas con 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg del compuesto 7.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un inhibidor de proteasa aspártica representado por la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, el inhibidor de proteasa aspártica de la presente invención está representado por la Fórmula Estructural (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Los valores y valores específicos para las variables en las Fórmulas Estructurales (I) y (Ia) se definen como se indica a continuación:

R^1 es alquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) o cicloalquilalquilo (por ejemplo, ciclopropilalquilo (C_1-C_3)); más específicamente, R^1 es alquilo (C_1-C_3); incluso más específicamente, R^1 es metilo;

R^2 es H o alquilo; más específicamente, R^2 es H o alquilo (C_1-C_3); incluso más específicamente, R^2 es H o metilo;

40 R^3 es F, Cl, Br, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi o alcanosulfonilo; más específicamente, R^3 es F, Cl, Br, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3) o alcanosulfonilo (C_1-C_3); incluso más específicamente, R^3 es F, Cl o metilo; y
n es 0, 1, 2 o 3; más específicamente, n es 0, 1 o 2; incluso más específicamente, n es 1 o 2.

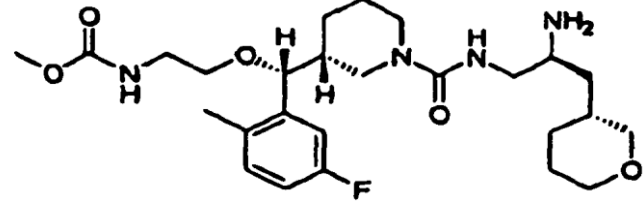
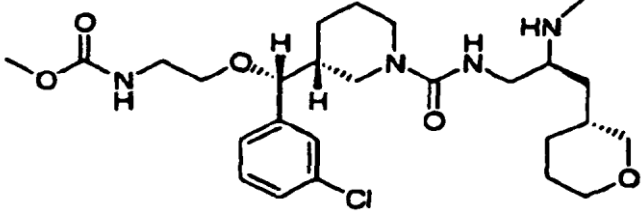
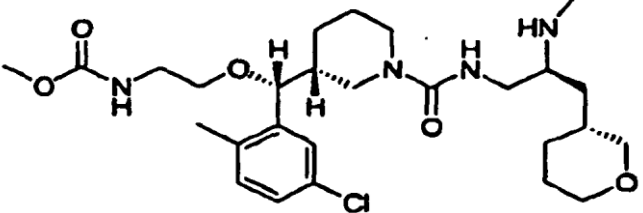
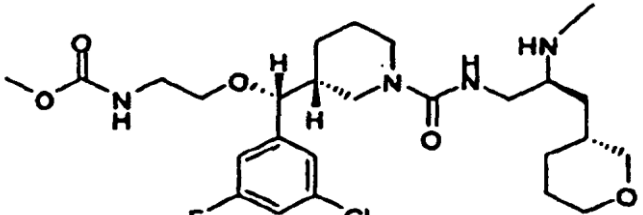
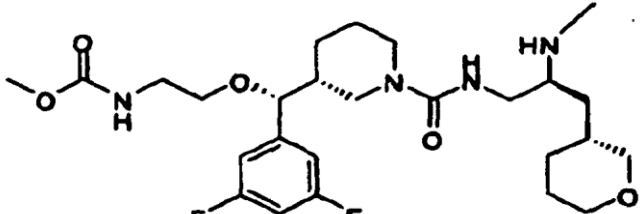
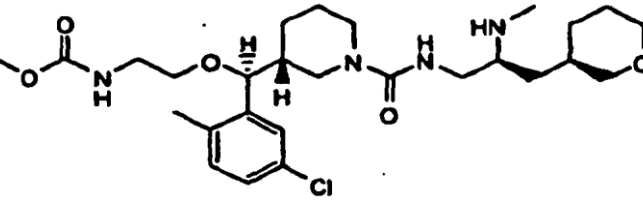
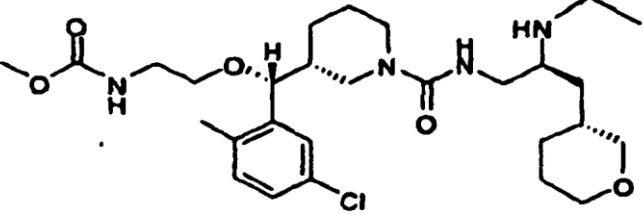
En una realización específica, el inhibidor de proteasa aspártica está representado por la Fórmula Estructural (I) o

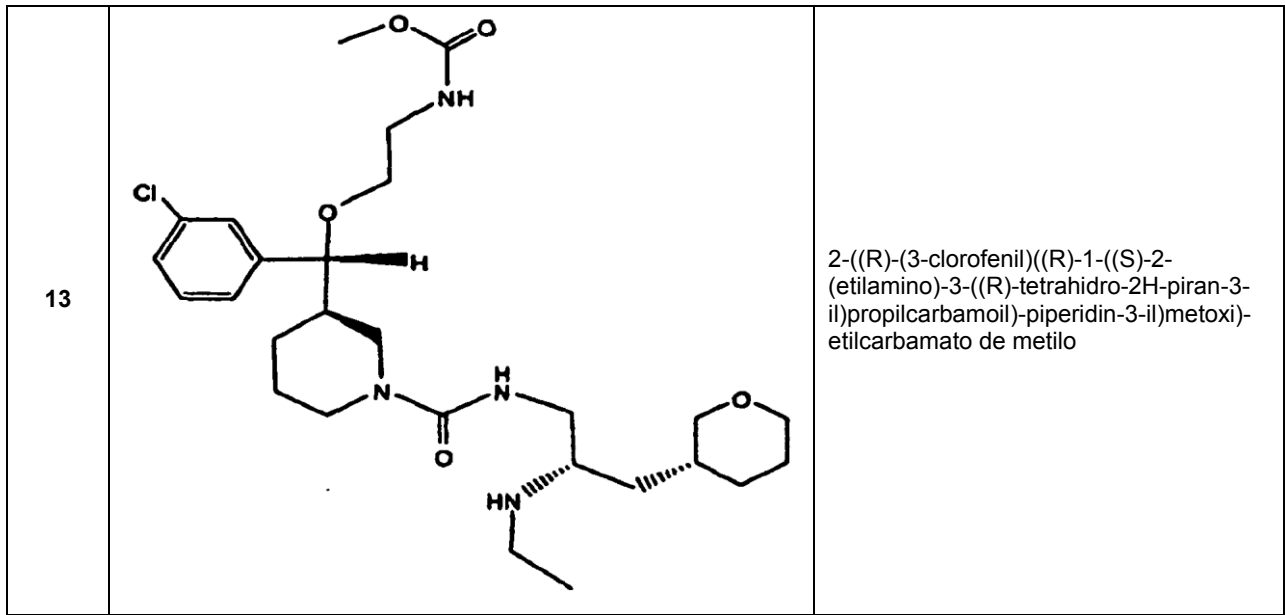
(Ia), en la que R¹ es alquilo (C₁-C₃); R² es H o alquilo (C₁-C₃); R³ es F, Cl, Br, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) o alcanosulfonilo (C₁-C₃), y n es 0, 1, 2 o 3.

5 En otra realización específica, el inhibidor de proteasa aspártica está representado por la Fórmula Estructural (I) o (Ia), en la que R¹ es metilo y R² es H o metilo; los valores y valores específicos para otras variables son como se han definido anteriormente para las Fórmulas (I) y (Ia). En otra realización específica, R¹ es metilo; R² es H o metilo; y R³ es F, Cl o metilo; los valores y valores específicos para otras variables son como se han definido anteriormente para las Fórmula (I) y (Ia).

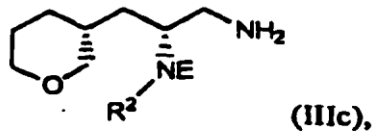
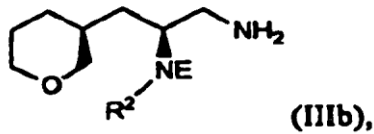
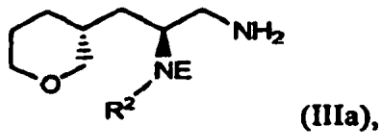
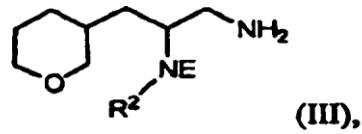
10 En otra realización específica, el inhibidor de proteasa aspártica de la presente invención es uno de los siguientes compuestos o sus enantiómeros o diastereómeros. También se incluyen sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) de cada uno de los siguientes y sus enantiómeros y diastereómeros:

Comp. N°	Estructura	Nombre
1		2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoiil)piperidin-3-il)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo
2		2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoiil)piperidin-3-il)(3-fluorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo
3		2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoiil)piperidin-3-il)(3-cloro-5-fluorofenil)metoxi)-etilcarbamato de metilo
4		2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoiil)piperidin-3-il)(3,5-difluorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo
5		2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoiil)piperidin-3-il)(5-cloro-2-metilfenil)metoxi)-etilcarbamato de metilo

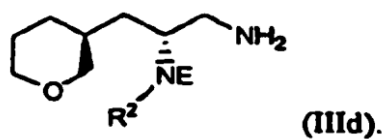
6		2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(5-fluoro-2-metilfenil)metoxi)-etilcarbamato de metilo
7		2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo
8		2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)-piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo
9		2-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)-piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo
10		2-((R)-(3,5-difluorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)-piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo
11		2-((S)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)-piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo
12		2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-1-((S)-2-(etilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)-piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo



Otra realización de la invención se refiere a un intermedio para sintetizar los inhibidores de proteasa aspártica desvelados en el presente documento, representado por las Fórmulas Estructurales (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IIId) y sales de los mismos (preferentemente sales farmacéuticamente aceptables):



y



- En las Fórmulas Estructurales (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), E es H o un grupo protector amina. Los grupos protectores amina incluyen los grupos protectores carbamato, amida y sulfonamida conocidos en la técnica (T. W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., Nueva York 1999) y cuyas enseñanzas en su totalidad se incorporan en el presente documento por referencia. Los grupos protectores amina específicos incluyen *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 1-[2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo] (Teoc). Más específicamente, el grupo protector amina es *terc*-butoxicarbonilo (Boc). Los valores y valores específicos para R² son como se describen para la Fórmula Estructural (I).

En una realización específica, el intermedio es cada uno de los siguientes compuestos o sus enantiómeros o diastereómeros. También se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los siguientes:

Comp. N°	Nombre del Comp.
IIIa-1	(S)-1-amino-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo
IIIa-2	(S)-1-amino-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo
III-1	1-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo
III-2	1-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo

- 10 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R³) aparece más de una vez en un compuesto, su definición en cada caso es independiente de cualquier otra aparición. Por ejemplo, R³, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alcanosulfonilo.

- 15 Cuando el "inhibidor de proteasa aspártica" de la presente invención se nombra o se representa por la estructura, también incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 "Alquilo", solo o como parte de otro resto (tal como cicloalquilalquilo, alcoxi, haloalcoxi, haloalquilo o alcoxi), se refiere a un radical hidrocarburo mono- o divalente alifático saturado de cadena ramificada o lineal. Comúnmente, los alquilos tienen de uno a seis átomos de carbono, típicamente de uno a tres átomos de carbono. Por lo tanto, "alquilo (C₁-C₃)" se refiere a un radical que tiene de 1-3 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. "Alquilo (C₁-C₃)" incluye metilo, etilo, propilo e isopropilo.

- "Cicloalquilo", solo o como parte de otro resto (tal como cicloalquilalquilo), se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico alifático saturado. Típicamente, los cicloalquilos tienen de tres a diez átomos de carbono y son mono, bi o tricíclicos. Los cicloalquilos tricíclicos pueden estar condensados o puenteados. Típicamente, los cicloalquilos son C₃-C₈ monocíclicos y son más comúnmente ciclopropilo.

- 25 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

"Haloalquilo" incluye grupos mono, poli y perhaloalquilo en los que los halógenos se seleccionan independientemente entre flúor, cloro y bromo.

"Alcoxi" se refiere a un radical alquilo unido a través de un átomo de enlace de oxígeno. "Alcoxi (C₁-C₃)" incluye metoxi, etoxi y propoxi.

- 30 "Haloalcoxi" es un grupo haloalquilo que se une otro resto a través de un enlazador de oxígeno.

"Alcanosulfonilo" es un radical alquilo unido a través de un grupo de unión



"Alcanosulfonilo (C₁-C₃)" incluye metanosulfonilo, etanosulfonilo y propanosulfonilo.






- 35 Algunos de los inhibidores de proteasa aspártica desvelados pueden existir en diversas formas tautoméricas. La invención incluye todas estas formas, incluyendo las formas no representadas estructuralmente.

Algunos de los inhibidores de proteasa aspártica desvelados pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no pueden superponerse, más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" se

refiere a una de un par de moléculas que son imágenes especulares una de la otra y no pueden superponerse. Los diastereómeros son estereoisómeros que no se denominan imágenes especulares, más comúnmente debido a que contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Cuando un centro quiral no se define como R o S y la configuración en el centro quiral no se define por otros medios, puede estar presente cualquier configuración o está presente una mezcla de ambas configuraciones.

"Racemato" o "mezcla racémica" se refiere a un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, en el que dichas mezclas no muestran actividad óptica; es decir, no giran el plano de luz polarizada.

"R" y "S" indican configuraciones en relación con la molécula núcleo.

"" representa "" o "", en el que el enantiómero representado (por ejemplo, "" o "") es ópticamente puro al menos al 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 %.

Los inhibidores de proteasa aspártica desvelados pueden prepararse en forma de isómeros individuales mediante síntesis específica de isómeros o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre), la formación de sal de la forma ácida de cada isómero de un par isomérico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), la formación de un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un ácido, amida o alcohol ópticamente puros (seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral), o la resolución de una mezcla isomérica de un material de partida o un producto final usando diversos procedimientos cromatográficos conocidos.

Cuando la estereoquímica de un inhibidor de proteasa aspártica desvelado se nombra o se representa por la estructura, el estereoisómero nombrado o representado es puro al menos el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso con respecto a los demás estereoisómeros. Cuando se nombra o se representa un enantiómero individual por la estructura, el enantiómero representado o nombrado es ópticamente puro al menos el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 %. El porcentaje en peso de la pureza óptica es la proporción del peso del enantiómero sobre el peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

Cuando un inhibidor de proteasa aspártica desvelado se nombra o se representa por la estructura sin indicar la estereoquímica, y el inhibidor tiene al menos un centro quiral, se entenderá que el nombre o la estructura incluye un enantiómero del inhibidor libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del inhibidor y mezclas enriquecidas en un enantiómero con respecto a su isómero óptico correspondiente.

Cuando un inhibidor de proteasa aspártica desvelado se nombra o se representa por la estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, se entenderá que el nombre o la estructura incluye un diastereómero libre de otros diastereómeros, un par de diastereómeros libres de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros en las que un diastereómero está enriquecido con respecto a los demás diastereómeros, y mezclas de pares diastereoméricos en las que un par diastereomérico está enriquecido con respecto a los demás pares diastereoméricos.

Se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de los inhibidores de proteasa aspártica en la presente invención. Por ejemplo, puede obtenerse una sal de ácido de un inhibidor de proteasa aspártica que contiene una amina u otro grupo básico, haciendo reaccionar el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, dando como resultado formas de sales aniónicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales aniónicas incluyen las sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclatato, tosilato y trietyoduro.

Las sales de los compuestos inhibidores de proteasa aspártica que contienen un ácido carboxílico u otro grupo ácido funcional pueden prepararse haciendo reaccionar con una base adecuada. Puede prepararse una sal farmacéuticamente aceptable de este tipo con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, 2-hidroxiethylamina, bis-(2-hidroxiethyl)amina, tri-(2-hidroxiethyl)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, N,N'-bisdehidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina.

De acuerdo con la presente invención, también se incluyen sales farmacéuticamente no aceptables de los compuestos de los inhibidores de proteasa aspártica y sus intermedios sintéticos. Estas sales (por ejemplo, sal TFA) pueden usarse, por ejemplo, para la purificación y el aislamiento de los compuestos de los inhibidores de proteasa aspártica y sus intermedios sintéticos.

5 Cuando un inhibidor de proteasa aspártica desvelado se nombra o se representa por la estructura, se entenderá que también se incluyen solvatos (por ejemplo, hidratos) del inhibidor de proteasa aspártica. "Solvatos" se refieren a formas cristalinas en los que se incorporan moléculas de disolvente en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden 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, se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

10 Cuando un inhibidor de proteasa aspártica desvelado se nombra o se representa por la estructura, se entenderá que el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, incluyendo solvatos del mismo, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de los mismos. El inhibidor de proteasa aspártica o solvatos también pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de que aparezca en diferentes formas cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos". Debe apreciarse que cuando se nombran o se representan por la estructura, los inhibidores de proteasa aspártica desvelados y sus solvatos (por ejemplo, hidratos) también incluyen todos los polimorfos de los mismos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y disolución. Los polimorfos típicamente muestran diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de polvos de rayos X, que pueden usarse para la identificación. Un experto en la técnica apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la solidificación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la presión o el disolvente pueden dar como resultado diferentes polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en determinadas condiciones.

15 Puede ser necesario y/o deseable durante la síntesis proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Los grupos protectores representativos convencionales se describen en T.W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., Nueva York 1999, cuya enseñanza en su totalidad se incorpora en el presente documento por referencia. Pueden añadirse o retirarse grupos protectores usando procedimientos bien conocidos en la técnica.

20 Los compuestos de la invención son útiles para mejorar o tratar trastornos o enfermedades en los que la disminución de los niveles de los productos aspártico proteasas es eficaz en el tratamiento de la patología o en el tratamiento de infecciones en las que el agente infeccioso depende de la actividad de una aspártico proteasa. En hipertensión están presentes elevados niveles de angiotensina I, el producto de la escisión catalizada por renina del angiotensinógeno. Por tanto, los compuestos de la invención pueden usarse en tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca, tal como, insuficiencia cardiaca congestiva (aguda y crónica); disfunción ventricular izquierda; hipertrofia cardiaca; fibrosis cardiaca; cardiomiopatía (por ejemplo, cardiomiopatía diabética y cardiomiopatía post-infarto); arritmia supraventricular y ventricular; fibrilación auricular; aleteo auricular; remodelado vascular nocivo; infarto de miocardio y sus secuelas; aterosclerosis; angina de pecho (tanto inestable como estable); afecciones por fallo renal, tales como, nefropatía diabética; glomerulonefritis; fibrosis renal; esclerodermia; esclerosis glomerular; complicaciones microvasculares, por ejemplo, retinopatía diabética; hipertensión vascular renal; vasculopatía; neuropatía; complicaciones resultantes de la diabetes, incluyendo nefropatía, vasculopatía, retinopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, proteinuria, albuminuria, hipertensión post-quirúrgica, síndrome metabólico, obesidad, restenosis después de angioplastia, enfermedades oculares y anomalías asociadas incluyendo presión intraocular elevada, glaucoma, retinopatía, crecimiento y remodelado vascular anómalos, trastornos relacionados con la angiogénesis, tales como, degeneración macular de tipo neovascular relacionada con la edad; hiperaldosteronismo, estados de ansiedad, y trastornos cognitivos (Fisher N.D.; Hollenberg N. K. Expert Opin. Investig. Drugs. 2001, 10, 417-26).

25 Existe la creencia generalizada de que los niveles elevados de β amiloide, el producto de la actividad de la aspártico proteasa bien caracterizada, la β -secretasa (BACE), sobre la proteína precursora amiloide, son responsables del desarrollo y progresión de las placas amiloides en los cerebros de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. Las aspártico proteasas secretadas de *Candida albicans* están asociadas con su virulencia patogénica (Naglik, J. R.; Challacombe, S. J.; Hube, B. Microbiology and Molecular Biology Reviews 2003, 67, 400-428). Los virus VIH y VLTH dependen de sus aspártico proteasas respectivas para la maduración viral. *Plasmodium falciparum* usa las plasmepsinas I y II para degradar la hemoglobina.

30 Como alternativa o además de un inhibidor de aspártico proteasas descrito, una composición farmacéutica de la invención puede comprender un profármaco o un metabolito farmacéuticamente activo de dicho compuesto o sal y uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

La invención incluye un procedimiento terapéutico para tratar o mejorar un trastorno mediado por aspártico proteasas en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de aspártico proteasas descrito en este documento.

5 Los procedimientos de administración incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o de forma simultáneas en una forma de combinación. Los procedimientos de la invención incluyen todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

10 "Cantidad eficaz" significa esa cantidad de sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención) que provoca la respuesta biológica deseada en un sujeto. Dicha respuesta incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o del trastorno que se está tratando. La cantidad eficaz de un inhibidor de aspártico proteasas desvelado en dicho procedimiento terapéutico es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a 5 mg/kg/día.

15 La invención incluye el uso de un inhibidor de aspártico proteasas desvelado para la preparación de una composición para tratar o mejorar un trastorno o una enfermedad o una infección crónica mediada por aspártico proteasas en un sujeto que lo necesite, en el que la composición comprende una mezcla de uno o más de los inhibidores de aspártico proteasas desvelados y un vehículo opcional farmacéuticamente aceptable.

20 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" significa compuestos y composiciones que tienen suficiente pureza y calidad para su uso en la formulación de una composición de la invención que, cuando se administran apropiadamente a un animal o a un ser humano, no producen ninguna reacción adversa, y que se usan como un vehículo para una sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención).

25 "Diluyente farmacéuticamente aceptable" significa compuestos y composiciones que tienen suficiente pureza y calidad para su uso en la formulación de una composición de la invención que, cuando se administran apropiadamente a un animal o a un ser humano, no producen ninguna reacción adversa, y que se usan como un agente diluyente para una sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención).

Un "trastorno o una enfermedad mediado por aspártico proteasas" incluye trastornos o enfermedades asociados con la expresión elevada o con la sobreexpresión de aspártico proteasas y afecciones que acompañan a dichas enfermedades.

30 Una realización de la invención incluye administrar un inhibidor de aspártico proteasas descrito en el presente documento en una terapia de combinación (véase USP 5.821.232, USP 6.716.875, USP 5.663.188, Fossa, A. A.; DePasquale, M. J.; Ringer, L. J.; Winslow, R. L. "Synergistic effect on reduction in blood pressure with coadministration of a renin inhibitor or an angiotensin-converting enzyme inhibitor with an angiotensin II receptor antagonist" Drug Development Research 1994, 33(4), 422-8, el artículo y las patentes mencionados anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia) con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de la hipertensión incluyendo α -bloqueantes, β -bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, diuréticos, natriuréticos, saluréticos, antihipertensivos de acción central, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores duales de la ACE y de la endopeptidasa neutra (NEP), bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA), inhibidor de la aldosterona sintasa, antagonistas del receptor de aldosterona, o antagonista del receptor de endotelina.

40 Los α -bloqueantes incluyen doxazosina, prazosina, tamsulosina, y terazosina.

Los β -bloqueantes para terapia de combinación se seleccionan de atenolol, bisoprolol, metoprolol, acetutolol, esmolol, celiprolol, taliprolol, acebutolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, bupranolol, penbutolol, mepindolol, carteolol, nadolol, carvedilol, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Los bloqueantes de canales de calcio incluyen dihidropiridinas (DHP) y no DHP. Las DHP preferidas se seleccionan del grupo que consiste en amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nigulpidina, niludipina, nimodifina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las no DHP se seleccionan de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamilo, mibefradilo, anipamilo, tiapamilo, y verampimilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado de amilorida, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclorotiazida, y clortalidona.

Los antihipertensivos de acción central incluyen clonidina, guanabenz, guanfacina y metildopa.

Los inhibidores de ACE incluyen alaceprilo, benazeprilo, benazaprilat, captoprilo, ceronaprilo, cilazaprilol, delaprilol, enalaprilol, enalaprilat, fosinoprilo, lisinoprilo, moexipirilo, moveltoprilol, perindoprilol, quinaprilo, quinaprilat, ramiprilo,

ramiprilat, espiraprilol, temocaprilol, trandolaprilol, y zofenoprilol. Los inhibidores de ACE preferidos son benazeprilol, enalaprilol, lisinoprilol, y ramiprilol.

Los inhibidores duales de ACE/NEP son, por ejemplo, omapatrilat, fasidotrilol, y fasidotrilat.

5 Los BRA preferidos incluyen candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasosartán, telmisartán, y valsartán.

Los inhibidores de aldosterona sintasa preferidos son anastrozol, fadrozol, y exemestano.

Los antagonistas del receptor de aldosterona preferidos son espironolactona y eplerenona.

Un antagonista de endotelina preferido es, por ejemplo, bosentán, enrasentán, atrasentán, darusentán, sitaxentán, y tezosentán y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Una realización de la invención incluye administrar un inhibidor de aspártico proteasa desvelado en el presente documento o composición de la misma en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento del SIDA, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, otros inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la entrada (incluyendo inhibidores de la adhesión, el co-receptor y la fusión), fármacos antisentido, e inmunoestimuladores.

15 Los inhibidores de la transcriptasa inversa preferidos son zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, tenofovir, y emtricitabina.

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa preferidos son nevirapina, delaviridina, y efavirenz.

Los inhibidores de la proteasa del VIH preferidos son saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, y fosamprenavir.

20 Los inhibidores de la integrasa del VIH preferidos son L-870.810 y S-1360.

Los inhibidores de la entrada incluyen compuestos que se unen al receptor CD4, al receptor CCR5 o al receptor CXCR4. Como ejemplos específicos de inhibidores de la entrada se incluyen enfuvirtida (un peptidomimético del dominio HR2 en gp41) y sifurvitida.

Un inhibidor preferido de la adhesión y la fusión es enfuvirtida.

25 Una realización de la invención incluye administrar un inhibidor de aspártico proteasa desvelado en el presente documento o composición del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, y memantina.

30 Una realización de la invención incluye administrar un inhibidor de aspártico proteasas desvelado en el presente documento o composición del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de la malaria incluyendo artemisinina, cloroquina, halofantrina, hidroxicloroquina, mefloquina, primaquina, pirimetamina, quinina, sulfadoxina.

35 La terapia de combinación incluye la co-administración de un inhibidor de aspártico proteasas desvelado en el presente documento y dicho otro agente, la administración secuencial del inhibidor de aspártico proteasas desvelado en el presente y el otro agente, la administración de una composición que contiene el inhibidor de aspártico proteasas y el otro agente, o la administración simultánea de composiciones diferentes que contienen el inhibidor de aspártico proteasas y el otro agente.

40 La invención incluye adicionalmente el procedimiento para preparar la composición que comprende mezclar uno o más de los inhibidores de aspártico proteasa desvelados y un vehículo opcional farmacéuticamente aceptable; e incluye aquellas composiciones resultantes de dicho procedimiento, incluyendo el procedimiento técnicas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, antes de la formulación, puede nanomolarse un inhibidor de aspártico proteasas desvelado en el presente documento. También puede prepararse un inhibidor de aspártico proteasas desvelado en el presente documento por triturado, micronizado u otros procedimientos de reducción del tamaño de partícula conocidos en la técnica. Dichos procedimientos incluyen, aunque sin limitación, los descritos en las patentes de Estados Unidos Nos 4.826.689, 5.145.684, 5.298.262, 5.302.401, 5.336.507, 5.340.564, 5.346.702, 45 5.352.459, 5.354.560, 5.394.124, 5.429.824, 5.503.723, 5.510.118, 5.518.187, 5.518.738, 5.534.270, 5.536.508, 5.552.160, 5.560.931, 5.560.932, 5.565.188, 5.569.448, 5.571.536, 5.573.783, 5.580.579, 5.585.108, 5.587.143, 5.591.456, 5.622.938, 5.662.883, 5.665.331, 5.718.919, 5.747.001, en las solicitudes PCT WO 93/25190, WO 96/24336, y WO 98/35666, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse usando técnicas y procedimientos conocidos para 50 los especialistas en la técnica. Algunos de los procedimientos habitualmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), cuyos contenidos completos se incorporan en el

presente documento por referencia.

5 Las composiciones de la invención incluyen la administración ocular, oral, nasal, transdérmica, tópica con o sin oclusión, intravenosa (tanto en bolo como infusión), e inyección (intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral, o parenteral). La composición puede estar en una unidad de dosificación, tal como un comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio iónico, solución ocular estéril, o dispositivo de suministro ocular (tal como una lente de contacto y similares que facilitan la liberación inmediata, la liberación temporizada, o la liberación sostenida), solución o suspensión parenteral, aerosol o pulverización líquida de dosis medida, gota, ampolla, dispositivo auto-inyector, o supositorio; para la administración por vía ocular, oral, intranasal, sublingual, parenteral, o rectal, o por inhalación o insuflación.

10 Las composiciones de la invención que son adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación temporizada, y liberación sostenida), gránulos y polvos; y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para la administración ocular incluyen soluciones estériles o dispositivos de suministro ocular. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen
15 soluciones, emulsiones, y suspensiones estériles.

La forma de dosificación que contiene la composición de la invención contiene una cantidad eficaz de la sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención) necesaria para proporcionar un efecto terapéutico y/o profiláctico. La composición puede contener de aproximadamente 5.000 mg a aproximadamente 0,5 mg (preferentemente, de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 0,5 mg) de un
20 inhibidor de aspártico proteasas desvelado o forma salina del mismo y puede constituirse en cualquier forma que sea adecuada para el modo de administración seleccionado. Las composiciones de la invención pueden administrarse en una forma que sea adecuada para la administración semanal o mensual. Por ejemplo, puede adaptarse una sal insoluble de la sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención) para proporcionar una preparación de tipo depósito para inyección intramuscular (por ejemplo, una sal decanoato) o para proporcionar una solución para la administración oftálmica. También puede emplearse
25 una administración diaria o una dosificación post-periódica, en la que la composición puede administrarse de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día.

Para la administración oral, la composición está preferentemente en forma de un comprimido o cápsula que contiene, por ejemplo, de 1000 a 0,5 miligramos de la sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención), más específicamente de 500 mg a 5 mg. Las dosificaciones variarán dependiendo de factores asociados con el paciente particular que se esté tratando (por ejemplo, edad, peso, dieta, y tiempo de administración), de la gravedad de la afección que se esté tratando, del compuesto que se esté empleando, del modo de administración y de la fuerza de la preparación.

30 La composición oral se formula preferentemente como una composición homogénea, en la que la sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención) se dispersa uniformemente en toda la mezcla, que puede subdividirse fácilmente en unidades de dosificación que contengan las mismas cantidades de un inhibidor de aspártico proteasas desvelado. Preferentemente, las composiciones se preparan mezclando un inhibidor de aspártico proteasas desvelado con uno o más vehículos farmacéuticos opcionalmente presentes (tales como almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, lubricante, emoliente, aglutinante, y agente disgregante), uno o más excipientes farmacéuticos inertes opcionalmente presentes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agente aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y jarabe), uno o más principios convencionales para la formación de comprimidos opcionalmente presentes (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, y cualquiera de una diversidad de gomas), y un diluyente opcional (tal como agua).

45 Los aglutinantes incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales (por ejemplo, glucosa y beta-lactosa), edulcorantes de maíz y gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, gorma arábica y tragacanto). Los agentes disgregantes incluyen almidón, metil celulosa, goma de agar, y bentonita.

Los comprimidos y las cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa. Los comprimidos pueden revestirse con azúcar o con una película usando técnicas convencionales. Los comprimidos también pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar un efecto terapéutico de liberación controlada, prolongada. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, en la que el componente externo está en forma de una envuelta sobre el componente interno. Los dos componentes pueden estar adicionalmente separados por una capa que resiste la disgregación en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o por una capa que retrase o prolongue la liberación. Puede usarse una diversidad de capas o materiales de revestimiento entéricos y no entéricos (tales como ácidos poliméricos, goma laca, alcohol acetílico, y acetato de celulosa o combinaciones de los mismos).

Los inhibidores de aspártico proteasas desvelados también pueden administrarse mediante una composición de liberación lenta, en la que la composición incluye un inhibidor de aspártico proteasa desvelado y un vehículo de liberación lenta biodegradable (por ejemplo, un vehículo polimérico) o un vehículo de liberación lenta no biodegradable farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo de intercambio iónico).

- 5 Los vehículos de liberación lenta biodegradables y no biodegradables son bien conocidos en la técnica. Los vehículos biodegradables se usan para formar partículas o matrices que retienen una sustancia o sustancias farmacológicas (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención) y que se degradan/disuelven lentamente en un medio adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico y similares) para liberar la sustancia o sustancias farmacológicas. Dichas partículas se degradan/disuelven en los fluidos corporales para liberar la sustancia o sustancias farmacológicas (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención) en los mismos. Las partículas son preferentemente nanopartículas (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 a 10 500 nm de diámetro, preferentemente de aproximadamente 50-200 nm de diámetro, y más preferentemente de aproximadamente 100 nm de diámetro). En un procedimiento para preparar una composición de liberación lenta, primero se disuelve o dispersa un vehículo de liberación lenta y un inhibidor de aspártico proteasa desvelado en un disolvente orgánico. La mezcla resultante se añade a una solución acuosa que contiene un agente o agentes tensioactivos opcionales para producir una emulsión. Después, el disolvente orgánico se evapora de la emulsión para proporcionar una suspensión coloidal de partículas que contienen el vehículo de liberación lenta y el inhibidor de aspártico proteasas desvelado.

- 20 Los inhibidores de aspártico proteasas desvelados pueden incorporarse para administración oral o por inyección en una forma líquida, tal como soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete y similares, o en elixires o vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma de tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, y gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados también pueden incluir gomas sintéticas y naturales. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea la administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas, que generalmente contienen conservantes adecuados.

- 30 Los inhibidores de aspártico proteasas desvelados pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección. Una formulación parenteral puede constar de la sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención) disuelta en, o mezclada con, un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos aceptables habitualmente comprenden disolventes acuosos y otros principios opcionales para ayudar a la solubilidad o la conservación. Dichos disolventes acuosos incluyen agua estéril, solución de Ringer, o una solución salina acuosa isotónica. Otros principios opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y aceite de sésamo), y disolventes orgánicos (tales como solcetal, glicerol, y formilo). Puede emplearse un aceite estéril no volátil como disolvente o agente de suspensión. La formulación parenteral se prepara disolviendo o suspendiendo la sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención) en el vehículo líquido mediante el cual la monodosis final contiene del 0,005 al 10 % en peso de la sustancia farmacológica (es decir, inhibidores de aspártico proteasas de la presente invención). Otros aditivos incluyen conservantes, agentes de isotonicidad, solubilizantes, estabilizadores, y agentes calmantes del dolor. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Los inhibidores de aspártico proteasas desvelados pueden administrarse por vía intranasal usando un vehículo intranasal adecuado.

- 45 Los inhibidores de aspártico proteasas desvelados también pueden administrarse por vía tópica usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico.

- Para la administración ocular, la composición está preferentemente en forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan preferentemente en forma de formulaciones de colirio y se cargan en recipientes apropiados para facilitar la administración al ojo, por ejemplo, un cuentagotas equipado con una pipeta adecuada. Preferentemente, las composiciones son estériles y de base acuosa, usando agua purificada. Además del inhibidor de aspártico proteasas desvelado, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un tensioactivo tal como un éster de ácido graso de polioxi-etileno; b) un agente espesante tal como celulosa, derivados de celulosa, polímeros de carboxivinilo, polímeros de polivinilo, y polivinilpirrolidonas, típicamente a una concentración en el intervalo de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 5,0 % (p/v); c) (como alternativa o además del almacenamiento de la composición en un recipiente que contenga nitrógeno y que incluya opcionalmente un absorbente sin oxígeno tal como Fe), un anti-oxidante tal como hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, tiosulfato sódico, o hidroxitolueno butilado a una concentración de aproximadamente el 0,00005 a aproximadamente el 0,1 % (p/v); d) etanol a una concentración de aproximadamente el 0,01 al 0,5 % (p/v); y e) otros excipientes tales como un agente isotónico, tampón, conservante, y/o agente de control del pH. El pH de la

composición oftálmica está deseablemente dentro del intervalo de 4 a 8.

La invención se define adicionalmente por referencia a los ejemplos, que pretenden ser ilustrativos.

- 5 Los compuestos representativos de la invención pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas sintéticos generales que se han descrito anteriormente y se ilustran en los ejemplos que se muestran a continuación. Los procedimientos para preparar los diversos materiales de partida usados en los esquemas y los ejemplos están ya dentro del conocimiento de los expertos en la técnica.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

Abreviatura	Significado
Ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxi carbonilo o <i>t</i> -butoxi carbonilo
(Boc) ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
Salmuera	NaCl acuoso saturado
Cbz	Benciloxicarbonilo
CbzCl	cloroformiato de bencilo
CDI	carbonil diimidazol
CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
Comp.	Compuesto
d	día
DAMP	acetato de 4,4'-(2-piridinilmetileno)difenol
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DCU	N,N'-diciclohexilurea
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DiBAIH	Hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
2,4-DNP	2,4-dinitrofenilhidrazina
DPPA	Difenilfosforil azida
EDCt·HCl	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
Equiv.	Equivalentes

ES 2 400 009 T3

Et	Etilo
Et ₂ O	éter etílico
EtOAc	acetato de etilo
Fmoc	1-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]oxi]-
Fmoc-OSu	1-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]oxi]-2,5-pirrolidinadiona

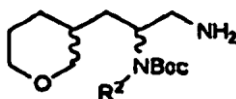
h	Hora
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
KHMDS	hexametildisilazano potásico
LiHMDS	hexametildisilazano de litio
LAB	amidotrihidroborato de litio
LAH o LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
CL-EM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
LHMDS	hexametildisilazano de litio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
min	minuto
EM	espectro de masas
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaN ₃	azida sódica
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidinona
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PE	éter de petróleo
Ph	Fenilo
PTSA	ácido p-tolueno sulfónico
R-CBS	(R)-CBS-oxazaborolidina

Cuant.	rendimiento cuantitativo
ta	temperatura ambiente
Sat.	saturado
SOCl ₂	cloruro de tionilo
SPE	extracción en fase sólida
TBDPSCI	cloruro de <i>terc</i> -butil difenil sililo
TBME	<i>terc</i> -butil metil éter
TBS	t-butiidimetilsililo
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEA	trietilamina o Et ₃ N
TEAF	fluoruro de tetraetilamonio
TEMPO	radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
Teoc	1-[2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo]
Teoc-OSu	1-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]pirrolidin-2,5-diona
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
tlc	cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo
TMSCI	clorotrimetilsilano o cloruro de trimetilsililo
<i>tR</i>	tiempo de retención
TsOH	ácido p-toluenosulfónico
TsCl	cloruro de p-toluenosulfonilo
Red-Al	bis(2-metoxietoxi)aluminio dihidruro sódico

Ejemplo de referencia 1

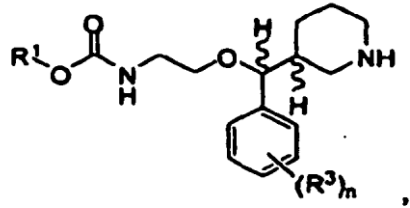
Esquemas generales de síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de un intermedio pirano representado por la siguiente estructura:

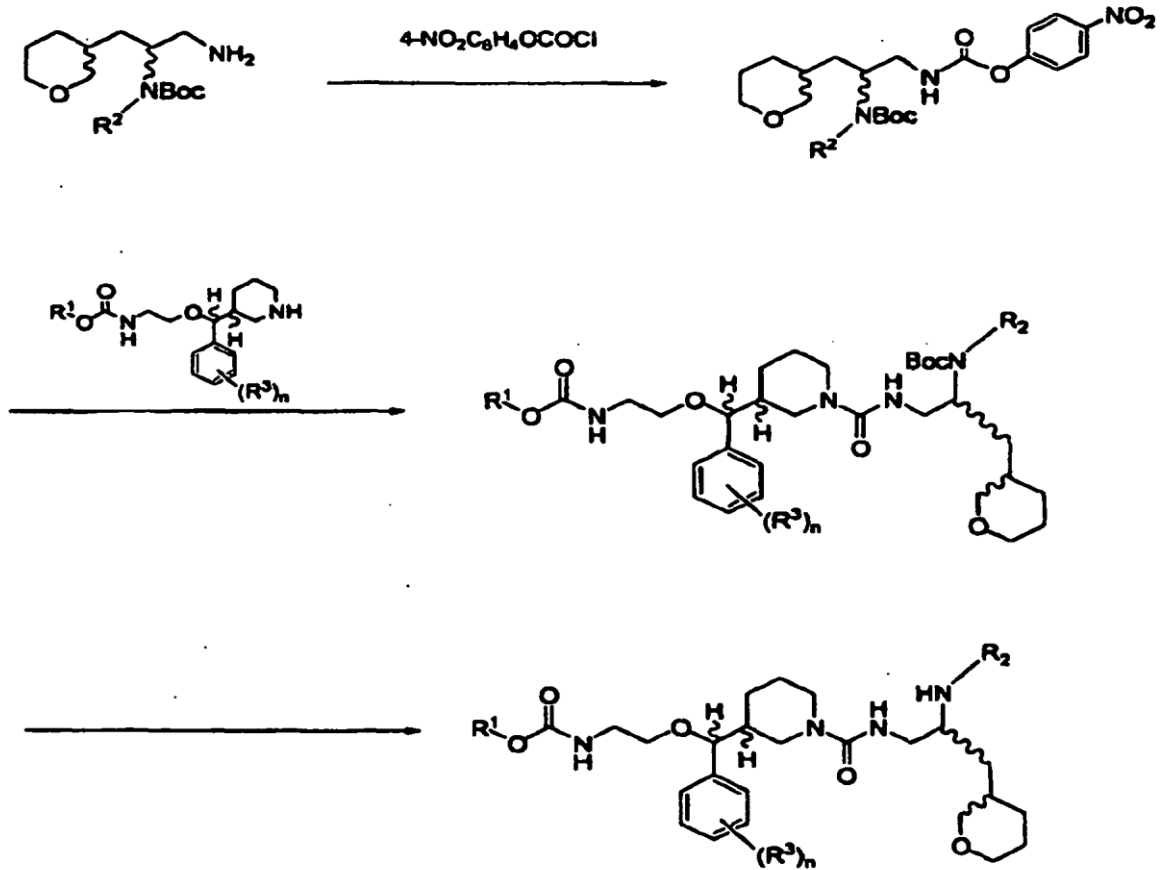


5

con un intermedio piperidina representado por la siguiente estructura:

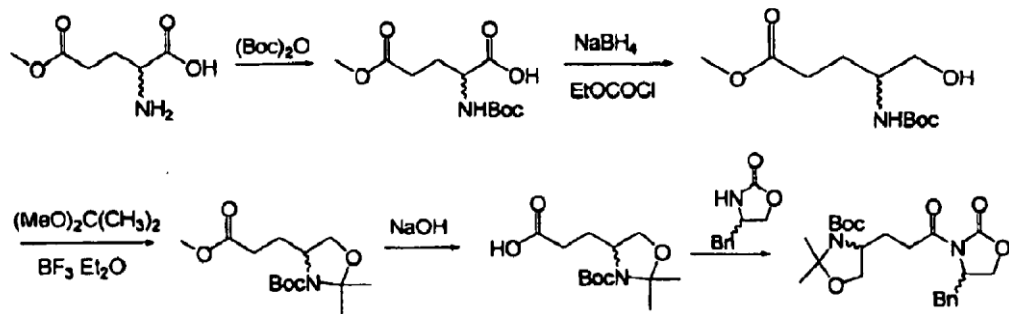


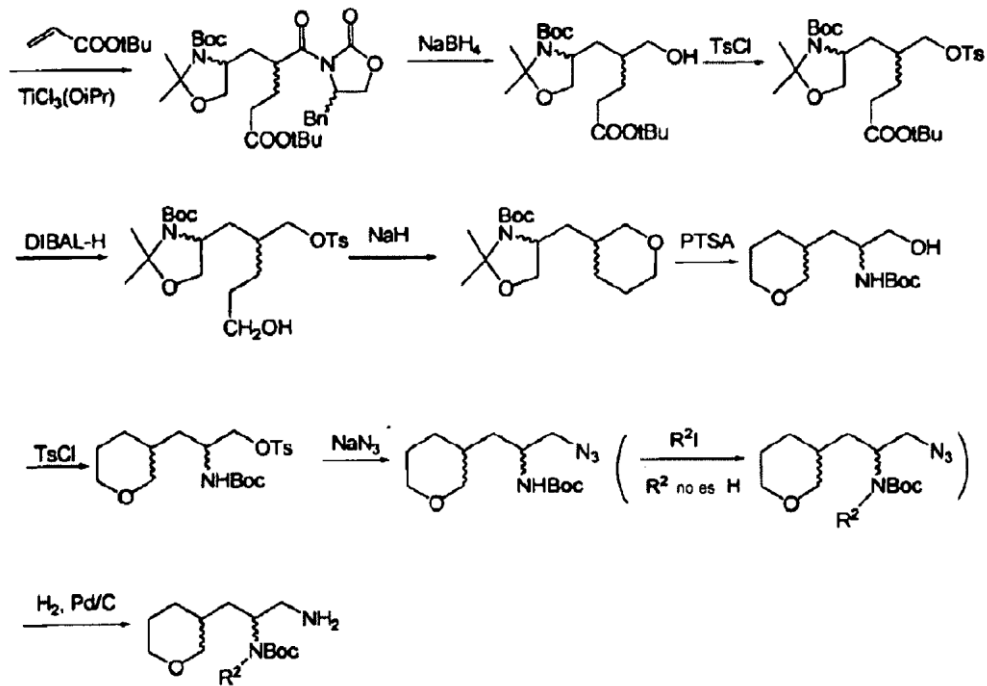
descrito en el siguiente esquema:



Preparación del Intermedio Pirano a partir de Éster Glutámico

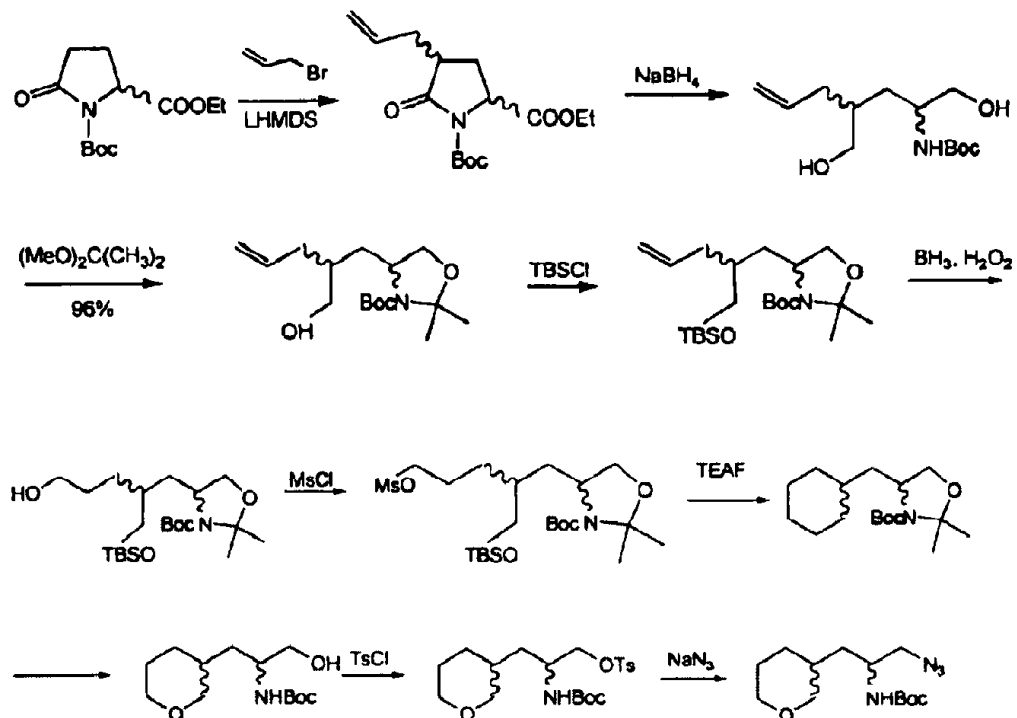
5 El intermedio pirano puede prepararse a partir de éster glutámico usando el siguiente esquema de síntesis:

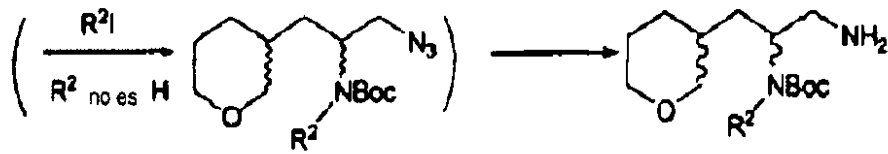




Preparación del Intermedio Pirano a partir de Éster Piroglutámico

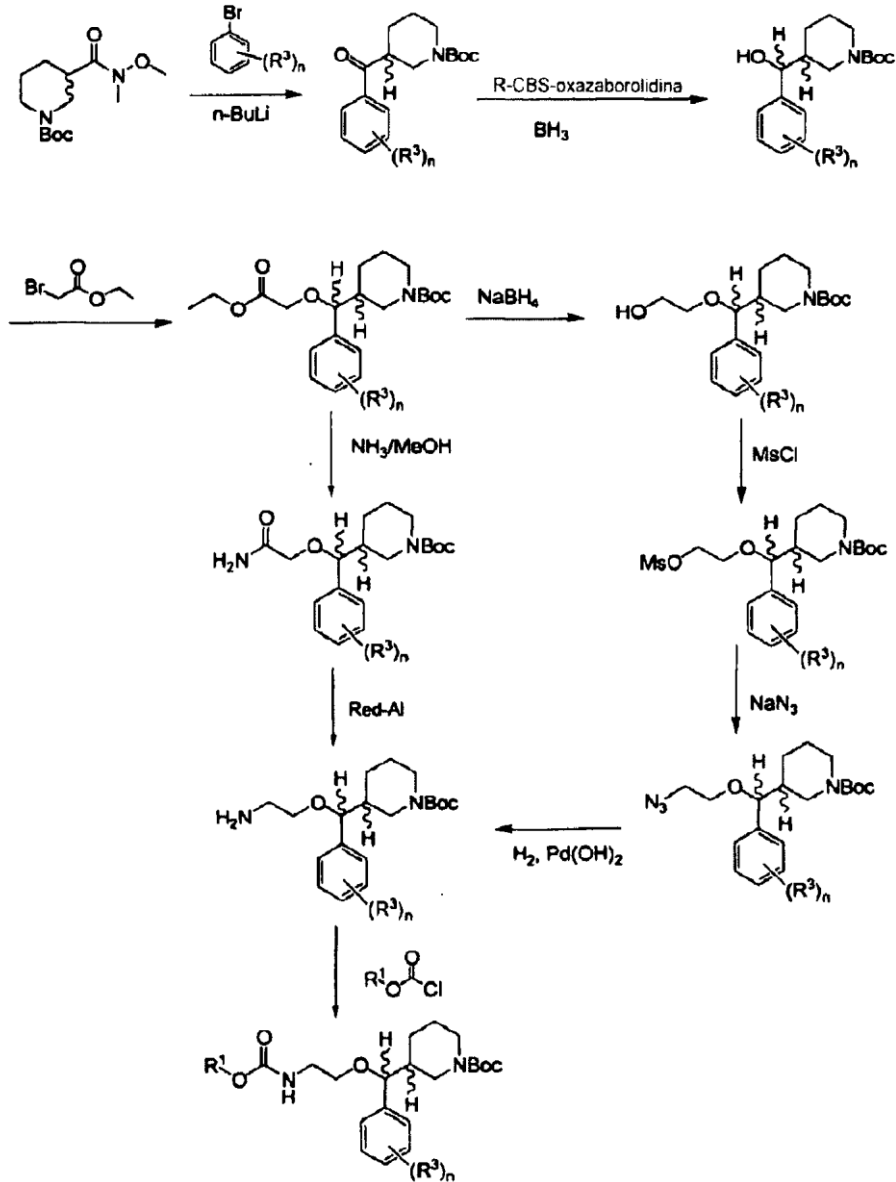
El intermedio pirano también puede prepararse a partir de éster piroglutámico usando el siguiente esquema de síntesis:



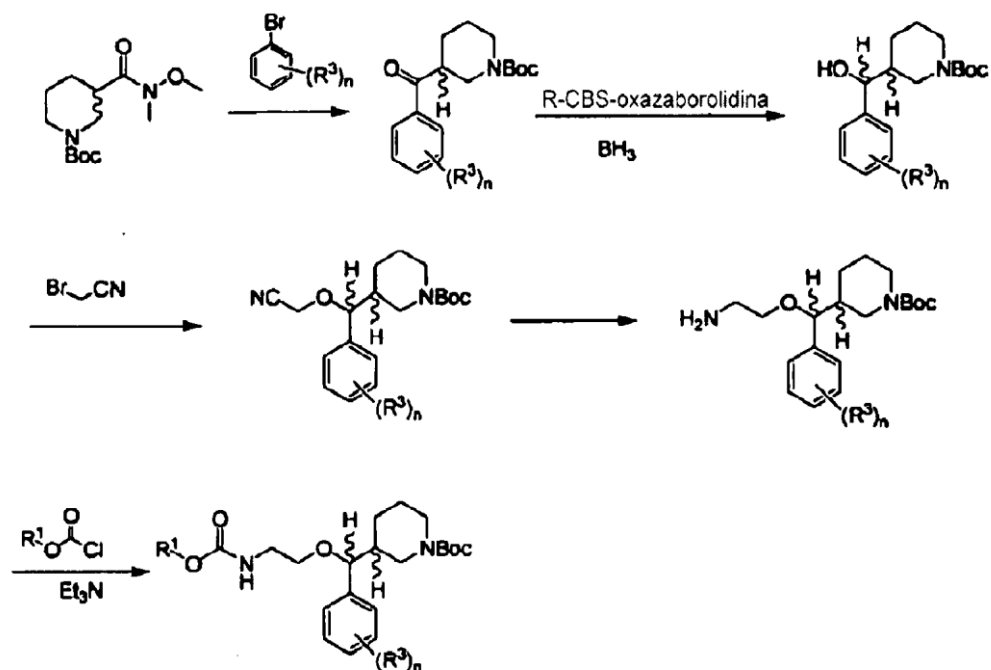


Preparación del Intermedio Piperidina

El intermedio piperidina puede prepararse usando el siguiente esquema de síntesis.



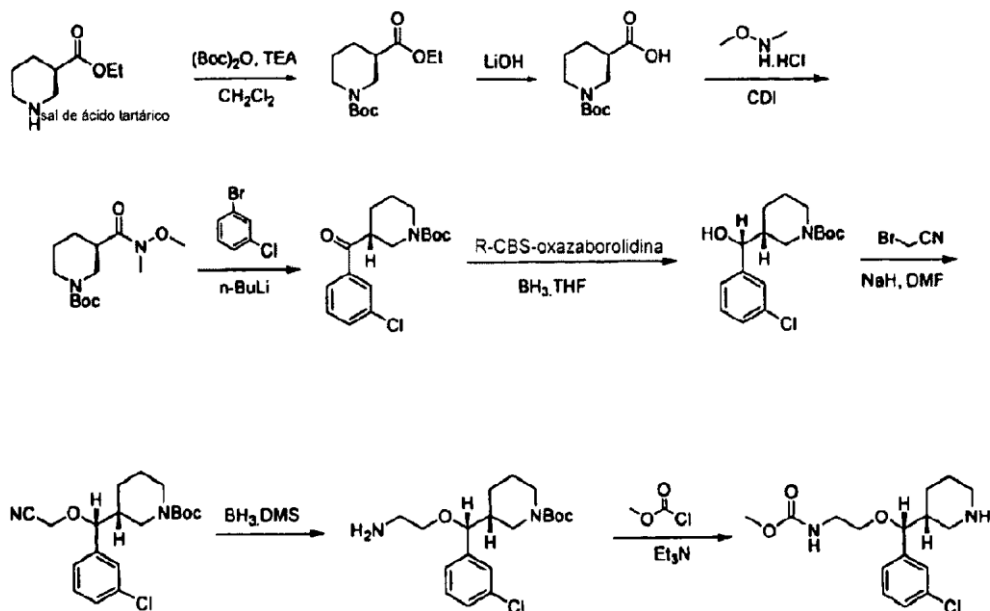
5 Como alternativa, el intermedio piperidina puede prepararse usando el siguiente esquema de síntesis:



Las condiciones específicas para sintetizar los inhibidores de proteasa aspártica desvelados con los esquemas anteriores se proporcionan en los Ejemplos 2-11.

Ejemplo de referencia 2

- 5 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



Etapas 1. 3-etilpiperidin-1,3-dicarboxilato de (R)-1-*tert*-butilo

- 10 En un matraz de fondo redondo de 20 l se puso sal del ácido (R)-etil piperidin-3-carboxilato tartárico (2,6 kg, 8,47 mol, 1 equiv.) y CH_2Cl_2 (14 l). A la solución anterior a 0 °C se le añadió TEA (2,137 kg, 21,17 mol, 2,5 equiv.), seguido de la adición gota a gota de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,132 kg, 9,74 mol, 1,15 equiv.). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una solución saturada de ácido cítrico (3 x 2,5 l), una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 2,5 l) y salmuera (2 x 2 l). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y

el filtrado se evaporó, dando un aceite incoloro (2,2 kg, rendimiento del 100 %).

Etapa 2. ácido (R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico

5 A una solución de 3-etilpiperidin-1,3-dicarboxilato de (R)-1-*terc*-butilo (2,2 kg, 8,469 mol, 1 equiv.) en 5 l de MeOH se le añadió una solución de LiOH (629,6 g, 15 mol, 1,77 equiv.) en 7,5 l de agua a 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido. El pH del sistema se ajustó a 7 mediante la adición de una solución saturada de ácido cítrico. La mayor parte del metanol se retiró. El pH se ajustó a 4-5 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo 3 veces con 5 l de CH₂Cl₂, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron, proporcionando un sólido de color blanco (1,775 kg, 92 %).

10 Etapa 3. 3-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución agitada de ácido (R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (233 g, 1,2 mol) en THF (1,2 l) se le añadió carbonildiimidazol (230 g, 1,42 mol). La mezcla se agitó durante 1 h en un baño de hielo-agua. Se añadió una suspensión de trietilamina (207 ml, 1,41 mol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (138 g, 1,42 mol) en THF (900 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1,2 l) y se lavó sucesivamente con una solución 0,5 N de clorhidrato, una solución saturada de carbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, dando el compuesto en bruto 3-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (250 g, 91 %), que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,05-4,19 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,65 (t, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

20

Etapa 4. 3-(3-clorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 1-bromo-3-clorobenceno (54,3 g, 0,286 mol) en THF anhidro (500 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexano (114 ml, 0,286 mol). Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 3-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (65,8 g, 0,242 mol) en THF anhidro (300 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando el producto en bruto 3-(3-clorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (92 g, 100 %), que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación.

30

Etapa 5. 3-((R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(3-clorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (92 g, 0,286 mol) en THF anhidro (300 ml) a -15 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de R-CBS-oxazaborolidina 1 M en tolueno (45 ml, 45 mmol, 0,15 equiv.). Después de agitar durante 1 h a -15 °C, se añadió gota a gota una solución de BH₃ 10 M en THF (33 ml, 0,33 mol, 1,1 equiv.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -15 °C. El análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido. Se añadió gota a gota cuidadosamente metanol (200 ml) a -15 °C. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/hexano (1:30 → 1:15), proporcionando un aceite de color amarillo claro (82 g, HPLC ≥70 %, proporción ≥3:1). La mezcla se disolvió en acetato de etilo justo hasta que se disolvió el alcohol (aproximadamente 5 ml/1 g), el disolvente se retiró en el evaporador rotatorio hasta que aparecieron unos pocos cristales. La solución se enfrió a temperatura ambiente lentamente y se dejó en reposo durante 1-2 h. A la solución anterior se le añadió hexano (aproximadamente 300 ml) y después se filtró, los cristales se lavaron con hexano frío y se recrystalizaron dos veces más, proporcionando 3-((R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en forma del isómero puro (32,5 g, e.e. ≥99 %, rendimiento del 35 % para dos etapas).

45

Etapa 6. 3-((R)-(3-clorofenil)(cianometoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (32,5 g, 0,1 mol), se le añadió NaH (12 g, 0,3 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -40 °C y después se añadió gota a gota bromoacetónitrilo (35,7 g, 0,3 mol). La mezcla se agitó durante 0,5 h más a -20 °C. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado en ~30 %. La adición de NaH y bromoacetónitrilo se repitió dos veces más. El análisis por HPLC la reacción se había completado en -60 %. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, dando el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo (36,8 g), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

50

Etapa 7. 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-((R)-(3-clorofenil)(cianometoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (36,8 g, 0,10 mol) en THF anhidro (350 ml), y la solución se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (30 ml, 0,30 mol) en THF, y la agitación continuó a reflujo durante una noche. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa y gota a gota de MeOH hasta que se detuvo el burbujeo. Después de la evaporación de la solución, se obtuvo el producto en bruto (70 g), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

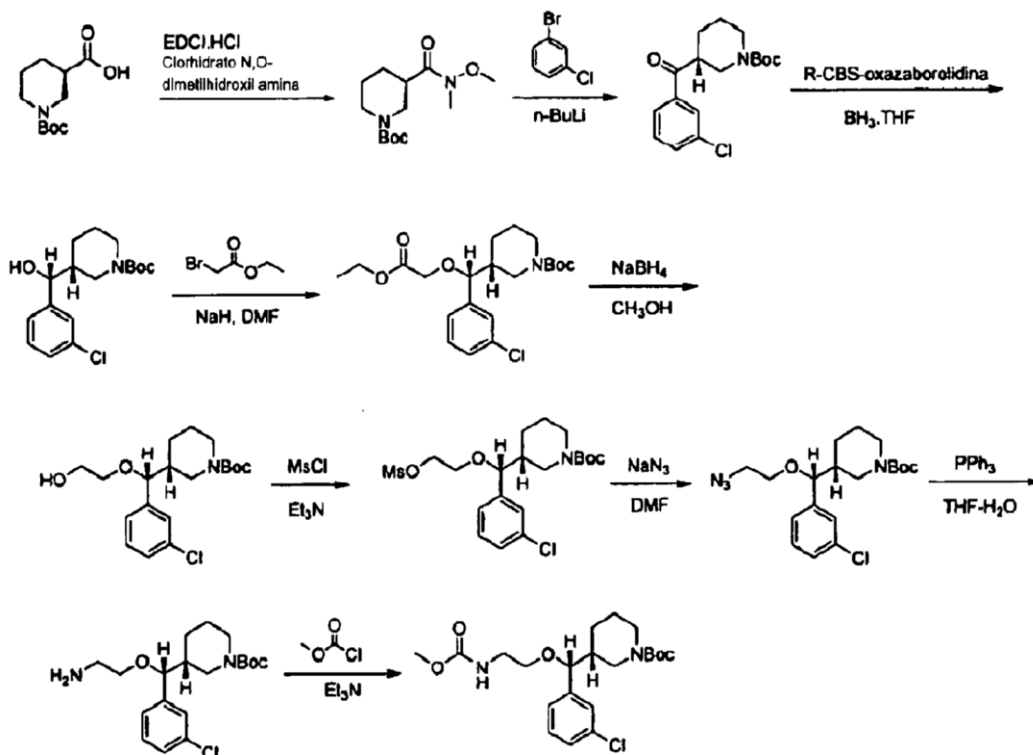
Etapa 8. 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (70 g, en bruto, 0,1 mol) y DMAP (1,83 g, 15 mmol, 0,15 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (150 ml), se le añadió Et_3N (12,1 g, 15,8 ml, 120 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C usando un baño de hielo-agua, y se añadió gota a gota una solución de cloroforniato de metilo (11,28 g, 120 mmol, 1,2 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (100 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0-5 °C. El análisis por TLC mostró que el material de partida había desaparecido. Se añadió agua (80 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (2 x 150 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (10,7 g, el rendimiento total para las tres etapas es del 25 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,12-1,40 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,32 (m, 3H).

Etapa 9. 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo

Se disolvió 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)-etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (10,7 g, 25 mmol) en una solución al 20 % (v/v) de TFA/ CH_2Cl_2 (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. Se añadió gota a gota una solución de bicarbonato sódico saturado para ajustar el pH a 8-9. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo (11,2 g, 100 %), que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación.

Como alternativa, puede prepararse 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo mediante los siguientes procedimientos:



30

Etapa 1. 3-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se disolvieron ácido (R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (25 g, 0,11 mol, 1,0 equiv.), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, (10,5 g, 0,14 mol, 1,25 equiv.) y EDCI-HCl (26,3 g, 0,14 mol, 1,25 equiv.) y diisopropiletilamina (48 ml, 0,28 mol, 2,5 equiv.) en diclorometano (400 ml) y se agitaron durante una noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl ac. al 5 % (2 x 150 ml), NaHCO₃ ac. sat. (150 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó 3-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (24,42 g, 82 %) en forma de un aceite transparente. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM IEN +ve m/z 295 (M+Na). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,19-4,00 (m, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,89(m, 1H), 1,71-1,52 (m, 2H), 1,51-1,33 (m, 10H).

10 Etapa 2. 3-(3-clorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 1-bromo-3-clorobenceno (100 g, 0,52 mol) en THF anhidro (550 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de n-BuLi 2,5 M en hexano (210 ml, 0,52 mol). Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 3-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (120 g, 0,44 mol) en THF anhidro (500 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando el 3-(3-clorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en bruto (178 g), que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3. 3-((R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(3-clorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (178 g, 0,55 mol) en THF anhidro (600 ml) a -15 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota una solución de R-CBS-oxazaborolidina 1 M en tolueno (82 ml, 82 mmol, 0,15 equiv.). Después de agitar durante 1 h a -15 °C, se añadió gota a gota una solución de BH₃ 10 M en THF (60 ml, 0,60 mol, 1,1 equiv.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -15 °C. Se añadió gota a gota cuidadosamente metanol (400 ml) a -15 °C. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/hexano (1:30 → 1:15), proporcionando el aceite de color amarillo claro (95 g, pureza por HPLC ≥70 %, proporción isomérica ≥3:1). La mezcla se disolvió en EtOAc justo hasta que se disolvió el alcohol (aproximadamente 5 ml/1 g), y el disolvente se retiró en el evaporador rotatorio hasta que aparecieron unos pocos cristales. La solución se enfrió a ta lentamente y se dejó en reposo durante 1-2 h. A la solución anterior se le añadió hexano (aproximadamente 300 ml) y después se filtró, los cristales se lavaron con hexano frío y se recrystalizaron dos veces en AcOEt-hexano, proporcionando el isómero puro 3-((R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (20 g, e.e. ≥99 %).

Etapa 4. 3-((R)-(3-clorofenil)(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una suspensión de NaH (7,44 g, 161 mmol) en DMF anhidra (50 ml) a 0-5 °C se le añadió gota a gota una solución de 3-((R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (17,45 g, 54 mmol) en DMF anhidra (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. A la mezcla anterior se le añadió gota a gota una solución de bromoacetato de etilo (17,82 g, 11,87 ml, 107 mmol) en DMF anhidra (100 ml) a 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2-3 h a ta. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se añadió EtOAc (1000 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 200 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 3-((R)-(3-clorofenil)(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (14 g, rendimiento del 64 %).

Etapa 5. 3-((R)-(3-clorofenil)(2-hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(3-clorofenil)(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (14 g, 34 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió en porciones NaBH₄ (10,35 g, 272 mmol) mientras que la temperatura era menor de 40 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 2-3 h. El disolvente se retiró al vacío, proporcionando un residuo que se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, dando el 3-((R)-(3-clorofenil)(2-hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en bruto (12,50 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

50 Etapa 6. 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metilsulfonilo)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(3-clorofenil)(2-hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (12,50 g, 34 mmol) en CH₂Cl₂ seco (150 ml) se le añadió Et₃N (13,74 g, 18,3 ml), 136 mmol, 4 equiv.) a -5-0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de MsCl (7,75 g, 5,16 ml, 68 mmol, 2 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (50 ml) a la misma temperatura. Después de la adición, se dejó calentar a ta gradualmente. Tras la finalización de la reacción, se

añadió agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 80 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ sat. y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metilsulfonilo)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (15 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

5 Etapa 7. 3-((R)-(2-azidoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metilsulfonilo)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (15 g, 34 mmol) en DMF anhidra (150 ml), se añadió NaN₃ sólido (6,7 g, 102 mmol, 3 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se añadió con EtOAc (500 ml), la fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando 3-((R)-(2-azidoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en bruto (13,3 g), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

15 Etapa 8. 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-((R)-(2-azidoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (13,3 g, 33,8 mmol) en THF/H₂O (20:1, 180 ml/9 ml) y se añadió en porciones trifetilfosfina (36,0 g, 135 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. El disolvente se retiró a presión reducida, dando el residuo, que se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (10,4 g, pureza: HPLC = 75 %).

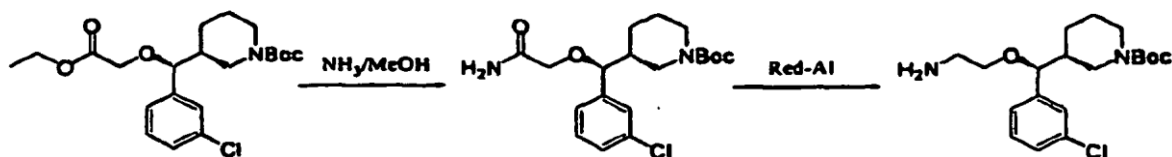
20 Etapa 9. 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (7,7 g, 21 mmol, HPLC = 75 %) y DMAP (1,27 g, 10 mmol, 0,5 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (120 ml) se le añadió Et₃N (6,38 g, 8,45 ml, 63 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C en un baño de hielo-agua, y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (8,1 ml, 104,5 mmol, 5 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (50 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h a 0-5 °C. La reacción se interrumpió con agua (80 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (2 x 80 ml) y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (4,4 g, HPLC ≥98 %, el rendimiento total para cinco etapas es del 41 %).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente:

30 1) 3-((R)-(3,5-difluorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo usando (3,5-difluorofenil)litio en la Etapa 2.

Como alternativa, puede prepararse 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo mediante los siguientes procedimientos:



35 Etapa 1: Preparación de 3-((R)-(2-amino-2-oxoetoxi)(3-clorofenil)metil)-piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

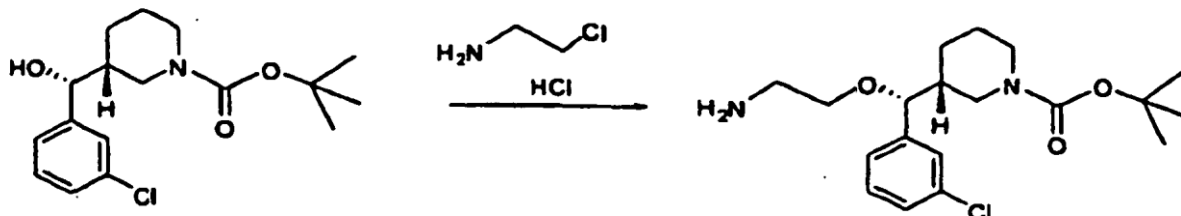
Se disolvió 3-((R)-(3-clorofenil)(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (0,971 g, 2,36 mmol) en NH₃ 7 M/MeOH (20 ml), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, dando 3-((R)-(2-amino-2-oxoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (902 mg, 100 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM IEN +ve m/z 383 (M+H)⁺.

40 Etapa 2: Preparación de 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-clorofenil)metil)-piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(2-amino-2-oxoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (902 mg, 2,36 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) a 0 °C se le añadió lentamente Red-Al[®] (solución al 65 % en tolueno, 1,4 ml, 7,07 mmol) durante 10 min. Después de la adición, la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con Na₂SO₄·10H₂O. La mezcla resultante se agitó durante 2-3 h, se filtró a través de Celite[®] y se lavó con THF (200 ml). El filtrado se secó y se concentró, dando el producto en bruto 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-clorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (776 mg, 89 %). EM IEN +ve m/z 369

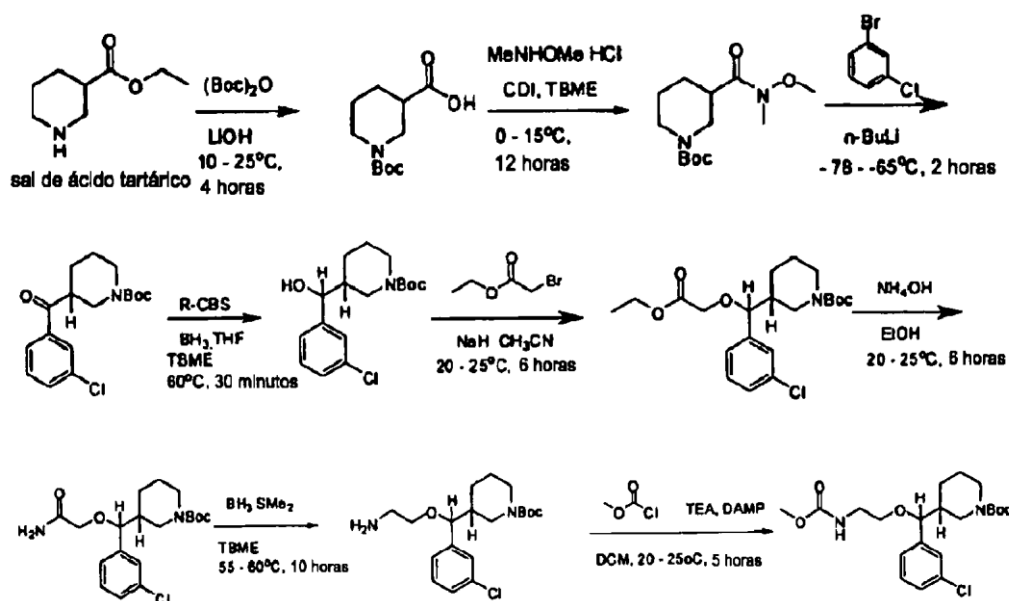
(M+H)⁺.

Como alternativa, también puede prepararse 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-clorofenil)metil)-piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo mediante los siguientes procedimientos:



- 5 A una solución de (1,00 g, 3,07 mmol) de 3-((R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (proporción diastereomérica 98:2) en 10 ml (10 vol.) de PhCF₃ se añadieron, secuencialmente, 8,1 ml (50 equiv.) de una solución al 50 % en peso de NaOH en agua, sulfato ácido de tetrabutilamonio (0,261 g, 0,25 equiv.), y cloroetilamina HCl (1,068 g, 3 equiv.), y se agitó a 50 °C durante un periodo de 20 h. El análisis por HPLC mostró una conversión del 88 % con impurezas secundarias, así como alcohol de partida aprox. al 9 %. La reacción se dejó
- 10 enfriar a TA y las fases se separaron. La adición de 10 vol. de agua fue necesaria para garantizar la separación limpia de las fases. La fase orgánica se retuvo y se aclaró con 10 vol. de salmuera. La fase orgánica se retuvo y se concentró al vacío. El aceite residual resultante se disolvió en 10 vol. de *tert*-butil metil éter (TBME), momento en el que se añadieron 10 vol. de una solución al 20 % en peso de ácido cítrico en agua. (Nota: también funciona el ácido tartárico, mientras que los ácidos, tales como HCl, ácido oxálico, TsOH, dan como resultado la desprotección del NBoc). El análisis por HPLC mostró que se había conseguido la extracción limpia de la amina deseada en la fase ac., y el alcohol de partida no deseado estaba en las fase orgánica; la fase TBME se descartó. La fase ac. se aclaró una vez más con 5 vol. de TBME con el fin de garantizar la retirada del alcohol de partida no deseado. La fase orgánica de TBME se descartó. La fase ac. se llevó a un pH de aprox. 13 mediante la adición de 2 vol. de NaOH al 50 % en peso en agua, momento en el que se añadieron 10 vol. de DCM (diclorometano). Se consiguió la extracción
- 15 limpia del producto deseado en el DCM. El extracto orgánico se aclaró con 10 vol. de salmuera (no se observó purificación por HPLC), se secó sobre NaSO₄, y se concentró, proporcionando 750 mg (rendimiento del 66 %, pureza del 97 %) del producto deseado (confirmado por HPLC/EM y RMN).
- 20

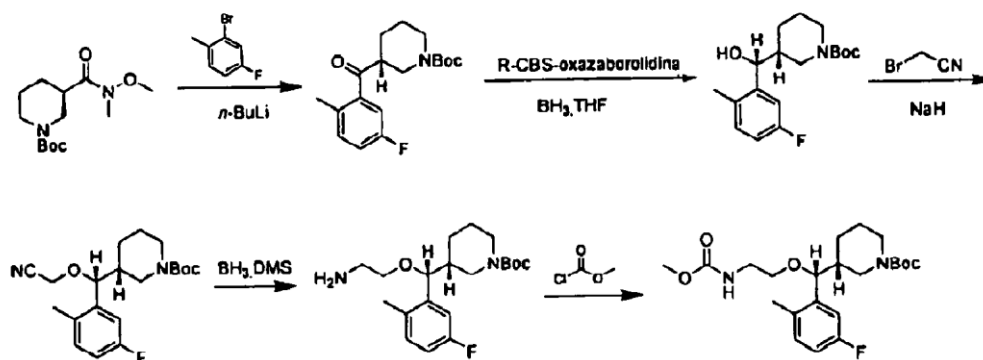
Como alternativa, también puede prepararse 3-((R)-(3-clorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo por el siguiente procedimiento:



25

Ejemplo de referencia 3

3-((R)-(5-fluoro-2-metilfenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



Etapa 1. 3-(5-fluoro-2-metilbenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-metilbenzoato (10,6 g, 0,056 mol) en THF anhidro (150 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexano (22 ml, 0,056 mol). Después de agitar durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota una solución de 3-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (10 g, 0,037 mol) en THF anhidro (120 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a *ta* y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, proporcionando 3-(5-fluoro-2-metilbenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en bruto (10,5 g, rendimiento del 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2. 3-((R)-(5-fluoro-2-metilfenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(5-fluoro-2-metilbenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (10,5 g, 0,0336 mol) en THF anhidro (150 ml) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de R-CBS-oxazaborolidina 1 M en tolueno (3 ml, 3 mmol, 0,09 equiv.). Después de agitar durante 1 h a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota una solución de BH_3 10 M en THF (17 ml, 0,0336 mol, 1 equiv.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota cuidadosamente metanol (80 ml) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/hexano (1:30 \rightarrow 1:15) para proporcionar el aceite de color amarillo claro (95 g, HPLC $\geq 70\%$, proporción $\geq 3:1$). La mezcla se disolvió en un volumen mínimo de EtOAc, y el disolvente se retiró sobre el evaporador rotatorio hasta que aparecieron cristales. La solución se enfrió a *ta* y se dejó en reposo durante 1-2 h. A la solución se añadió hexano, después se filtró, los cristales se lavaron con hexano frío y se recrystalizaron dos veces más, proporcionando el isómero puro 3-((R)-(5-fluoro-2-metilfenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (3,2 g, e.e. $\geq 99\%$). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,1 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (m, 4H).

Etapa 3. 3-((R)-(cianometoxi)(5-fluoro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(5-fluoro-2-metilfenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,2 g, 0,0037 mol) en MeCN (20 ml) se le añadió NaH (0,27 g, 0,011 mol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 1 h seguido de refrigeración a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la adición en porciones de bromoacetnitrilo (1,3 g, 0,011 mol). La mezcla se agitó durante 0,5 hora a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se interrumpió con H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, obteniendo la molécula diana 3-((R)-(cianometoxi)(5-fluoro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,2 g, 90 %).

Etapa 4. 3-((R)-(2-aminoetoxi)(5-fluoro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Una solución de 3-((R)-(cianometoxi)(5-fluoro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,8 g, 0,005 mol) en THF anhidro (20 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ en THF, y la agitación continuó a reflujo durante una noche. Cuando la solución resultante se enfrió a *ta*, se añadió gota a gota MeOH para interrumpir la reacción. Después de la evaporación de la solución, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, proporcionando 3-((R)-(2-aminoetoxi)(5-fluoro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,2 g, rendimiento del 66 %).

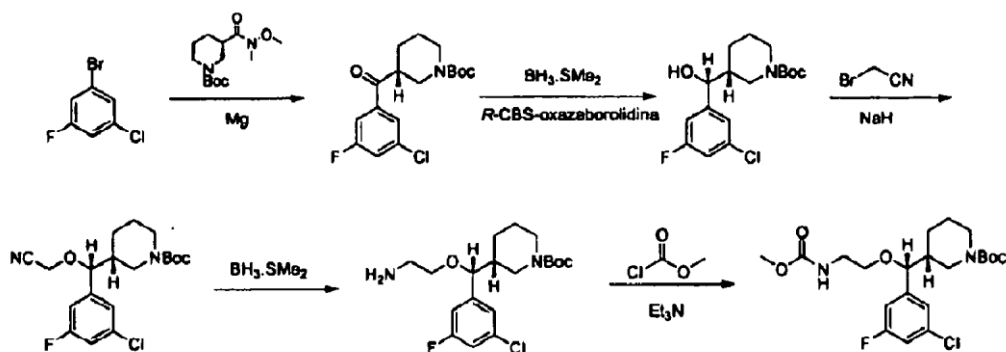
Etapa 5. 3-((R)-(5-fluoro-2-metilfenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(2-aminoetoxi)(5-fluoro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (3,1 g, 8,5 mmol) y DMAP (0,54 g) en CH_2Cl_2 seco (45 ml) se le añadió Et_3N (2,58 g, 3,6 ml). La mezcla resultante se enfrió a $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo-agua, y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (4,0 g, 43 mmol, 5 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (50 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h a $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. La

reacción se interrumpió con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (2 x 50 ml) y salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 3-((R)-(5-fluoro-2-metilfenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (400 mg, HPLC ≥ 98 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 4

3-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



10 Etapa 1. 3-(3-cloro-5-fluorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

En una botella de tres bocas de 2 l lavada abundantemente con N_2 , se calentó Mg (26,5 g, 1,1 mol) a 50 °C, se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (157 g, 0,75 mol) en THF anhidro (1 l), y después la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. A una solución de 3-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (120 g, 0,441 mol) en THF anhidro (1,1 l) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota el reactivo de Grignard anterior. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, dando 3-(3-cloro-5-fluorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (163 g), que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

20 Etapa 2. 3-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Una mezcla de $\text{H}_3\text{B.S}_2\text{Me}$ 10 M en THF (47,7 ml, 0,477 mol) y R-CBS-oxazaborolidina 1 M en tolueno (72 ml, 0,072 mol) se disolvió en 100 ml de THF anhidro y se enfrió a -15 °C. A la solución anterior se le añadió gota a gota 3-(3-cloro-5-fluorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en 400 ml de THF anhidro y se agitó a -15 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con metanol (500 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna. El producto se recrystalizó tres veces con EtOAc/Hexanos, dando 3-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (55 g, 0,156 mol). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,10 (s, 1H), 7,04-6,90 (dd, 2H), 4,46-4,30 (d, 1H), 4,05-2,40 (m, 5H), 1,74 (s, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,53-1,31 (m, 11H), 1,30-1,14 (m, 1H).

30 Etapa 3. 3-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)(cianometoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Una solución de 3-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (55 g, 0,156 mol) en acetonitrilo (1,2 l) se enfrió a 0 °C, se añadió en porciones NaH (19,2 g, 0,48 mol, 60 % en aceite), y después la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota bromoacetonitrilo (57,7 g, 0,48 mol). Después de 0,5 h, se añadió más cantidad de NaH (19,2 g, 0,48 mol, 60 % en aceite) y bromoacetonitrilo (57,7 g, 0,48 mol). El análisis por TLC mostró que el 80 % del material de partida había reaccionado. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl (200 ml) y se añadió agua (1 l). El acetonitrilo se retiró a presión reducida, se añadió CH_2Cl_2 (1 l), la fase acuosa se extrajo se nuevo con CH_2Cl_2 (3 x 500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, dando el 3-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)(cianometoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en bruto (90 g), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Etapa 4. 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-cloro-5-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Una solución de 3-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)(cianometoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (90 g) en THF anhidro (1,3 l), con protección de N_2 , se calentó a reflujo seguido de la adición gota a gota de $\text{H}_3\text{B.SMe}_2$ 10 M en THF (70 ml, 0,7 mol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La reacción se interrumpió con MeOH (500 ml) y el disolvente se retiró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna,

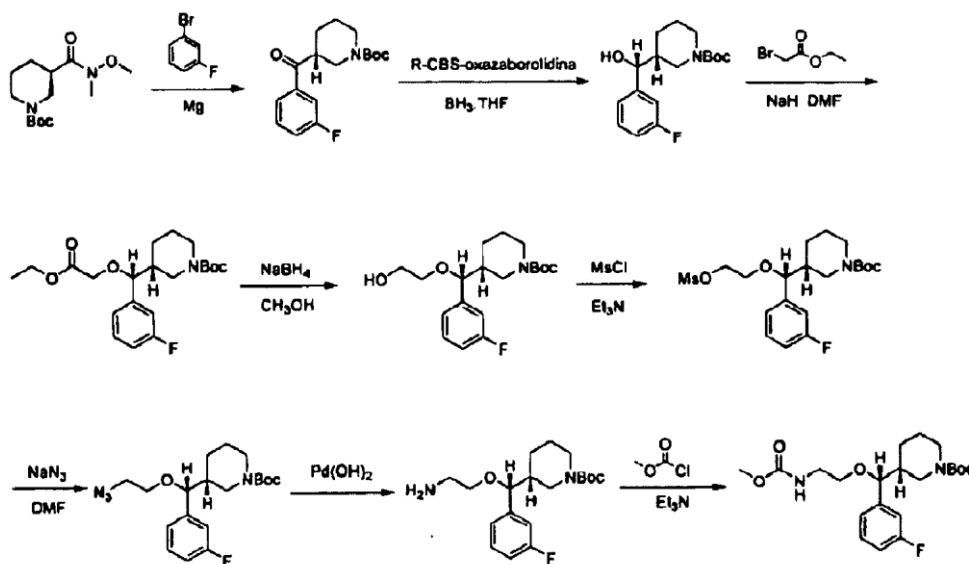
dando 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-cloro-5-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (24 g, 0,062 mol).

Etapa 5. 3-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Una solución de 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-cloro-5-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (24 g, 0,062 mol) en CH₂Cl₂ seco (300 ml) y Et₃N (31,4 g, 43 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua, y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (11,8 g, 0,124 mol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h a 0-5 °C. Se añadió agua (200 ml) para interrumpir la reacción. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (2 x 80 ml) y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna, dando **3-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo** (19 g, 0,043 mol). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,17(s, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,90-3,78 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,92-2,68 (dd, 2H), 1,52-1,74 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,35-1,10 (m, 3H),

Ejemplo de referencia 5

3-((R)-(3-fluorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



15

Etapa 1. 3-(3-fluorobenzil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-3-fluoro-benceno (57,7 g, 0,33 mol) en THF anhidro (480 ml) a Mg (10,6 g, 0,44 mol) a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 50-60 °C durante 1 h. El reactivo de Grignard resultante se usó en la siguiente etapa. El reactivo de Grignard se añadió gota a gota a una solución de 3-(metoxi(metil) carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (60 g, 0,22 mol) en THF anhidro (600 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se dejó en agitación a ta durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando 3-(3-fluorobenzil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en bruto (67,5 g, 100 %), que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación.

25

Etapa 2. 3-((R)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

A una solución de R-CBS-oxazaborolidina 1 M en tolueno (33 ml, 33 mmol, 0,15 equiv.) y BH₃ 10 M en THF (22 ml, 0,22 mol, 1,0 equiv.) a -15 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de 3-(3-fluorobenzil) piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (67,5 g, 0,22 mol) en THF anhidro (300 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. Se añadió gota a gota cuidadosamente metanol (200 ml) a 0 °C. El disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en EtOAc justo hasta que se disolvió el alcohol (aproximadamente 5 ml/ 1 g), el disolvente se retiró en el evaporador rotatorio hasta que aparecieron unos pocos cristales. A la solución anterior se le añadió éter de petróleo (aproximadamente 300 ml) en agitación, que se dejó en agitación a ta durante 2 h y después se filtró, los cristales se lavaron con éter de petróleo y se recrystalizaron, proporcionando el 3-((R)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo puro (26 g, 39 %).

35

Etapa 3. 3-((R)-(2-etoxi-2-oxoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

5 A una suspensión de NaH (4,8 g, 120 mmol) en THF (400 ml) a 0-5 °C se le añadió gota a gota una solución de 3-((R)-(2-etoxi-2-oxoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (30,9 g, 100 mmol) en THF anhidro (100 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. A la mezcla a anterior se le añadió gota a gota una solución de bromoacetato de etilo (20,04 g, 13,40 ml, 120 mmol) en THF anhidro (100 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante 3-5 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 3-((R)-(2-etoxi-2-oxoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en bruto (29,88 g 76 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

10 Etapa 4. 3-((R)-(3-fluorofenil)(2-hidroxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

15 A una solución de 3-((R)-(2-etoxi-2-oxoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (29,88 g, 75,9 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió en porciones NaBH₄ (23 g, 605,2 mmol) mientras que la temperatura era menor de 40 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 2-3 h. El disolvente se retiró al vacío, dando un residuo que se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 3-((R)-(3-fluorofenil)(2-hidroxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (11 g, 41 %).

Etapa 5. 3-((R)-(3-fluorofenil)(2-(metilsulfonilo)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

20 A una solución de 3-((R)-(3-fluorofenil)(2-hidroxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (11 g, 31,16 mmol) en CH₂Cl₂ seco (140 ml) se le añadió Et₃N (12,60 g, 16,68 ml, 124,65 mmol, 4 equiv.) a -5-0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de MsCl (7,1 g, 4,72 ml, 62,32 mmol, 2 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (40 ml) a la misma temperatura. Después de la adición, se dejó calentar a ta gradualmente. Se añadió agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 80 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ sat. y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando 3-((R)-(3-fluorofenil)(2-(metilsulfonilo)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (13,8 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 6. 3-((R)-(2-azidoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

30 Se disolvió 3-((R)-(3-fluorofenil)(2-(metilsulfonilo)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (13,8 g, 32 mmol) en DMF anhidra (150 ml), se añadió NaN₃ sólido (6,1 g, 96 mmol, 3 equiv.), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se añadió con EtOAc (500 ml), la fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, dando 3-((R)-(2-azidoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en bruto (12 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

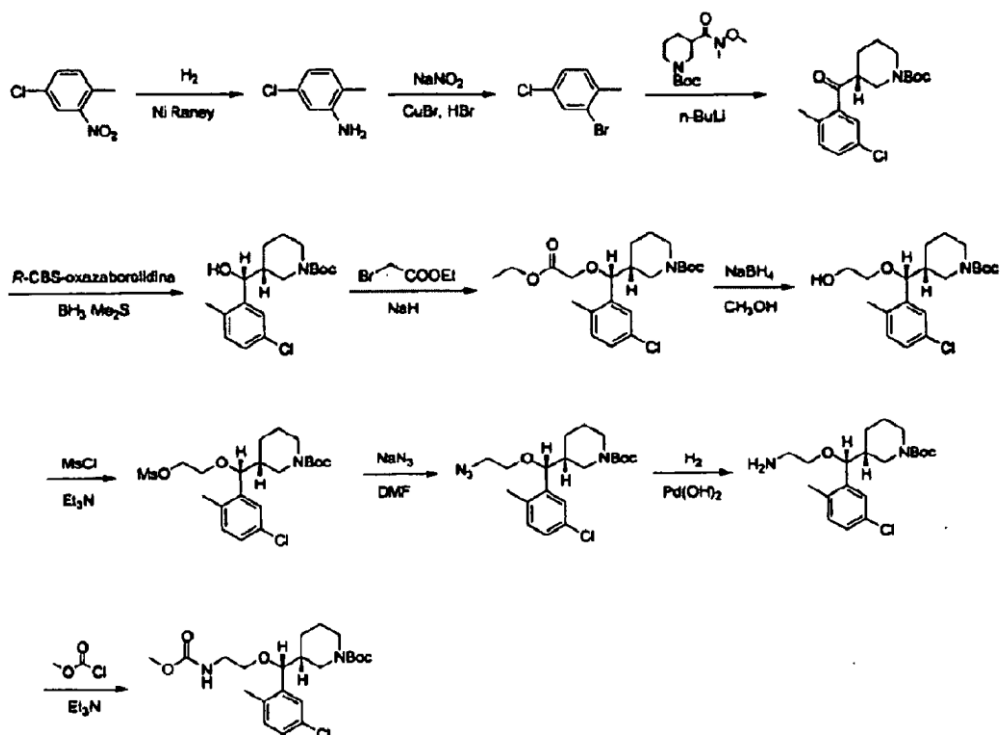
Etapa 7. 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

35 Una suspensión de 3-((R)-(2-azidoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (12 g, 31,75 mmol) y Pd(OH)₂/C (1,2 g) en MeOH (240 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ durante 1 h. La mezcla se filtró y se evaporó a presión reducida, dando el 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo deseado (10 g).

Etapa 8. 3-((R)-(3-fluorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

40 A una solución de 3-((R)-(2-aminoetoxi)(3-fluorofenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (10 g, 28,41 mmol) y DMAP (1,8 g, 14,21 mmol, 0,5 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (150 ml) se le añadió Et₃N (8,62 g, 11,42 ml, 85,23 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota una solución de clorofornio de metilo (10,95 ml, 142,05 mmol, 5 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (60 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h a 0-5 °C. Se añadió agua (80 ml) para interrumpir la reacción. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (2 x 80 ml) y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto, que se purificó por gel de sílice, proporcionando 3-((R)-(3-fluorofenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (11,3 g, 97 %).

Ejemplo de referencia 6

3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Etapa 1. 5-cloro-2-metilbenzenamina

- 5 Un matraz de 2 l se cargó con la solución de 4-cloro-1-metil-2-nitrobenzene (60 g, 0,35 mol) en MeOH (1 l), se añadió Raney Ni, el aire del matraz se reemplazó tres veces por H₂, y la mezcla se agitó durante 3 h a ta. La solución se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (500 ml), y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dio 5-cloro-2-metilbenzenamina (50 g, 0,35 mol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,02-6,93 (d, 2H), 6,70-6,60 (d, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

10 Etapa 2. 2-bromo-4-cloro-1-metilbenzene

- Se disolvió 5-cloro-2-metilbenzenamina (50 g, 0,355 mol) en una solución de HBr (1,5 M, 100 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (27,6 g, 0,4 mol) en agua (200 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h. En otro matraz, se añadió CuBr (30 g, 0,21 mol) a la solución de HBr (1,5 M, 30 ml), se calentó a 60 °C, y después a la solución anterior se le añadió la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió a ta. La reacción se interrumpió con agua (500 ml), la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, y la retirada del disolvente y la purificación por cromatografía en columna proporcionaron 2-bromo-4-cloro-1-metilbenzene (53 g, 0,26 mol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,53 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 3. 3-(5-cloro-2-metilbenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

- 20 A una solución de 2-bromo-4-cloro-1-metilbenzene (53 g, 0,26 mol) en THF anhidro (600 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de n-BuLi 2,5 M en hexano (103 ml, 0,26 mol). Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió gota a gota una solución del 3-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (67 g, 0,246 mol) en THF anhidro (300 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando el 3-(5-cloro-2-metilbenzoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en bruto (86 g), que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4. 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Una mezcla de BH₃·Me₂S 10 M en THF (25,4 ml, 0,254 mol) y R-CBS-oxazaborolidina 1 M en tolueno (38 ml, 0,038

mol) se disolvió en 100 ml de THF anhidro y se enfrió a -15 °C. A la solución anterior se le añadió gota a gota 3-(5-cloro-2-metilbenzoi) piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en 200 ml de THF anhidro y se agitó a -15 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con metanol (300 ml). El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna, dando 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (32 g), que contenía isómero al 30 %.

Etapa 5. 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una suspensión de NaH (5,64 g, 0,141 mol) en el disolvente mixto de DMF (70 ml) y THF (70 ml) a -25 °C se le añadió gota a gota una solución de 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (16 g, 47 mmol) en THF anhidro (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. A la mezcla anterior se le añadió gota a gota una solución de bromoacetato de etilo (15,6 g, 94 mmol) en THF anhidro (70 ml) a -10- -5 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2-3 h a ta. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl (100 ml) y se añadió EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 x 50 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, proporcionando 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (8 g, 18,8 mmol).

Etapa 6. 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-hidroxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (8 g, 18,8 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió en porciones NaBH₄ (5,6 g, 0,15 mol) mientras que la temperatura era menor de 40 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, dando el residuo, que se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, dando 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-hidroxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en bruto (7 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 7. 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-(metilsulfonilo)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-hidroxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (7 g, 18,3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) se le añadió Et₃N (54 g, 10 ml, 0,73 mmol) a -5-0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de MsCl (4,2 g, 36,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (50 ml) a la misma temperatura. Después de la adición, se dejó calentar a ta gradualmente. La mezcla de reacción se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (30 ml), NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-(metilsulfonilo)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (8,4 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 8. 3-((R)-(2-azidoetoxi)(5-cloro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se disolvió 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-(metilsulfonilo)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (8,4 g, 18,3 mmol) en DMF anhidra (150 ml), se añadió NaN₃ sólido (3,56 g, 54,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (500 ml), la fase orgánica se lavó con agua (5 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, dando 3-((R)-(2-azidoetoxi)(5-cloro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (7 g).

Etapa 9. 3-((R)-(2-aminoetoxi)(5-cloro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

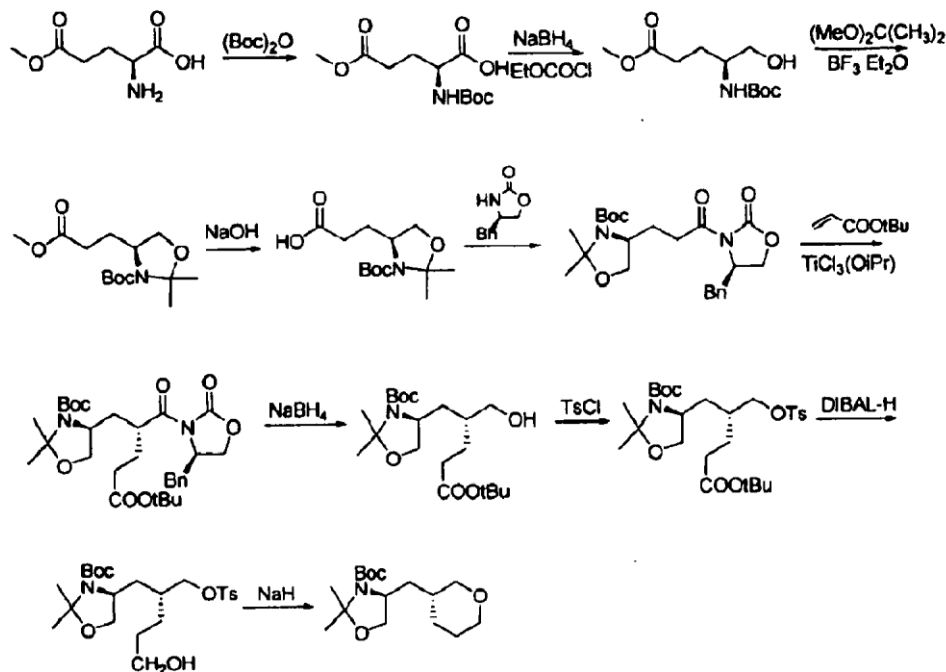
Se disolvió 3-((R)-(2-azidoetoxi)(5-cloro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (7 g, 17,1 mmol) en EtOAc (300 ml), se añadieron 0,8 g de Pd(OH)₂, el aire de la botella se reemplazó 3 veces por H₂, y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La solución se filtró y se concentró, dando 3-((R)-(2-aminoetoxi)(5-cloro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (6,2 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 10. 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de 3-((R)-(2-aminoetoxi)(5-cloro-2-metilfenil)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (6,2 g, 16,2 mmol) y DMAP (0,2 g, 1,62 mmol) en CH₂Cl₂ seco (70 ml) se le añadió Et₃N (8 g, 81 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C en un baño de hielo-agua, y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (3,1 g, 32,4 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h a 0-5 °C. La reacción se interrumpió con agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto, que se purificó en primer lugar por cromatografía en columna y después por HPLC preparativa, dando 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,5 g). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,30 (s, 1H), 7,20-7,10 (d, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,46-4,30 (d, 1H), 4,29-4,15 (d, 1H), 3,95-3,83 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (s, 4H), 2,90-2,65 (dd, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 3H).

Ejemplo de referencia

2,2-dimetil-4-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)oxazolidina

Etapa 1. ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxopentanoico

- 5 En un matraz de fondo redondo se añadió gota a gota Et₃N (303 g, 3 mol) a una solución agitada de Boc₂O (261,6 g, 1,2 mol) y 5-metil éster del ácido 2-amino-pentanodioico (161 g, 1 mol) en agua (800 ml) y dioxano (800 ml). Después de 18 h, la solución se extrajo con éter de petróleo (2 x 1000 ml), la fase acuosa se enfrió sobre hielo y se acidificó cuidadosamente a pH 3 mediante la adición lenta de una solución al 10 % de ácido cítrico. Después, el uretano se extrajo en EtOAc (3 x 1000 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxopentanoico (238 g, 91,2 %), que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-hidroxipentanoato de (S)-metilo

- 15 A una solución agitada de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxopentanoico (35,2 g, 0,135 mol) en THF (500 ml) a -10 °C se le añadió N-metilmorfolina (15 ml, 0,135 mol) seguido de cloroformiato de etilo (14,72 g, 0,135 mol). Después de 10 min, se añadió en una porción NaBH₄ (15,37 g, 0,405 mol). Después, a la mezcla se le añadió gota a gota MeOH (1200 ml) durante un periodo de 20 min a 0 °C. La solución se agitó durante 20 min más y después se neutralizó con KHSO₄ 1 M. El disolvente orgánico se retiró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron de forma consecutiva con KHSO₄ 1 M (300 ml), H₂O (300 ml), NaHCO₃ acuoso al 5 % (300 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó, dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna, dando el 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-hidroxipentanoato de (S)-metilo deseado (24 g, 72 %).

Etapa 3. 4-(3-metoxi-3-oxopropil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

- 25 Se disolvió 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-hidroxipentanoato de (S)-metilo (24 g, 97,2 mmol) e isopropenil metil éter (88,8 g, 854,6 mmol) en acetona (2000 ml) y se añadió BF₃·Et₂O (0,82 ml, 5,84 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 1 h a ta. La reacción se interrumpió mediante la adición de Et₃N (11,6 ml). La solución de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml), se evaporó, y se obtuvo 4-(3-metoxi-3-oxopropil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (25,1 g, 90 %) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. ácido (S)-3-(3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2-dimetiloxazolidin-4-il)propanoico

- 30 Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (195 ml, 4,0 M en H₂O, 0,261 mol, 3,0 equiv.) a una solución de

4-(3-metoxi-3-oxopropil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (25,1 g, 0,087 mol), y la mezcla de reacción turbia resultante se agitó a 23 °C durante 3,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida hasta ~50 ml de volumen y después se repartió entre HCl 0,5 M (360 ml) y EtOAc (2 x 360 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, dando ácido (S)-3-(3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2-dimetiloxazolidin-4-il)propanoico (21,6 g, 91 %), que se usó sin purificación adicional.

Etapa 5. 2,2-dimetil-4-(3-((R)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-oxopropil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Un matraz de 2000 ml se cargó con ácido (S)-3-(3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2-dimetiloxazolidin-4-il)propanoico (21,6 g, 79 mmol) y 750 ml de THF seco. La solución se enfrió a 0 °C, y después se añadieron secuencialmente trietilamina (23,94 g, 237 mmol, 3,0 equiv.) y cloruro de pivaloilo (9,76 ml, 79 mmol, 1,0 equiv.). La solución se agitó durante 4 h a 0 °C. Después de este tiempo, se añadieron (R)-4-bencil-2-oxalozolidinona (13,26 g, 75,2 mmol, 0,95 equiv.) y LiCl seco (3,68 g, 86,4 mmol, 1,1 equiv.) y la reacción se dejó en agitación durante 13 h con calentamiento concomitante a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadieron 560 ml de HCl 0,5 M, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 370 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con K₂CO₃ al 10 % (2 x 370 ml), y salmuera (2 x 370 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 0-29 % en hexanos. Esto proporcionó 26,3 g (81 %) de 2,2-dimetil-4-(3-((R)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-oxopropil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de un jarabe transparente.

Etapa 6. 4-((R)-5-*terc*-butoxi-2-((R)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-oxopentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A 0 °C se añadió una solución 1,0 M de TiCl₄ en CH₂Cl₂ (8,55 ml, 0,7 equiv.) a CH₂Cl₂ (100 ml) seguido de la adición de una solución 1,0 M de TiCl(O*i*-Pr)₃ en hexanos (4,28 ml, 0,35 equiv.) y se agitó durante 5 min. Se añadió DIPEA (2,87 ml, 1,35 equiv.) y se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de 2,2-dimetil-4-(3-((R)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-oxopropil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (5,28 g, 12,22 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. A la solución se le añadió acrilato de *t*-butilo (2,22 ml, 1,25 equiv.), y la mezcla se dejó en agitación durante 48 h con calentamiento concomitante a ta. La mezcla se concentró, se repartió entre EtOAc (300 ml) y una solución al 1 % de HCl (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución sat. de NaHCO₃ (60 ml) y salmuera (60 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por ISCO (columna de 120 g, gradiente de EtOAc al 0-35 % en Hexanos), proporcionando 4,12 g (60 %) de 4-((R)-5-*terc*-butoxi-2-((R)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-oxopentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillento. EM IEN +ve m/z 583 (M+Na).

Etapa 7. 4-((R)-5-*terc*-butoxi-2-(hidroximetil)-5-oxopentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió 4-((R)-5-*terc*-butoxi-2-((R)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-oxopentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (4,12 g, 7,36 mmol) en 4:1 de THF y metanol (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente borohidruro sódico (557 mg, 2 equiv.). Después de 10 min, la mezcla se calentó hasta ta lentamente. La mezcla se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (300 ml), se lavó con una solución al 1 % de HCl (100 ml) y salmuera (60 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por ISCO (columna de 40 g, gradiente de EtOAc al 10-65 % en Hexanos, se comprobó el análisis por TLC con tinción de Ninhidrina), proporcionando 2,86 g de 4-((R)-5-*terc*-butoxi-2-(hidroximetil)-5-oxopentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco. EM IEN +m/v 410 (M+Na).

Etapa 8. 4-((R)-5-*terc*-butoxi-5-oxo-2-(tosiloximetil)pentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A una solución de 4-((R)-5-*terc*-butoxi-2-(hidroximetil)-5-oxopentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (244 mg, 0,63 mmol) en DCM anhidro (6 ml) se le añadió piridina (2 ml) y una cantidad catalítica de DMAP, y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro tósico (360 mg, 1,88 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con HCl 1 N (2 x, 50 ml + 20 ml) seguido de H₂O, NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexano, proporcionando 4-((R)-5-*terc*-butoxi-5-oxo-2-(tosiloximetil)pentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (317 mg, rendimiento del 93 %).

Etapa 9. 4-((R)-5-hidroxi-2-(tosiloximetil)pentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A una solución de 4-((R)-5-*terc*-butoxi-5-oxo-2-(tosiloximetil)pentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (317 mg, 0,58 mmol) en DCM anhidro (8 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota DiBAIH (1 M en hexano, 1,75 ml, 1,75 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más. La reacción se interrumpió con MeOH (2 ml) seguido de una solución ac. al 50 % de sal de Rochelle y se agitó durante 2 h. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se concentraron, se disolvieron en THF/MeOH (10 ml, 4/1, v/v), se enfriaron a 0 °C, se añadió NaBH₄ (11 mg, 0,29 mmol) y se agitaron a

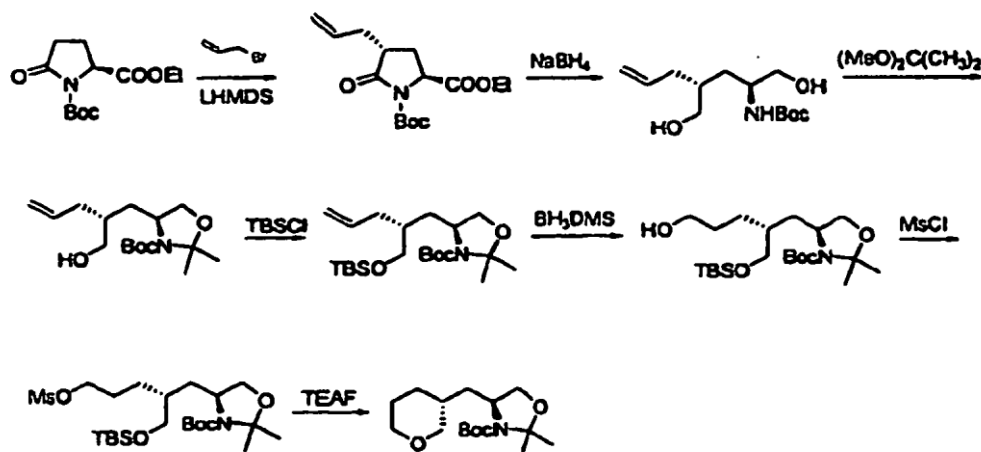
esta temperatura durante 30 min. La reacción se interrumpió por NH_4Cl acuoso, después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto 4-((R)-5-hidroxi-2-(tosiloximetil)pentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (255 mg, 92 %). Se usó sin purificación adicional.

5 Etapa 10. 2,2-dimetil-4-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

A una solución de 4-((R)-5-hidroxi-2-(tosiloximetil)pentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (254 mg, 0,54 mmol) en DMF anhidra (8 ml) a 0 °C en una atmósfera de N_2 se le añadió NaH (43 mg, 1,08 mmol). Después de la agitación a esta temperatura durante 1 h, la reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y H_2O , y la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, proporcionando 2,2-dimetil-4-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (136 mg, 84 %).

Ejemplo de referencia 8

2,2-dimetil-4-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)oxazolidina



15

Etapa 1. 2-etil-4-alil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-*tert*-butilo

A una solución de HMDS en THF anhidro (200 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi 2,5 M en hexano (130 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. A una solución de 2-etil 5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-*tert*-butilo (80 g, 0,311 mol) en THF anhidro (1600 ml) agitada a -78 °C se le añadió hexametildisilazida de litio en THF. Después de que la mezcla de reacción se agitara a -78 °C durante 1 h, se añadió 3-bromopropeno (38,47 g, 0,318 mol) en THF (200 ml) y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (600 ml) a -78 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se separó por cromatografía en columna, proporcionando 2-etil 4-alil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-*tert*-butilo (15 g, 16 %).

25

Etapa 2. (2S,4R)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)hept-6-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de 2-etil 4-alil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-*tert*-butilo (30 g, 0,1 mol) en MeOH/ H_2O (700/70 ml) se le añadió NaBH_4 (25 g, 0,66 mol), la mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta y se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (300 ml). El disolvente orgánico se retiró al vacío y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron, proporcionando (2S,4R)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)hept-6-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en bruto (22 g, 85 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Etapa 3. 4-((R)-2-(hidroximetil)pent-4-enil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

A una solución de (2S,4R)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)hept-6-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (6,8 g, 26,2 mmol) en acetona (150 ml) se le añadió PTSA (0,45 g, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C seguido de la adición de 2,2-dimetoxipropano (4,1 g, 39,4 mmol). La mezcla resultante se agitó y se dejó calentar a ta durante 1 h. Después, se añadió TEA (0,5 ml) y se agitó durante 5 min más. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en Et_2O (300 ml), se lavó con HCl 1 N (80 ml), NaHCO_3 ac. sat. (80 ml) y salmuera (80 ml)

35

sucesivamente, se secó, se filtró y se concentró al vacío, dando 4-((R)-2-(hidroximetil)pent-4-enil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en bruto (7,5 g, 96 %). Se usó sin purificación adicional.

Etapas 4. 4-((R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)pent-4-enil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

5 A una solución de 4-((R)-2-(hidroximetil)pent-4-enil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (11,5 g, 38,4 mmol), imidazol (7,84 g, 115,2 mmol) y DMAP (234 mg, 1,92 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se le añadió gota a gota una solución de TBSCl (8,68 g, 57,6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se lavó con agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna, proporcionando 4-((R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)pent-4-enil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (9 g, 57 %).

Etapas 5. 4-((R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxipentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

15 Una solución de 4-((R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)pent-4-enil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (26 g, 63 mmol) en THF (200 ml) se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición gota a gota de BH₃SMe₂ 10 M (6,3 ml). Después de agitar durante 5 h, se añadió cuidadosamente una solución al 10 % de NaOH (32 ml) seguido de H₂O₂ al 30 % (32 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna, proporcionando 4-((R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxipentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (19,6 g, 72 %).

20 **Etapas 6.** 4-((R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-(metilsulfoniloxi)pentil)-2,2-dimetiloxazolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

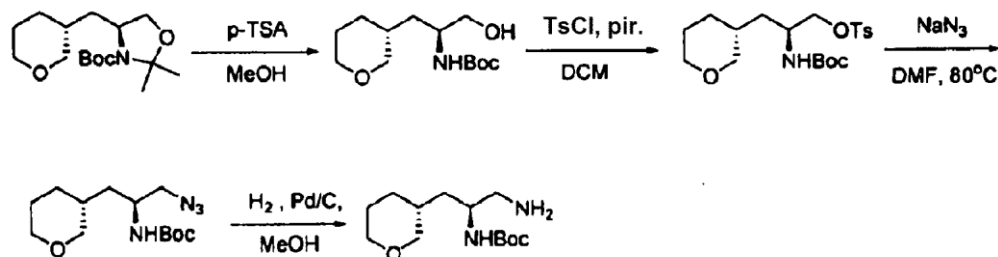
25 A una solución de 4-((R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxipentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (32 g, 74,2 mmol) y Et₃N (22,5 g, 226 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml) se le añadió una solución de MsCl (10,1 g, 89 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y en agitación durante 1 h. La reacción se lavó con agua (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (60 ml), NaHCO₃ sat. (60 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando 4-((R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-(metilsulfoniloxi)pentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (37,7 g, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

30 **Etapas 7.** 2,2-dimetil-4-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

35 A una solución de 4-((R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-(metilsulfoniloxi)pentil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (37,7 g, 74,2 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió en porciones fluoruro de tetraetilamonio hidrato (41 g, 185,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (1000 ml), se lavó con agua (300 ml) y salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna, proporcionando 2,2-dimetil-4-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (12,0 g, 54 %).

Ejemplo 9

(S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



40

Etapas 1. Preparación de (S)-1-hidroxi-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de 2,2-dimetil-4-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)oxazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (643 mg, 2,15 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió p-TSA (37 mg, 0,22 mmol), y después la solución se agitó a ta durante 12

h. Se añadió TEA (2 ml) seguido de Boc₂O (46 mg, 0,21 mmol). Después de la adición, la solución de reacción se agitó durante 30 min más. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, dando el producto en bruto (S)-1-hidroxi-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butil. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM IEN +ve m/z 260 (M+1).

- 5 Etapa 2. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilo

El producto en bruto anterior, (S)-1-hidroxi-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, se disolvió en DCM anhidro (22 ml). A esta solución se le añadieron piridina (2 ml) y TsCl (1,230 g, 6,45 mmol). Después de la agitación a ta durante 4 h, se añadió otro lote de piridina (3 ml) y TsCl (0,700 g, 3,67 mmol) y se agitó durante 12 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con HCl 1 N (75 ml), seguido de H₂O (2 x 30 ml), NaHCO₃ ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La suspensión resultante se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con un sistema gradiente: EtOAc al 0-35 % en hexano), proporcionando 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilo, 670 mg, rendimiento del 75 % durante dos etapas. EM IEN +ve m/z 436 (M+Na).

Etapa 3. (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

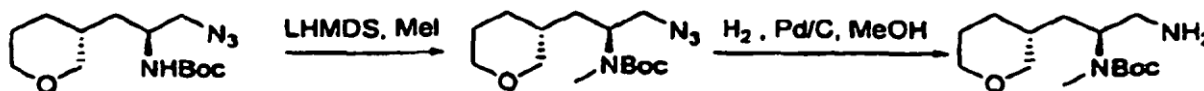
La solución de 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilo (132 mg, 0,32 mmol) y NaN₃ (62 mg, 0,95 mmol) en DMF anhidra se calentó a 80 °C en una atmósfera de N₂ durante 1,5 h, se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O (3 x 20 ml) seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La suspensión resultante se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con un sistema de gradiente: EtOAc al 0-30 % en hexano), proporcionando (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (58 mg, rendimiento del 64 %). EM IEN +ve m/z 307 (M+Na).

Etapa 4: (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

25 La hidrogenación de (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (146 mg, 0,51 mmol) se realizó en MeOH (10 ml), Pd al 10 %/C (25 mg) con una atmósfera de 275,79 kPa (40 psi) de H₂ durante 2 h. Después de la filtración, se obtuvieron 114 mg de (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, rendimiento del 86 %. EM IEN +ve m/z 259 (M+H).

Ejemplo 10

- 30 (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo



Etapa 1. (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo

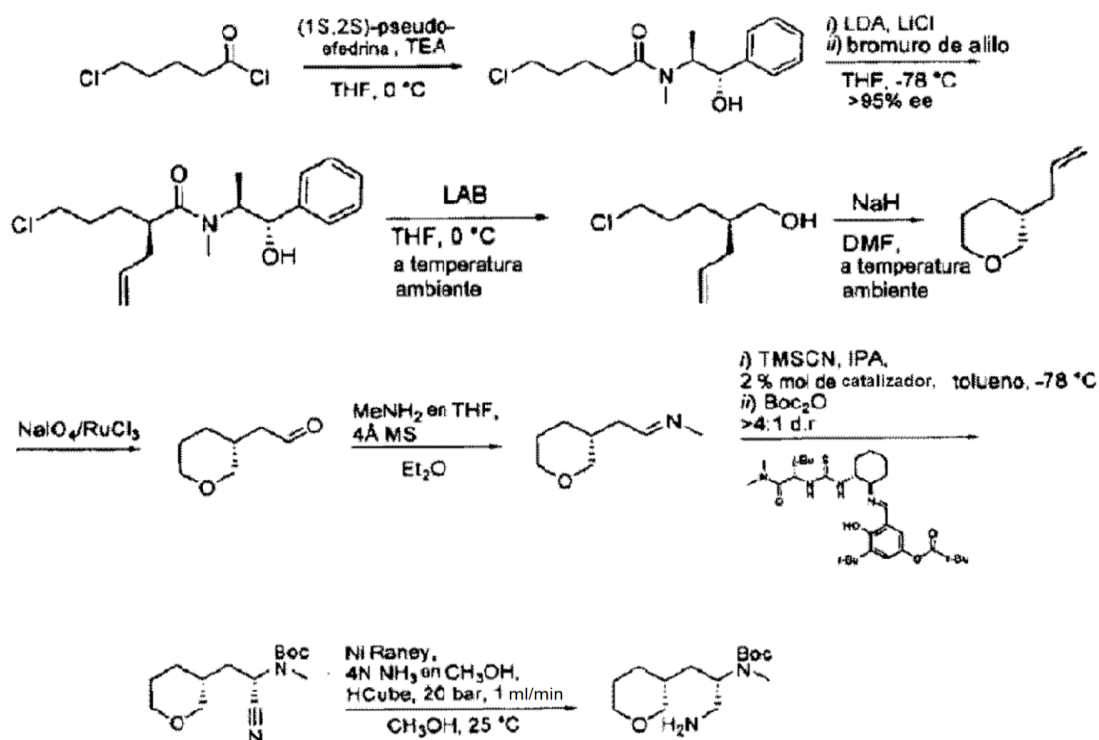
A una solución de (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,11 mmol) en THF anhidro (4 ml) a -78 °C se le añadió una solución 1,0 M de LHMDS en THF (253 µl, 0,25 mmol), y después se agitó a esta temperatura durante 30 min. A esta mezcla se le añadió MeI (125 µl, 0,22 mmol), después la temperatura se dejó calentar a 0 °C, y se mantuvo en reposo durante 12 h en el frigorífico. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. saturado, se extrajo con EtOAc (30 ml), la fase orgánica separada se lavó con H₂O (2 x 10 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró, la suspensión resultante se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con un sistema de gradiente, EtOAc al 0-30 % en hexano), proporcionando (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (31 mg, rendimiento del 100 %). EM IEN +ve m/z 321 (M+Na).

Etapa 2. (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo

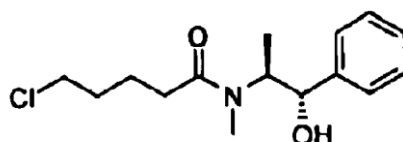
La hidrogenación de (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato (62 mg, 0,51 mmol) se realizó en EtOAc (20 ml), Pd al 10 %/C (15 mg) en una atmósfera de 275,79 kPa (40 psi) de H₂ durante 2 h. Después de la filtración, se obtuvieron 52 mg de (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, rendimiento del 91 %. EM IEN +ve m/z 273 (M+H).

Procedimiento Alternativo I:

Como alternativa, puede prepararse (S)-1-amino-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo mediante los siguientes procedimientos:

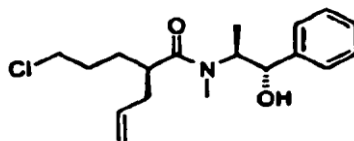


5 Etapa 1. 5-Cloro-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpentanamida



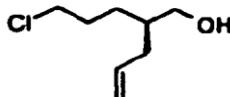
A una solución agitada magnéticamente de (1S,2S)-pseudoefedrina (60 g, 363,1 mmol) en THF (600 ml) a temperatura ambiente se le añadió en una porción trietilamina (65,4 ml, 472 mmol). La suspensión de color blanco resultante se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-cloropentanoilo (49 ml, 381 mmol) en THF (130 ml) durante 45 min usando un embudo de adición. Después, la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. Se añadió H₂O (40 ml) y la mezcla resultante se concentró a ~10 % del volumen original. La solución resultante se repartió entre H₂O/EtOAc, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (600 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, formando el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo pálido. La amida en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO; columna de 3 x 330 g; CH₂Cl₂ a MeOH al 5 %/CH₂Cl₂), proporcionando el producto en forma de un aceite viscoso transparente. El MeOH residual se retiró a través de destilación azeotrópica con tolueno (3 x 100 ml), proporcionando 5-cloro-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpentanamida (96,2 g, 339 mmol, 93 %). CLEM (m/z = 266,0)

Etapa 2. (R)-2-(3-Cloropropil)-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpent-4-enamida



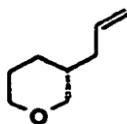
A una suspensión agitada magnéticamente de LiCl (83 g, 1,96 mol) en THF (700 ml) a temperatura ambiente se le añadió en una porción diisopropilamina (104 ml, 736 mmol). Se añadió gota a gota nBuLi (2,5 M en hexano, 281 ml, 703 mmol) durante 30 min usando un embudo de adición. La mezcla de color amarillo claro se agitó a -78 °C durante 20 min y después se calentó a 0 °C durante 15 min. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota 5-cloro-N-((1S,2S)-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpentanamida (92,8 g, 327 mmol) en THF (330 ml) durante 30 min usando un embudo de adición. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se calentó a 0 °C durante 25 min. Después, se añadió lentamente bromuro de alilo (41,5 ml, 490 mmol) durante 2 min mediante una jeringa y después la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min y se determinó completa por CL/EM. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado (400 ml) y H₂O (200 ml). Se añadió EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1500 ml total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (4 x 150 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, formando (R)-2-(3-cloropropil)-N-((1S, 2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpent-4-enamida en forma de un aceite de color naranja (101,2 g, 312 mmol, 95 %). El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (m/z = 306,0).

Etapa 3. (R)-2-(3-Cloropropil)pent-4-en-1-ol



Una solución agitada magnéticamente de diisopropilamina (184 ml, 1,29 mol) en THF (600 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota nBuLi (2,5 M en hexano, 482 ml, 1,21 mol) durante 35 min usando un embudo de adición. La mezcla turbia se agitó a -78 °C durante 15 min y después se calentó a 0 °C durante 15 min, tiempo durante el cual la solución se volvió transparente y de color amarillo claro. Se añadió en cuatro porciones iguales borano-amoniaco (90 %, 42 g, 1,24 mol), un minuto después. (Precaución: desprendimiento vigoroso de gas). La mezcla turbia se calentó a temperatura ambiente durante 20 min y después se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió gota a gota (R)-2-(3-cloropropil)-N-((1S,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpent-4-enamida (100,2 g, 309 mmol) en THF (300 ml) durante 10 min usando un embudo de adición. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La reacción se enfrió a -10 °C y se interrumpió con HCl (3 M, 1500 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (2000 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 3 N y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, formando el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO; columna de 330 g; Hexano al EtOAc al 30 %/Hexano), proporcionando (R)-2-(3-cloropropil)pent-4-en-1-ol en forma de un aceite transparente y viscoso (32,6 g, 200 mmol, 65 %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,82 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,49 (m, 1H).

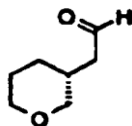
Etapa 4. (R)-3-Alil-tetrahidro-2H-pirano



Se añadió DMF (350 ml) en un matraz de fondo redondo que contenía NaH (60 % p/p, 15 g, 0,376 mmol) y una barra de agitación magnética. La suspensión se enfrió a 5-10 °C en un baño de hielo y se agitó durante 5 min. Se añadió mediante un embudo de adición una solución de (R)-2-(3-cloropropil)pent-4-en-1-ol (30,6 g, 188 mmol) en DMF (350 ml) durante 25 min. Precaución: Desprendimiento de gas y exotermia. La suspensión cremosa resultante se agitó durante 30 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente y la suspensión de color beige resultante se agitó durante 2 h, momento en el que se determinó completa por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de H₂O (250 ml) y HCl (3 N, 250 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter de petróleo (4 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, formando el producto en bruto en forma de un aceite de

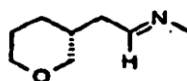
color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO; columna de 120 g; Hexano a EtOAc al 30 %/Hexano), proporcionando (R)-3-alil-tetrahidro-2H-pirano en forma de un aceite transparente (19,8 g, 157 mmol, 83 %); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,72-5,82 (m, 1H), 5,00-5,06 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,08 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 1,85-1,98 (m, 3H), 1,59-1,69 (m, 3H), 1,15-1,21 (m, 1H).

5 Etapa 5. (R)-2-(Tetrahidro-2H-piran-3-il)acetaldehído



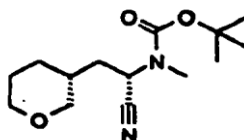
A una solución agitada magnéticamente de (R)-3-alil-tetrahidro-2H-pirano (18,7 g, 148 mmol) en acetonitrilo (740 ml) a temperatura ambiente se le añadió en una porción $\text{RuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,43 g, 5,92 mmol). La solución de color pardo oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se añadió en una porción NaIO_4 (69 g, 326 mmol). Se añadió en pequeñas porciones H_2O (10 x 8 ml) a intervalos de 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el que se determinó completa por TLC. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (250 ml) y H_2O (1000 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (4 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida, formando el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO; columna de 120 g; Hexano al EtOAc al 40 %/Hexano), proporcionando (R)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)acetaldehído en forma de un aceite de color amarillo (14,3 g, 111 mmol, 60 %); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (t, $J = 2$, 1H), 3,84-3,88 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 11,2, 8,8$ Hz, 1H), 2,31-2,41 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,29-1,33 (m, 1H).

20 Etapa 6. (R,E)-N-(2-(Tetrahidro-2H-piran-3-il)etilideno)metanamina



A una solución agitada magnéticamente de (R)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)acetaldehído (11 g, 85,8 mmol) en Et_2O (215 ml) a temperatura ambiente se le añadió MeNH_2 (2 M en THF, 215 ml, 429,2 mmol) y tamices moleculares (4 A, en polvo, activados, 21,5 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida, formando (R,E)-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etilideno)metanamina en forma de un aceite de color amarillo (11,3 g, 80 mmol, 93 %). El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (m, 1H), 3,86-3,91 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 11,0, 9,8$ Hz, 1H), 1,95-2,14 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 1H).

Etapa 7. (S)-1-ciano-2-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)etil(metil)-carbamato de *tert*-butilo

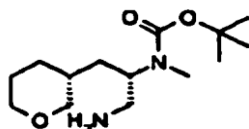


Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con tolueno (400 ml), una barra de agitación magnética, (R,E)-N-(2-(Tetrahidro-2H-piran-3-il)etilideno)metanamina (11,3 g, 80,1 mmol) y 2,2-dimetilpropanoato de 3-((E)-(((1R,2R)-2-(((1S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil)amino)carbonotioil]amino)ciclohexil)imino]metil)-5-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenilo (J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 10012-10014) (0,9 g, 1,6 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota trimetilsilanocarbonitrilo (21,4 ml, 160,2 mmol) durante 15 min usando un embudo de adición. Después, se añadió gota a gota alcohol isopropílico (12,3 ml, 160,2 mmol) durante 10 min. La reacción se agitó a -78 °C durante 3 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (35,0 g, 160,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (400 ml) y EtOAc (300 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando el producto en bruto. El material en bruto se dividió en dos partes y cada una se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO; columna de 120 g; EtOAc del 0 % al 10

%/Hexano durante 30 min, después EtOAc al 10 %/Hexano durante 47 min, después EtOAc del 10 % al 20 %/Hexano durante 2 min, después EtOAc al 20 %/Hexano durante 11 min). Los dos lotes purificados se combinaron, proporcionando (S)-1-ciano-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (18,9 g, 70 mmol, 86 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,00 (s a, 1H), 3,83-3,90 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 11,3, 8,6, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,60-1,82 (m, 5H), 1,50 (s, 9H), 1,28-1,33 (m, 1H).

5

Etapa 8. (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo



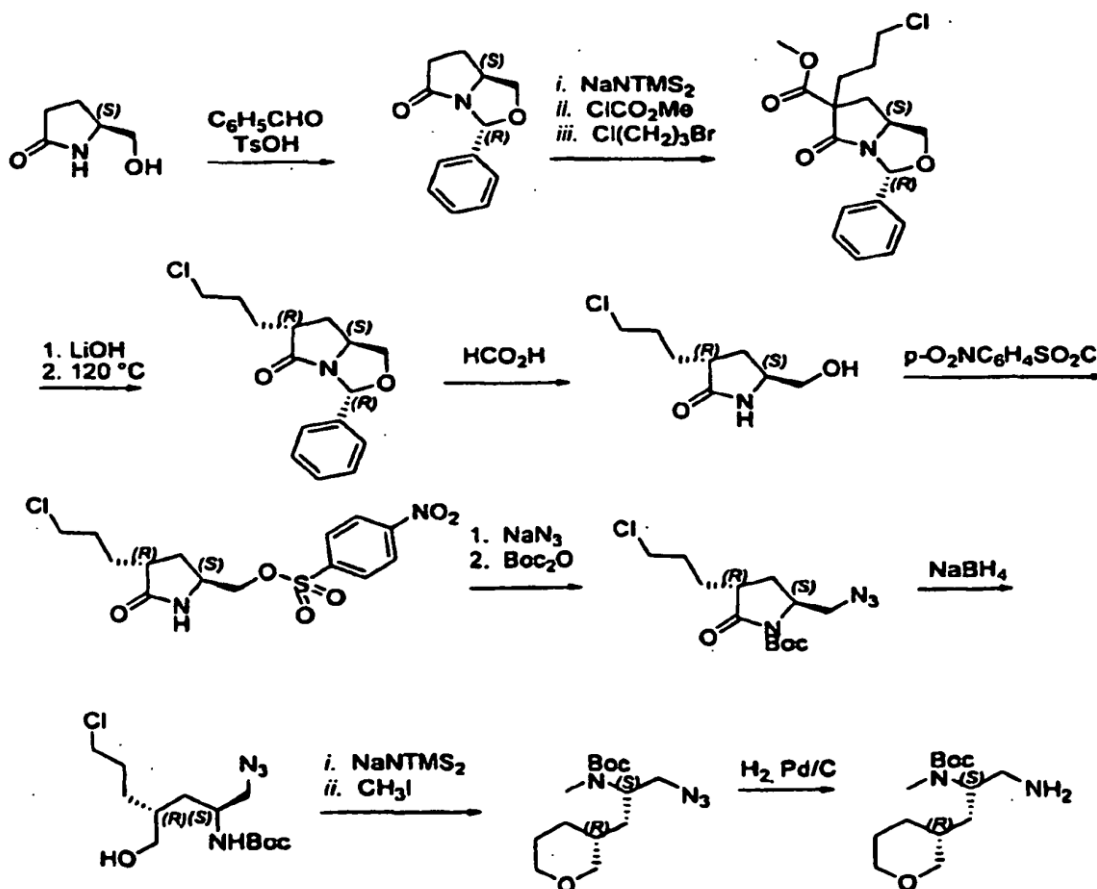
Se disolvió (S)-1-ciano-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (397 mg, mezcla 4:1 de diastereómeros en el estereocentro alfa-amino) en una solución de NH₃ 4 M en MeOH (15 ml) y se pasó a través de un cartucho de Níquel Raney (CatCart[®], 50 mm) en un aparato de hidrogenación en línea (H-Cube) con los siguientes ajustes: temperatura ambiente (14 °C), caudal 1,0 ml/min, presión de H₂ a 30 atm. La solución se hizo circular de nuevo de manera que la solución del producto se retroalimentara en el aparato. Después de treinta minutos, el análisis por TLC (1:9 de MeOH/CH₂Cl₂, tinción con KMnO₄) mostró la conversión completa del material de partida. Después de 60 min de tiempo de reacción total, la solución se evaporó, produciendo 371 mg (92 %) de (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite transparente de color rosa. CL-EM (ELSD) m/e 273,6 (M+H)⁺.

10

15

Procedimiento Alternativo II:

Como alternativa, también puede prepararse (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo mediante los siguientes procedimientos:



20

Etapa 1. 6-(3-Cloropropil)-5-oxo-3-fenil-hexahidropirrollo[1,2-c]oxazol-6-carboxilato de (3R,7aS)-metilo

La amina (3R,7aS)-3-fenil-dihidropirrollo[1,2-c]oxazol-5(1H,3H,6H)-ona (35,77 g, 0,176 mol, 1,0 equiv. en bruto, [J. Org. Chem. 1986, 51, 3140]) se disolvió en 100 ml de THF y la mezcla se enfrió a -10 °C (baño de hielo/acetona) en un matraz de 3 bocas de 1 l equipado con un termopar, un agitador situado en la parte superior, un condensador de reflujo y un entrada de nitrógeno. Se añadió una solución de NaNTMS₂ (2,0 M, 193,6 ml, 0,387 mol, 2,2 equiv.) a través de un embudo de adición por goteo durante un periodo de 1 h mientras que se mantuvo la temperatura interna entre -5 y 0 °C. La mezcla de reacción de color naranja-pardo oscuro se agitó durante 30 min. Se añadió mediante una bomba de jeringa una solución de cloroformiato de metilo (17,5 g, 14,3 ml, 0,185 mol, 1,05 equiv.) en 9 ml de THF durante un periodo de 1 h. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 y después se muestreó por CL/EM. Éste mostró una conversión de ~90 % de la amida de partida con respecto al intermedio β-dicarbonilo a 1,28 min. Se añadió una segunda porción de una solución de cloroformiato de metilo (1,75 g, 1,43 ml, 0,0185 mol, en 1,8 ml de THF) durante ~10 min y la mezcla se agitó durante una hora más a 0 °C. Después de este tiempo, la amida de partida se consumió. Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (69,3 ml, 111 g, 0,704 mol, 4,0 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 h. Después de este tiempo, el análisis por CL/EM mostró la formación del compuesto alquilado deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de HCl 0,5 M. Se observó exotermia a ~5 °C. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía 100 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se evaporó. El 6-(3-cloro-propil)-5-oxo-3-fenil-hexahidropirrollo[1,2-c]oxazol-6-carboxilato de (3R,7aS)-metilo en bruto (62,05 g, contaminado con Cl(CH₂)₃Br) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2. ácido (3R,7aS)-6-(3-cloropropil)-5-oxo-3-fenil-hexahidropirrollo[1,2-c]oxazol-6-carboxílico

El 6-(3-cloropropil)-5-oxo-3-fenil-hexahidropirrollo[1,2-c]oxazol-6-carboxilato de (3R,7aS)-metilo (36,90 g) se disolvió en 300 ml de THF y la mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de LiOH.H₂O (22,97 g, 0,548 mol, 5,0 equiv.) en agua (273 ml, 2,0 M) se enfrió a ~5 °C y se añadió a la solución. La mezcla se agitó a 10 °C y el progreso de la hidrólisis se controló por CL/EM. Después de 3 h, el éster metílico se consumió por completo. Se añadió EtOAc (100 ml) y se añadió HCl concentrado hasta un pH de <2. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 100 ml de EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El ácido (3R,7aS)-6-(3-cloropropil)-5-oxo-3-fenil-hexahidropirrollo[1,2-c]oxazol-6-carboxílico se aisló en forma de un sólido de color castaño (32,65 g, rendimiento del 92 %) después de la retirada del disolvente residual al vacío.

Etapa 3. (3R,6R,7aS)-6-(3-Cloropropil)-3-fenil-dihidropirrollo[1,2-c]oxazol-5(1H,3H,6H)-ona

El ácido (3R,7aS)-6-(3-cloropropil)-5-oxo-3-fenil-hexahidropirrollo[1,2-c]oxazol-6-carboxílico (32,65 g, 0,101 mol) se suspendió en 300 ml de tolueno anhidro. La temperatura de la mezcla se elevó a 120 °C durante un periodo de ~1 h, y se mantuvo a 120 °C durante 2 h. Después de este tiempo, el análisis por CL/EM mostró la formación de la amida deseada. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación. La mezcla se lavó con 100 ml de una solución semi-saturada de NaHCO₃ y salmuera. Durante este proceso, se formó algo de material insoluble formado en la interfaz. Este material se descartó. La solución de tolueno se agitó con 5 g de carbono activado (Norit, neutro) durante 1 h, después se filtró a través de una capa de Celite y se evaporó. El jarabe de color ámbar se puso en la línea de vacío durante una noche. Esto proporcionó 26,7 g (rendimiento del 94 %) de (3R,6R,7aS)-6-(3-cloropropil)-3-fenil-dihidropirrollo[1,2-c]oxazol-5(1H,3H,6H)-ona.

Etapa 4. (3R,5S)-3-(3-Cloropropil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

La (3R,6R,7aS)-6-(3-cloropropil)-3-fenil-dihidropirrollo[1,2-c]oxazol-5(1H,3H,6H)-ona (13,6 g, 47,9 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en una mezcla de THF (100 ml):ácido fórmico (85 %, 62,5 ml):H₂O (31 ml) y la solución se calentó a 40 °C durante 3,5 h. Después de este tiempo, la amina se consumió y el alcohol deseado se contaminó con cantidades variables del éster formiato. La solución se evaporó usando un evaporador rotatorio, manteniendo la temperatura del baño por debajo de 25 °C. Al residuo se le añadió una solución de LiOH 1,9 M hasta que se consiguió un pH >12 y la mezcla se agitó durante 20 min. Después de este tiempo, no se observó éster formiato. Se añadió EtOAc (250 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 4 x 50 ml de EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le añadieron Hexanos (~200 ml) y la mezcla bifásica se calentó a ~40 °C. Los hexanos se retiraron por decantación y el procedimiento se repitió dos veces. El jarabe resultante se puso en una línea de vacío, en la que solidificó, produciendo (3R,5S)-3-(3-cloropropil)-5-(hidroximetil) pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanquecino (7,51 g, rendimiento del 82 %). Pueden obtenerse 0,80 g más de material saturando la solución acuosa anterior con NaCl y extrayéndolo con 4 x 50 ml de CH₂Cl₂.

Etapa 5. 4-nitrobenzenosulfonato de ((2S,4R)-4-(3-Cloropropil)-5-oxopirrolidin-2-il)metilo

La (3R,5S)-3-(3-cloropropil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (8,31 g, 43,4 mmol, 1,0 equiv.), cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo (10,57 g, 47,7 mmol, 1,1 equiv.) y DMAP (0,53 g, 4,4 mmol, 0,1 equiv.) se añadieron a un

matraz de fondo redondo de 500 ml y se disolvieron en THF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió mediante una jeringa trietilamina (8,77 g, 12,1 ml, 86,7 mmol, 2,0 equiv.) y la solución resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se observó la formación completa del nosilato deseado mediante el análisis por CL/EM. La mezcla se diluyó con 50 ml de EtOAc y las aminas se inactivaron mediante la adición de 100 ml de HCl 1,0 M. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El sólido de color amarillo pálido se lavó con éter y el disolvente residual se retiró al vacío. Esto proporcionó 14,02 g (rendimiento del 86 %) de 4-nitrobenzenosulfonato de ((2S,4R)-4-(3-cloropropil)-5-oxopirrolidin-2-il)metilo.

Etapa 6. (3R,5S)-5-(Azidometil)-3-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona

- 10 El 4-nitrobenzenosulfonato de ((2S,4R)-4-(3-cloropropil)-5-oxopirrolidin-2-il)metilo (18,05 g, 45,2 mmol) y NaN₃ (3,23 g, 49,7 mmol, 1,1 equiv.) se agitaron en 100 ml de DMF durante 19 h. Después de este tiempo, se había formado un sólido de color blanco y el análisis por CL/EM mostró la formación de la azida deseada. La DMF se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc/H₂O (100 + 100 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 100 ml más de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La (3R,5S)-5-(azidometil)-3-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona se aisló en forma de un jarabe de color amarillo pálido (9,08 g, rendimiento del 94 %).

Etapa 7. 5-(azidometil)-3-(3-cloropropil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de (3R,5S)-*terc*-butilo

- 20 La (3R,5S)-5-(azidometil)-3-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona (9,08 g, 41,9 mmol, 1,0 equiv.), Boc-anhídrido (11,43 g, 52,4 mmol, 1,25 equiv.) y DMAP (1,28 g, 10,4 mmol, 0,25 equiv.) se disolvieron en acetonitrilo (100 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se formó el carbamato deseado. La solución se evaporó y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con al EtOAc 0-27 % en hexanos. Esto proporcionó 10,1 g (rendimiento del 67 %) de 5-(azidometil)-3-(3-cloropropil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de (3R,5S)-*terc*-butilo en forma de un jarabe incoloro.

Etapa 8. (2S,4R)-1-azido-7-cloro-4-(hidroximetil)heptan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 25 El 5-(azidometil)-3-(3-cloropropil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de (3R,5S)-*terc*-butilo (10,11 g, 31,9 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 200 ml de MeOH. Se añadió NaBH₄ sólido en porciones de ~1 g a una velocidad para mantener la temperatura de reacción a ~27 °C. Se añadieron porciones posteriores de NaBH₄ únicamente después de que la carga previa se disolviera por completo. Después de la adición de ~3 g de NaBH₄ (~80 mmol, 2,5 equiv.) durante un periodo de 3 h, el análisis por CL/EM mostró una conversión de >95 % en el alcohol deseado. El reactivo de hidruro residual se inactivó enfriando la mezcla a 0 °C y añadiendo cuidadosamente HCl 1,0 M hasta que cesó el desprendimiento de H₂. El metanol se retiró al vacío y la mezcla se diluyó con ~200 ml de EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una capa de sílice y se evaporaron. Esto produjo ~10 g de (2S,4R)-1-azido-7-cloro-4-(hidroximetil)heptan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo que tenía la suficiente pureza para emplearse en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapa 9. (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

- 40 El (2S,4R)-1-azido-7-cloro-4-(hidroximetil)heptan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,59 g, 4,97 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 15 ml de DMF y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió mediante una jeringa una solución de NaNTMS₂ (1,0 M, 14,9 mmol, 3,0 equiv.) a una velocidad tal que la temperatura interna de la reacción permaneciera por debajo de 5 °C. Después de agitar durante 2 h, el análisis por CL/EM mostró la formación del producto ciclado. Se añadió dimetilsulfato (940 mg, 0,71 ml, 7,5 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche con calentamiento concomitante a temperatura ambiente. El análisis por CL/EM mostró la formación del carbamato metilado deseado. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución al 10 % de K₂CO₃ (~30 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Los materiales volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc/agua. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (40 g), eluyendo con EtOAc al 0-7 % en hexanos. Esto proporcionó 1,21 g (rendimiento del 82 %) del (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo deseado en forma de un líquido incoloro.

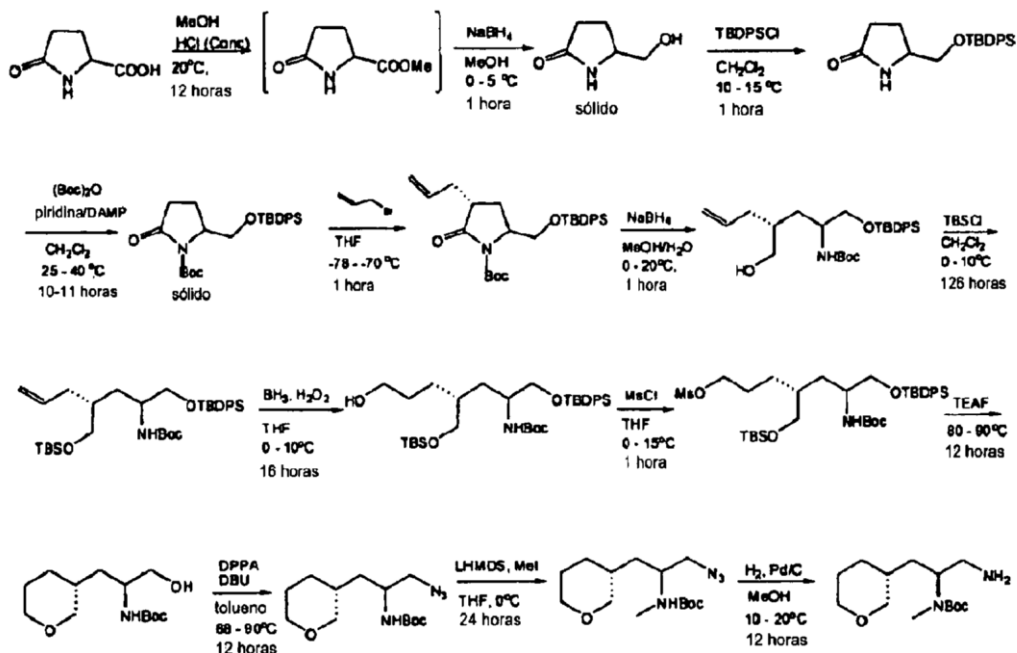
- 50 Etapa 10. (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

- El (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (2,1 g, 7,04 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C (10 %, ~200 mg) se añadieron a un matraz. Se añadió THF (30 ml) y el matraz se equipó con una entrada de gas conectada a un globo de gas hidrógeno. El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con H₂ del globo. Esto se repitió dos veces y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. El análisis por CL/EM mostró la conversión completa en la amina deseada. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de

Celite y la mezcla se evaporó. Esto proporcionó 1,82 g (94 %) de (S)-1-amino-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo.

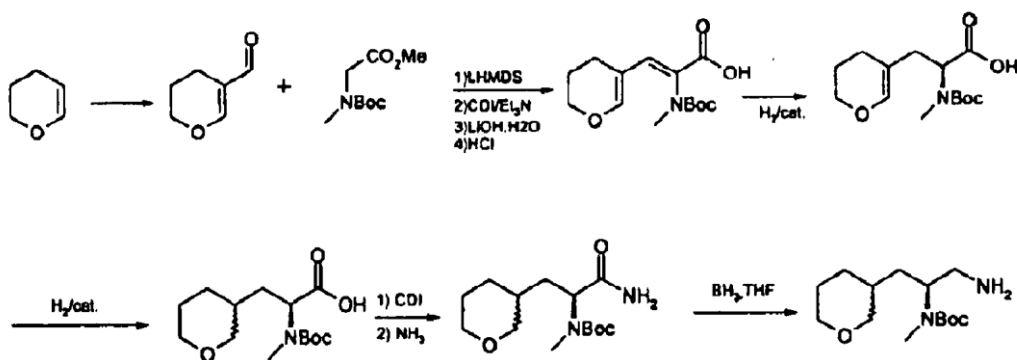
Procedimiento Alternativo III:

5 Como alternativa, puede prepararse (S)-1-amino-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo mediante los siguientes procedimientos:



Procedimiento Alternativo IV:

10 Como alternativa, también puede prepararse (S)-1-amino-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo por el siguiente procedimiento, en el que puede usarse un catalizador de hidrogenación quiral en una serie de etapas de hidrogenación para proporcionar intermedios enantioméricamente enriquecidos:

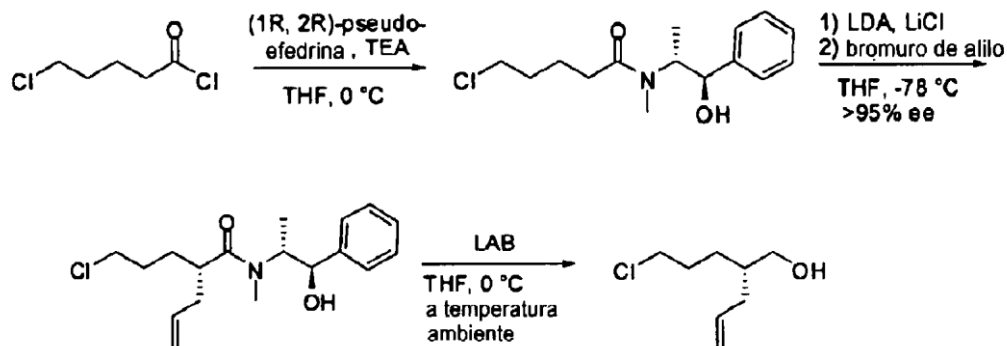


15 Por ejemplo, la hidrogenación de la dihidropiran-eno-amina para formar la dihidropiran-amina puede realizarse en metanol, a 25 °C, usando una presión de aproximadamente 606,74-758,42 kPa (88-110 psi) de hidrógeno, usando un catalizador al 1-2 % en mol generado a partir de [Rh(nbd)₂]BF₄ y SL-M004-1 (SL-M004-1: (αR,αR)-2,2'-bis(α-N,N-dimetil-aminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno, disponible en Solvias, Inc. Fort Lee, NJ). La hidrogenación de la dihidropiran-amina para formar la tetrahidropiran-amina puede realizarse a 50 °C, usando aproximadamente 80 bar de presión de hidrógeno y una carga de catalizador al 4 % en mol de un catalizador generado a partir de [Rh(COD)₂]O₃SCF₃ y SL-A109-2 (disolvente: THF) o [Rh(nbd)₂]BF₄ y SL-A109-2 (disolvente: metanol) (SL-A109-2: (S)-(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)-bis[bis(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfina], disponible en Solvias, Inc. Fort Lee, NJ).

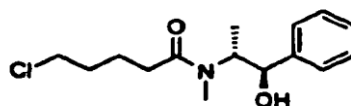
20

Ejemplo 11

(S)-2-(3-Cloropropil)pent-4-en-1-ol



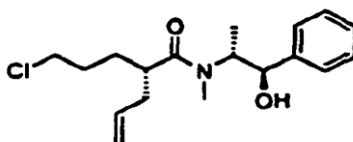
Etapa 1. 5-Cloro-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpentanamida



5

Se preparó 5-cloro-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpentanamida a partir de cloruro de 5-cloropentanoilo (7,8 ml, 60,4 mmol) y (1R, 2R)-pseudoefedrina (9,9 g, 60,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10a, Etapa 1.

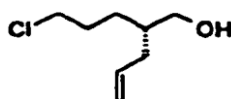
Etapa 2. (S)-2-(3-Cloropropil)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpent-4-enamida



10

Se preparó (S)-2-(3-cloropropil)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpent-4-enamida a partir de 5-cloro-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpentanamida (17,7 g, 60,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10a, Etapa 2.

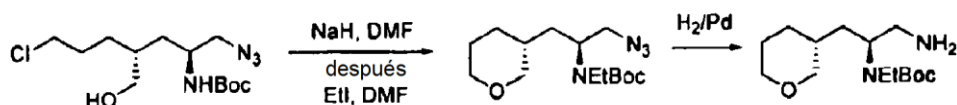
Etapa 3. (S)-2-(3-Cloropropil)pent-4-en-1-ol



15

Se preparó (S)-2-(3-cloropropil)pent-4-en-1-ol a partir de (S)-2-(3-cloropropil)-N-((1R,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-N-metilpent-4-enamida (18,2 g, 56,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10a, Etapa 3.

Ejemplo 1220 (S)-1-amino-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(etil)carbamato de *tert*-butilo



Etapa 1. (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propan-2-yl(etil)carbamato de *tert*-butilo

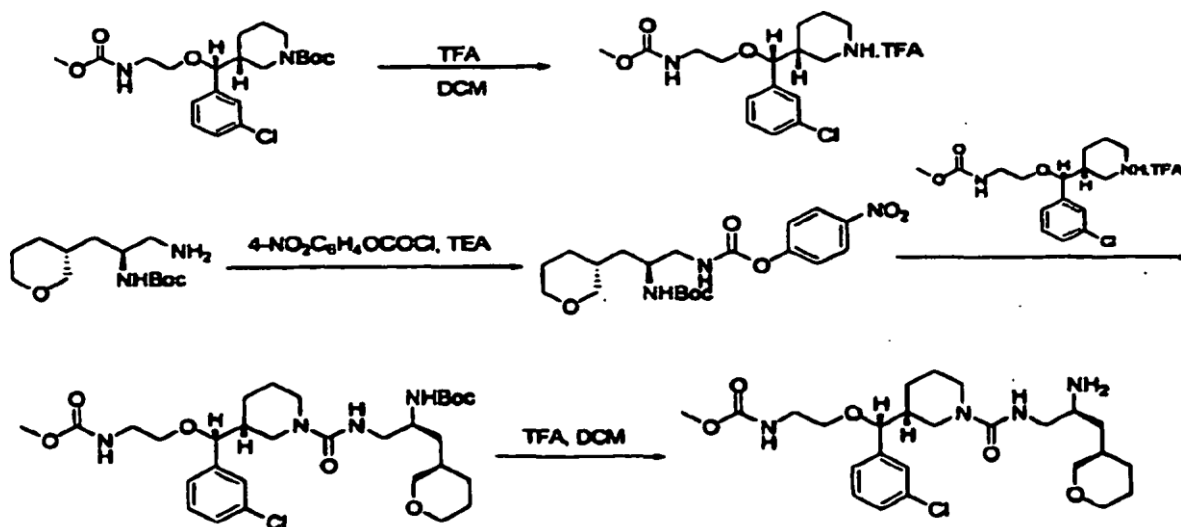
A una solución a 0 °C de (2S,4R)-1-azido-7-cloro-4-(hidroximetil)heptan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en bruto (3,20 g, 10,0 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 2,0 g, 50,0 mmol), 5 min más tarde la temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h más. Se añadió yoduro de etilo (4,68 g, 2,4 ml, 30,0 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. a 0 °C, se extrajo con EA (70 ml), la fase orgánica separada se lavó sucesivamente con H₂O (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando un aceite, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano (0-20 %), proporcionando 1,8 g de (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propan-2-yl(etil)carbamato de *tert*-butilo. EM IEN +ve m/z: 313 (M+H)⁺.

Etapa 2. (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propan-2-yl(etil)carbamato de *tert*-butilo

Se preparó (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propan-2-yl(etil)carbamato de *tert*-butilo usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 10e, Etapa 10 usando (S)-1-azido-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propan-2-yl(etil)carbamato de *tert*-butilo.

15 Ejemplo 13

2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propilcarbamoyl)piperidin-3-yl)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo (compuesto 1)



Etapa 1. 2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propilcarbamoyl)piperidin-3-yl)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo.sal TFA

La solución de 3-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propilcarbamoyl)piperidin-3-yl)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo (2,247 g, 5,26 mmol) en un disolvente mixto de DCM/TFA (24 ml, 3:1, v/v) se agitó a ta durante 30 min. Los disolventes se retiró al vacío, produciendo ((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propilcarbamoyl)piperidin-3-yl)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo.sal TFA con rendimiento cuantitativo. EM IEN +ve m/z 327 (M+H).

Etapa 2. (S)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propilcarbamato de (4-nitrofenilo)

A una solución de (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propan-2-ylcarbamato de *tert*-butilo (20,8 mg, 0,081 mmol) en DCM anhidro (9 ml) se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (17,1 mg, 0,085 mmol) seguido de TEA (12,2 mg, 17 µl, 0,12 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 5 min (se controló por CL-EM) y se diluyó, dando 12 ml. Se usó una alícuota de la solución de la mezcla de carbamato (2 ml) para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3. 2-((R)-((R)-1-((S)-2-(Boc-amino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)propilcarbamoyl)piperidin-3-yl)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamato

A una solución de (S)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoato de (4-nitrofenilo) (2 ml, 0,013 mmol) se le añadió 2-((R)-(3-clorofenil((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato-sal TFA (7,0 mg, 0,016 mmol) seguido de un exceso de TEA (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se purificó por HPLC preparativa, dando 2-((R)-(R)-1-((S)-2-(Boc-amino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamoato de metilo (5 mg, rendimiento del 63 %). EM IEN +ve m/z 611 (M+H).

Etapa 4. 2-((R)-(R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamoato de metilo-sal TFA

El 2-((R)-(R)-1-((S)-2-(Boc-amino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamoato (5 mg, 0,008 mmol) se disolvió en DCM/TFA (3/1 ml). La solución se agitó durante 30 min y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 2-((R)-(R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamoato-sal TFA (2,8 mg, rendimiento del 54 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,36-7,32 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (d a, J = 13,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89-3,78 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 5H), 3,15 (dd, J = 10,8, 9,2 Hz, 1 H), 2,92 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,45-1,07 (m, 5H). EM IEN +ve m/z 511 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente y se aislaron en forma de sus sales TFA:

1) 2-((R)-(R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3-fluorofenil)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 2) usando sal del ácido trifluoroacético de 2-((R)-(3-fluorofenil)((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo en la Etapa 2.

2) 2-((R)-(R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3-cloro-5-fluorofenil)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 3) usando sal del ácido trifluoroacético de 2-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo en la Etapa 2.

3) 2-((R)-(R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3,5-difluorofenil)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 4) usando sal del ácido trifluoroacético de 2-((R)-(3,5-difluorofenil)((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo en la Etapa 2.

4) 2-((R)-(R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(5-cloro-2-metilfenil)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 5) usando sal del ácido trifluoroacético de 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo en la Etapa 2.

5) 2-((R)-(R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(5-fluoro-2-metilfenil)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 6) usando sal del ácido trifluoroacético de 2-((R)-(5-fluoro-2-metilfenil)((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo en la Etapa 2.

6) 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 7) usando (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamoato de *tert*-butilo en la Etapa 1.

7) 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 8) usando (S)-1-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamoato de *tert*-butilo en la Etapa 1 y sal del ácido trifluoroacético de 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo en la Etapa 2.

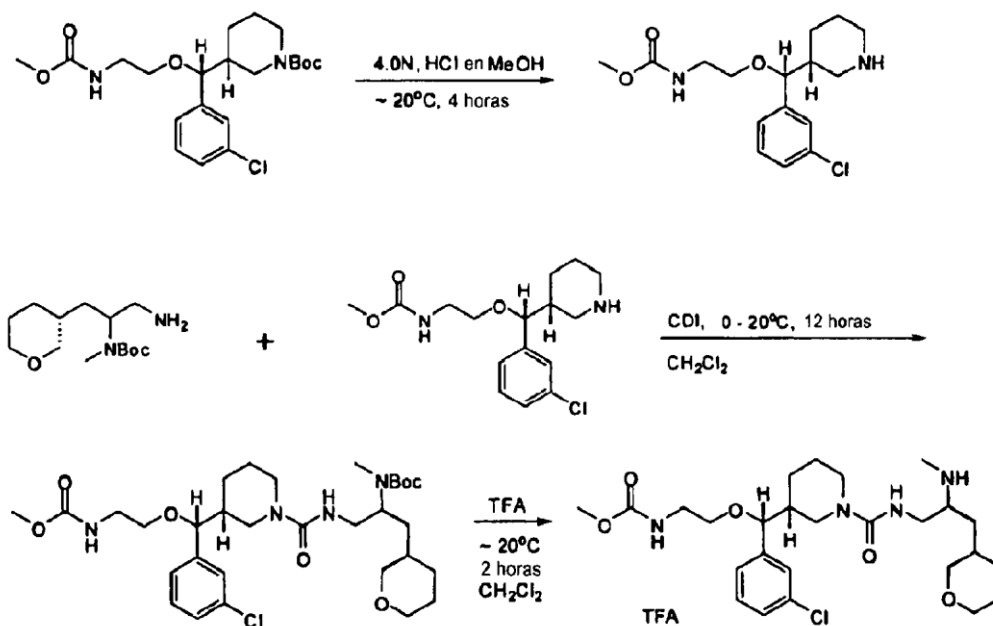
8) 2-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 9)

9) 2-((R)-(3,5-difluorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil))piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 10)

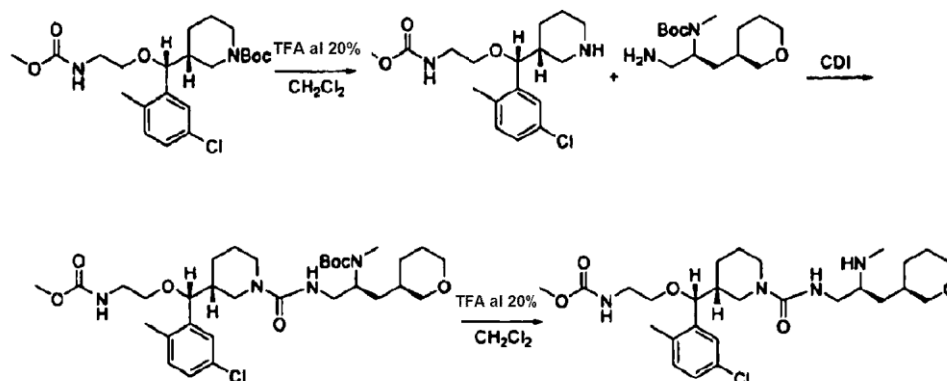
10) 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(etilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 13)

11) 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-1-((S)-2-(etilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 12)

Como alternativa, también puede prepararse 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamoato de metilo (compuesto 7) por el siguiente procedimiento (usando procedimientos análogos a los que se describen en el Ejemplo 14) y se aisló en forma de su sal TFA:

**Ejemplo 14**

2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil))((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo (compuesto 11)



5

Etapas 1. 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil))((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo

Se disolvió 3-((R)-(5-cloro-2-metilfenil))(2-(metoxicarbonilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,0 g, 2,27 mmol) en una solución de TFA/CH₂Cl₂ al 20 % (v/v) (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por TLC mostró que el material de partida desapareció y se añadió gota a gota una solución de bicarbonato sódico saturado para ajustar el pH = 7-8. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, proporcionando 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil))((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo (780 mg, 100 %).

Etapas 2. 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil))((R)-1-((S)-2-(Boc-metilamino)-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo

Un matraz de 50 ml se cargó con *terc*-butil (S)-1-amino-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamoato de metilo (60 mg, 0,22 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ seco. A la solución se le añadieron CDI (36 mg, 0,22 mmol) y DIEA (142 mg, 1,1 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió sal del ácido trifluoroacético de 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil))((R)-piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo (75 mg, 0,22 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró, dando el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía para dar el producto (60

mg, 43 %).

Etapa 3. 2-((R)-(S-cloro-2-metilfenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo

- 5 Un matraz de 25 ml se cargó con 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-1-((S)-2-(Boc-metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo (60 mg, 0,094 mmol). Se añadió una solución al 20 % de TFA/CH₂Cl₂ (8 ml) y se agitó durante 0,5 h a 0 °C. La mezcla se concentró, dando el residuo, que se purificó por HPLC preparativa, dando el producto deseado 2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo (4,35 mg, 9 %) en forma de su sal TFA. RMN ¹H (MeOD): 1,25 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 4H), 1,60-1,80 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 4,45 (d, 1H). 7,15 (m, 2H), 7,30 (s, 1H).
- 10

Los siguientes son ejemplos de inhibidores de proteasa aspártica de la invención. Cuando la estereoquímica en un centro quiral no se define en el nombre del compuesto, esto indica que la muestra preparada contiene una mezcla de isómeros en este centro.

Comp. N°	Nombre del Comp.	t _R (min) por CL-EM ^a (3 min)	Masa Encontrada	RMN ^b ¹ H seleccionado
1	2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3-clorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,29	511 (M ⁺)	7,36-7,32 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89-3,78 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 5H), 3,15 (dd, J = 10,8, 9,2 Hz, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,45-1,07 (m, 5H)
2	2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3-fluorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,22	495 (M ⁺ 1)	7,39 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,90-3,79 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 4H), 3,16 (dd, J = 10,8, 10,0 Hz, 1H), 2,94 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 4H), 1,46-1,07 (m, 5H)
3	2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3-cloro-5-fluorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,32	529 (M ⁺)	7,19 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89-3,79 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 3,19 (dd, J = 11,2, 9,2 Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 4H), 1,45-1,17 (m, 5H)
4	2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(3,5-difluorofenil)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,25	513 (M ⁺ 1)	6,96-6,91 (m, 3H), 4,19 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89-3,79 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 3,16 (dd, J = 10,8, 10,0 Hz, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 4H), 1,45-1,09 (m, 5H)

(Continuación)

Comp. N°	Nombre del Comp.	t _R (min) por CL-EM ^a (3 min)	Masa Encontrada	RMN ^b ¹ H seleccionado
5	2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)(5-cloro-2-metilfenil)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,34	525 (M+)	7,32 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,29 (d a, J = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 3,19 (dd, J = 10,8, 9,6 Hz, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,45-1,24 (m, 5H)
6	2-((R)-((R)-1-((S)-2-amino-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)5-fluoro-2-metilfenil)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,28	509 (M+1)	7,20 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 10,0, 8,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,16 (d a, J = 12,4 Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,77 (d a, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,45 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 4H), 3,16 (dd, J = 11,2, 9,6 Hz, 1 H), 3,00 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,97 (m, 1 H), 1,86 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,66 (m, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,45-1,21 (m, 5H)
7	2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,3	525 (M+)	7,37-7,29 (m, 3H), 7,21 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,20 (d a, J = 12,4 Hz, 1 H), 4,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,87-3,78 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,28-3,22 (m, 6H), 3,15 (td, J = 10,8, 9,6 Hz, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,65-1,17 (m, 9H)
8	2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,34	539 (M+)	7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,57 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,44 (td, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,29-3,21 (m, 6H), 3,15 (dd, J = 11,2, 9,6 Hz, 1 H), 2,85 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,65-1,21 (m, 9H)
9	2-((R)-(3-cloro-5-fluorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,35	543 (M+H)	7,17-7,14 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,19 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,87-3,78 (m, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,57 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,44 (td, J = 10,8, 3,6 Hz, 1 H), 3,32-3,26 (m, 6 H), 3,15 (dd, J = 11,2, 9,6 Hz, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 1,97 (m, 1 H), 1,78-1,19 (m, 11 H)

(Continuación)

Comp. N°	Nombre del Comp.	t _R (min) por CL-EM ^a (3 min)	Masa Encontrada	RMN ^b ¹ H seleccionado
10	2-((R)-(3,5-difluorofenil))((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,26	527 (M+H)	6,93-6,96 (m, 3 H), 4,19 (d a, J = 13,2 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,85 (d a, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,79 (d a, J = 14,0 Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,56 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,43 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 1 H), 3,34-3,23 (m, 6 H), 3,15 (dd, J = 11,2, 9,6 Hz, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 1,97 (m, 1H), 1,78-1,17 (m, 11 H)
11	2-((S)-(5-cloro-2-metilfenil))((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,795	539,1, 561,0	1,93 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,85(m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 4,43 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,32 (s, 1H) ^c
12	2-((R)-(5-cloro-2-metilfenil))((R)-1-((S)-2-(etilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,4	552 (M+H)	7,30 (d, J = 2,0, 1 H), 7,19-7,14 (m, 2 H), 4,33-4,28 (m, 2 H), 3,88-384 (m, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,58 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,44 (td, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,35-3,10 (m, 9 H), 2,86 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,97 (m, 1 H), 1,79-1,22 (m, 8 H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
13	2-((R)-(3-clorofenil))((R)-1-((S)-2-(etilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo	1,36	539 (M+H)	7,37-7,30 (m, 3 H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,21 (d a, J = 12,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,87-3,79 (m, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,58 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,44 (td, J = 10,8, 3,2 Hz, 1 H), 3,34-3,11 (m, 9 H), 2,90 (m, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 1,78-1,15 (m, 8 H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

a. Procedimiento por CL-EM

Columna: Chromolith SpeedRod, RP-18e, 50 x 4,6 mm; Fase móvil: A: TFA al 0,01 %/agua, B: TFA al 0,01 %/CH₃CN; Caudal: 1 ml/min; Gradiente:

Tiempo (min)	A %	B %
0,0	90	10
2,0	10	90
2,4	10	90
2,5	90	10
3,0	90	10

- 5 b. Se usó d₄-MeOH como disolvente de RMN ¹H.
c. Se usó MeOH como disolvente de RMN ¹H.

Ejemplo 15

2:1 de 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo:sal pamoato

Etapa 1.

- 5 A una solución de 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo (8,27 g, 15,7 mmol) en IPA (50 ml) se le añadió ácido pamoico (3,12 g, 7,85 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 10 horas, lo que dio una suspensión de color amarillo. El sólido se filtró, se lavó con IPA (100 ml) y se secó al vacío, dando 2:1 de 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)etilcarbamato de metilo:sal pamoato en bruto (10,9 g, 96 %).

Etapa 2.

- 15 La sal pamoato anterior (7,44 g) se calentó a reflujo en etanol (74 ml) hasta que se disolvió. La solución resultante se filtró en caliente, se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con etanol (25 ml), dando 0,5 equiv. de sal pamoato en forma de un cristal de color amarillo pálido (5,52 g, 74 %); p.f.: 155,5-156,5 °C.

Etapa 3.

- 20 El cristal de sal pamoato recristalizado (7,85 g) se calentó a reflujo en etanol (70 ml) hasta que se disolvió, se filtró en caliente, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con etanol (20 ml), dando un cristal fino de color amarillo pálido (6,99 g, 89 %).

Ejemplo 16

2: 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo:sal pamoato

- 25 El cristal de sal pamoato recristalizado (0,19 g), obtenido a partir del Ejemplo 15, Etapa 3, se calentó en metanol (5 ml) a 60 °C hasta que se disolvió totalmente. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se sembró con 2:1 de cristales de 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo:sal pamoato (~5 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El sólido se filtró y se secó al vacío, dando un cristal fino de color amarillo pálido (53,0 mg, 28 %).

Difracción de Polvo de Rayos X

- 30 Los patrones de difracción de polvo de rayos X de 2:1 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo:sal pamoato, que se obtuvo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, se determinaron usando el siguiente procedimiento:

La muestra se exploró usando los siguientes parámetros:

- 35 Intervalo de exploración: 2-40 grados dos-theta
Potencia del generador: 40 kV, 40 mA
Fuente de radiación: Cu Ka
Tipo de escáner: Continuo
Tiempo por etapa: 10 segundos
40 Tamaño de etapa: 0,017 grados dos-theta por etapa
Rotación de la muestra: 1 s de tiempo de revolución
Óptica del haz incidente: Rendijas Soller de 0,04 radianes, rendija divergente de 0,25 grados, 10 mm de máscara del haz, rendija anti-dispersión de 0,5 grados
Óptica del haz difractado: Rendijas fijas (módulo X'celerator), Rendijas Soller de 0,04 radianes
Tipo de detector: Philips X'celerator RTMS (Real Time Multi Strip)

- 45 La difracción de polvo de rayos X de un lote de 2:1 de 2-((R)-(3-clorofenil)((R)-1-((S)-2-(metilamino)-3-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)propilcarbamoil)piperidin-3-il)metoxi)-etilcarbamato de metilo:sal pamoato se muestra en la figura 1.

Ejemplo 17

ESTUDIOS DE ACTIVIDAD *IN VITRO*

Los inhibidores de aspártico proteasas desvelados tienen propiedades inhibitoras de enzimas. En particular, inhiben

la acción de la renina, una enzima natural. La última pasa desde los riñones a la sangre donde realiza la escisión del angiotensinógeno, liberando el decapeptido angiotensina I que después, la enzima convertidora de angiotensina, escinde en la sangre, pulmones, riñones y otros órganos para formar el octapeptido angiotensina II. El octapeptido aumenta la presión sanguínea tanto directamente uniéndose a su receptor, causando vasoconstricción arterial, como indirectamente liberando desde las glándulas suprarrenales la hormona de retención de iones sodio aldosterona, acompañado por un aumento en el volumen de fluido extracelular. Ese aumento puede atribuirse a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina provocan una reducción en la formación de angiotensina I. Como resultado se produce una cantidad menor de angiotensina II. La concentración reducida de esa hormona peptídica activa es la causa directa del efecto hipotensivo de los inhibidores de renina.

La acción de los inhibidores de renina *in vitro* puede demostrarse experimentalmente mediante un ensayo que mide el aumento en la fluorescencia de un sustrato peptídico inactivado internamente. La secuencia de este péptido corresponde a la secuencia del angiotensinógeno humano. Se usó el siguiente protocolo de ensayo. Todas las reacciones se realizaron en una placa de microtitulación opaca blanca de fondo plano. Se añadió una alícuota de 4 μ l de sustrato renina 400 μ M (DABCIL- γ -Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDANS) en 192 μ l de tampón de ensayo (BES 50 mM, NaCl 150 mM, 0,25 mg/ml de albúmina sérica bovina, pH 7,0) a 4 μ l de compuesto de ensayo en DMSO a diversas concentraciones que variaban de concentraciones finales 10 μ M a 1 nM. Después, se añadieron 100 μ l de renina humana recombinante activada con tripsina (concentración final de enzima de 0,2-2 nM) en tampón de ensayo, y la solución se mezcló por pipeteo. El aumento en la fluorescencia a 495 nm (excitación a 340 nm) se midió durante 60-360 minutos a ta usando un lector de microplaca Perkin-Elmer Fusion. Después se determinó la pendiente de la parte lineal de la representación del aumento de la fluorescencia como función del tiempo, y la tasa se usó para calcular el porcentaje de inhibición en relación al control no inhibido. Después se representaron los valores de porcentaje de inhibición como una función de la concentración de inhibidor, y se determinó la CI_{50} a partir de un ajuste de estos datos a una ecuación de cuatro parámetros. La CI_{50} se definió como la concentración de un inhibidor particular que reduce la formación de producto en un 50 % en relación a una muestra de control que no contiene inhibidor. En los sistemas *in vitro*, los inhibidores de aspártico proteasas desvelados muestran actividades de inhibición a concentraciones mínimas de aproximadamente 5×10^{-5} M a aproximadamente 10^{-12} M. Los inhibidores de aspártico proteasas específicos muestran actividades de inhibición a concentraciones mínimas de aproximadamente 10^{-7} M a aproximadamente 10^{-12} M. (Wang G. T. y col. Anal. Biochem. 1993, 210, 351; Nakamura, N. y col. J. Biochem. (Tokio) 1991, 109, 741; Murakami, K. y col. Anal Biochem. 1981, 110, 232).

La acción de los inhibidores de renina *in vitro* en plasma humano también puede demostrarse experimentalmente por la disminución en los niveles de actividad renina plasmática (ARP) observados en presencia de los compuestos. Las mezclas de incubación contenían en el volumen final de 250 μ l ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico 95,5 mM, pH 7,0, EDTA 8 mM, sulfato de neomicina 0,1 mM, 1 mg/ml de azida sódica, fluoruro de fenilmetanosulfonilo 1 mM, DMSO al 2 % y un 87,3 % de plasma humano combinado de género mixto estabilizado con EDTA. Para lotes de plasma con baja ARP (menos de 1 ng/ml/h) se añadió ~2 pM de renina humana recombinante para conseguir una ARP de 3-4 ng/ml/h. La escisión del angiotensinógeno endógeno en plasma se realizó a 37 °C durante 90 min. y el producto angiotensina I se midió por radioinmunoensayo competitivo usando el kit DiaSorin ARP. Después se usaron las incubaciones no inhibidas que contenían DMSO al 2 % y controles completamente inhibidos con 2 μ M de isovaleril-Phe-Nle-Sta-Ala-Sta-OH para obtener el porcentaje de inhibición de cada concentración de inhibidores y ajustar los datos de respuesta a dosis en un modelo de cuatro parámetros a partir del cual se determinan los valores de CI_{50} , definidos como concentraciones de inhibidores a las que sucede una inhibición del 50 %.

Los estudios de actividad enzimática *in vitro* se realizaron para los compuestos 1-12 y los datos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de CI_{50} y ARP *in vitro* para inhibidores de aspártico proteasas

Comp. N°	CI_{50}	ARP
1	***	***
2	***	**
3	***	***
4	***	***
5	****	****
6	***	*

7	****	***
8	****	***
Comp. N°	CI₅₀	ARP
9	****	***
10	***	***
11	***	***
12	***	nt
* representa menos de 50 nM; ** representa menos de 20 nM; ***representa menos de 10 nM; **** representa menos de 1 nM; nt: no ensayado.		

Ejemplo 18

ESTUDIOS DE ACTIVIDAD *IN VIVO*

5 La eficacia hemodinámica cardíaca y sistémica de los inhibidores de renina puede evaluarse *in vivo* en monos *Cynomolgus* normotensos, desprovistos de sodio. Se controla la presión sanguínea arterial por telemetría en animales conscientes con libertad de movimientos.

10 Mono *Cynomolgus* (ejemplo profético): En los estudios deben usarse seis monos *Cynomolgus* vírgenes macho que pesen entre 2,5 y 3,5 kg. Al menos 4 semanas antes del experimento, los monos se anestesian con clorhidrato de ketamina (15 mg/kg, i.m.) y clorhidrato de xilazina (0,7 mg/kg, i.m.), y se les implanta en la cavidad abdominal un transmisor (Modelo n° TL11 M2-D70-PCT, Data Sciences, St. Paul, MN). Se inserta el catéter de presión en la aorta abdominal inferior mediante la arteria femoral. Los cables de bipotencial se colocan en configuración Lead II. Los animales se alojan a temperatura (19-25 °C), humedad (>40 %) y condiciones de luz (ciclo de 12 h de luz y oscuridad) constantes, se alimentan una vez al día, y se les permite acceso libre al agua. Se reduce el sodio de los animales sometiéndolos a una dieta baja en sodio (0,026 %, Expanded Primate Diet 829552 MP-VENaCl (P), Special Diet Services, Ltd., RU) 7 días antes del experimento y se administra furosemida (3 mg/kg, intramuscular i.m., Aventis Pharmaceuticals) a las -40 h y -16 h antes de la administración del compuesto de ensayo.

20 Para la dosificación oral, los inhibidores de renina se formulan en metilcelulosa al 0,5 % a niveles de dosis de 10 y 30 mg/kg (5 ml/kg) por tubos de alimentación infantil. Para suministro intravenoso, se implanta un catéter silástico en la vena cava posterior mediante la vena femoral. El catéter se fija a la bomba de suministro mediante un sistema de fijación y una junta giratoria. El compuesto de ensayo (niveles de dosis de 0,1 a 10 mg/kg, formulado al 5 % de dextrosa) se administra por infusión continua (1,67 ml/kg/h) o por inyección en embolada (3,33 ml/kg en 2 min.).

25 Se registran continuamente las presiones sanguíneas arteriales (sistólica, diastólica y media) y la temperatura corporal a 500 Hz y 50 Hz, respectivamente, usando el software Dataquest™ A.R.T. (Advanced Research Technology). El ritmo cardíaco se obtiene a partir del rastreo de la presión sanguínea fásica. Durante el periodo de registro, los monos se mantienen en una estancia diferente sin presencia humana para evitar cambios en la presión consecuentes del estrés. Todos los datos se expresan como la media \pm SEM. Los efectos de los inhibidores de renina sobre la presión sanguínea se evalúan por ANOVA, teniendo en cuenta los factores dosis y tiempo en comparación con el grupo de vehículo.

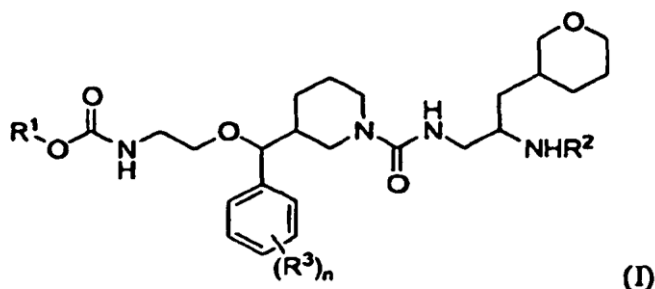
30 Ratas doble transgénicas: La eficacia de los inhibidores de renina también puede evaluarse *in vivo* en ratas doble transgénicas diseñadas para expresar renina humana y angiotensinógeno humano (Bohlender J, Fukamizu A, Lippoldt A, Nomura T, Dietz R, Menard J, Murakami K, Luft FC, Ganten D. High human renin hypertension in transgenic rats. Hypertension 1997, 29, 428-434). La actividad *in vivo* para el compuesto 7 se realizó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

35 Los experimentos se realizaron en ratas doble transgénicas (dTGR) de 6 semanas de edad. El modelo se ha descrito en detalle previamente. En resumen, la construcción de renina humana usada para generar animales transgénicos estaba compuesta por el gen completo de renina humana genómica (10 exones y 9 intrones), con 3,0 kB de la región promotora 5' y 1,2 kB de secuencias 3' adicionales. La construcción de angiotensinógeno humano estaba compuesta por el gen completo de angiotensinógeno humano (5 exones y 4 intrones), con 1,3 kB de secuencias flanqueantes 5' y 2,4 kB de secuencias flanqueantes 3'. Las ratas se adquirieron de RCC Ltd (Fullinsdorf,

- 5 Suiza). Se implantaron quirúrgicamente transmisores de radiotelemedría a las 4 semanas de edad. El sistema telemétrico proporcionaba registros de 24-h de la presión arteria sistólica, media, diastólica (SAP, MAP, DAP, respectivamente) y el ritmo cardiaco (HR). Empezando en el día 42, los animales se transfirieron a jaulas de telemetría. Se obtuvo una lectura telemétrica de 24 h. A las ratas después se les dosificó por vía oral en los siguientes 4 días consecutivos (días 43-46). Las ratas se controlaron de forma continua y se les permitió libre acceso a alimento para ratas convencional con un 0,3 % de sodio y agua potable.
- La actividad *in vivo* de la rata transgénica para el compuesto 7 se muestra en la Figura 2. Como se muestra en la Figura 2, el compuesto 7 mostró efecto significativo sobre la disminución de las presiones sanguíneas de ratas transgénicas a una dosificación de 3-10 mg/kg.
- 10 Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones específicas de la misma, los especialistas en la técnica entenderán que pueden hacerse diversos cambios en la forma y detalles sin alejarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



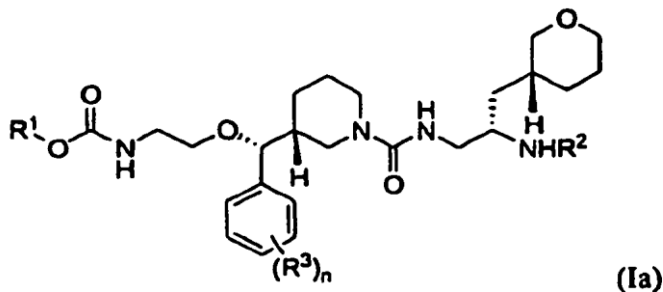
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R¹ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
 R² es H o alquilo;
 R³ es F, Cl, Br, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi o alcanosulfonilo; y
 n es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 10 R¹ es alquilo (C₁-C₃);
 R² es H o alquilo (C₁-C₃);
 R³ es F, Cl, Br, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) o alcano (C₁-C₃)sulfonilo; y
 n es 0, 1, 2 o 3.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



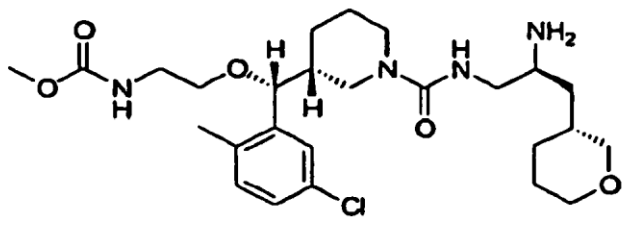
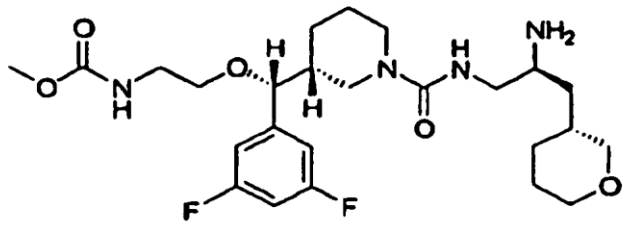
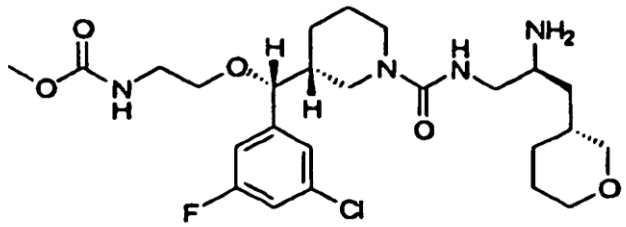
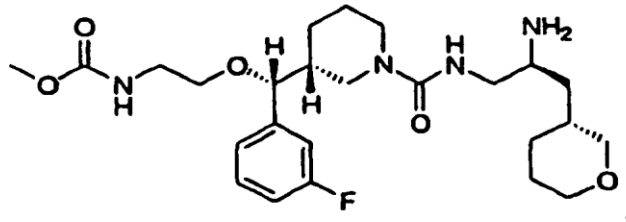
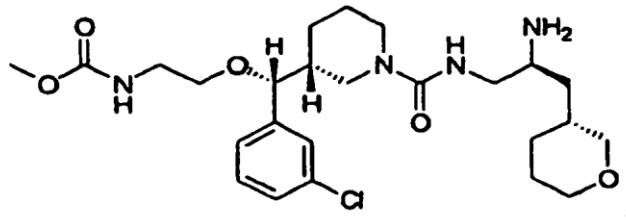
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

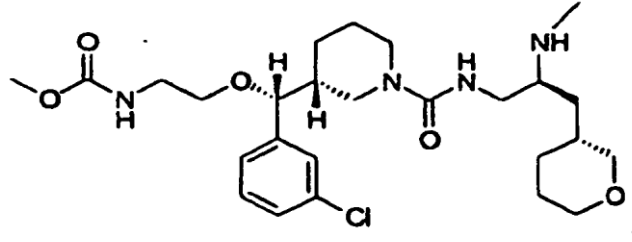
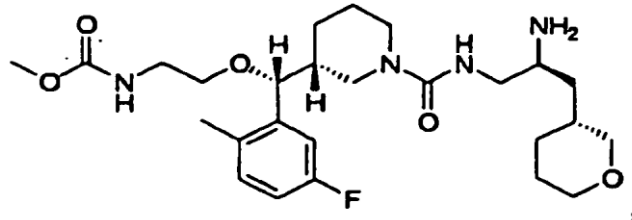
- 20 R¹ es alquilo (C₁-C₃);
 R² es H o alquilo (C₁-C₃);
 R³ es F, Cl, Br, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) o alcano (C₁-C₃)sulfonilo; y
 n es 0, 1, 2 o 3.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ es metilo y R² es H o metilo.

25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que R³ es F, Cl o metilo y n es 1 o 2.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por una fórmula estructural seleccionada entre:



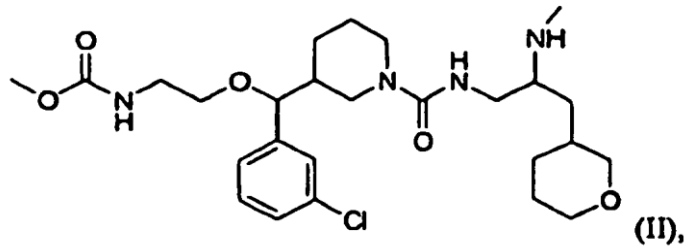


y



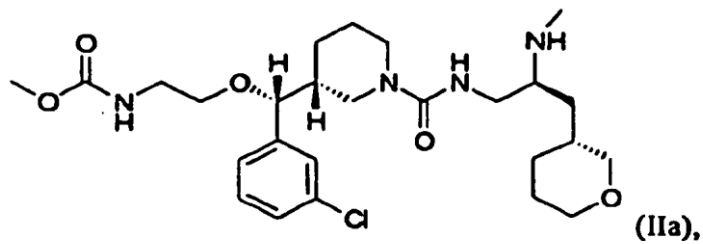
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula estructural:



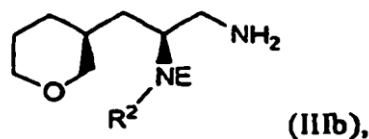
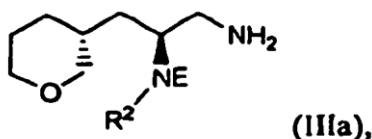
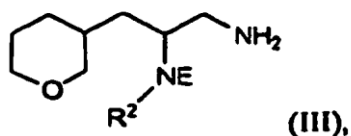
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

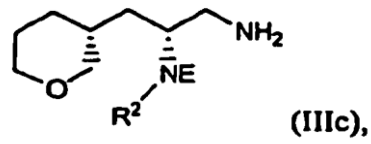
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula estructural:



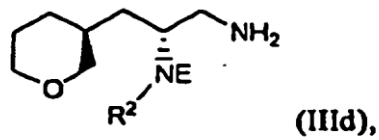
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto es al menos ópticamente puro al 90 %.

9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 5 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente un α -bloqueante, un β -bloqueante, un bloqueante de canales de calcio, un diurético, un natriurético, un salurético, un antihipertensivo de acción central, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor dual de la enzima convertidora de angiotensina y de la endopeptidasa neutra, un bloqueante del receptor de angiotensina, un antagonista dual bloqueante del receptor de angiotensina y del receptor de endotelina, un inhibidor de la aldosterona sintasa, un antagonista del receptor de aldosterona o un antagonista del receptor de endotelina.
- 10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para antagonizar una o más aspártico proteasas.
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que la aspártico proteasa es renina.
13. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento para antagonizar una o más aspártico proteasas en un sujeto que lo necesite.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para tratar un trastorno mediado por aspártico proteasas.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que dicho trastorno es hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía post-infarto, nefropatía, vasculopatía y neuropatía, una enfermedad de los vasos coronarios, hipertensión post-quirúrgica, restenosis después de angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anormal, hiperaldosteronismo, estado de ansiedad o un trastorno cognitivo.
- 20 16. El compuesto de la reivindicación 14, que comprende adicionalmente administrar uno más agentes adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en un α -bloqueante, un β -bloqueante, un bloqueante de canales de calcio, un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor dual de la enzima convertidora de angiotensina y de la endopeptidasa neutra, un bloqueante del receptor de angiotensina, un antagonista dual bloqueante del receptor de angiotensina y del receptor de endotelina, un inhibidor de la aldosterona sintasa, un antagonista del receptor de aldosterona y un antagonista del receptor de endotelina.
- 25 17. El compuesto de la reivindicación 14, en el que la aspártico proteasa es β -secretasa, plasmepsina o la proteasa del VIH.
- 30 18. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento para tratar, en un sujeto, un trastorno mediado por aspártico proteasas.
19. Un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada entre:





y



o una sal del mismo, en la que:

5 R^2 es H o alquilo; y
 E es H o Boc.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

10 (S)-1-amino-3-((*R*)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo;
 (S)-1-amino-3-((*R*)-tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo;
 1-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo; y
 1-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propan-2-il(metil)carbamato de *tert*-butilo.

21. El compuesto de la reivindicación 19, en el que E, junto con el nitrógeno que protege, es un grupo carbamato, amida o sulfonamida.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que el grupo protector amino es Boc, Cbz y Teoc.

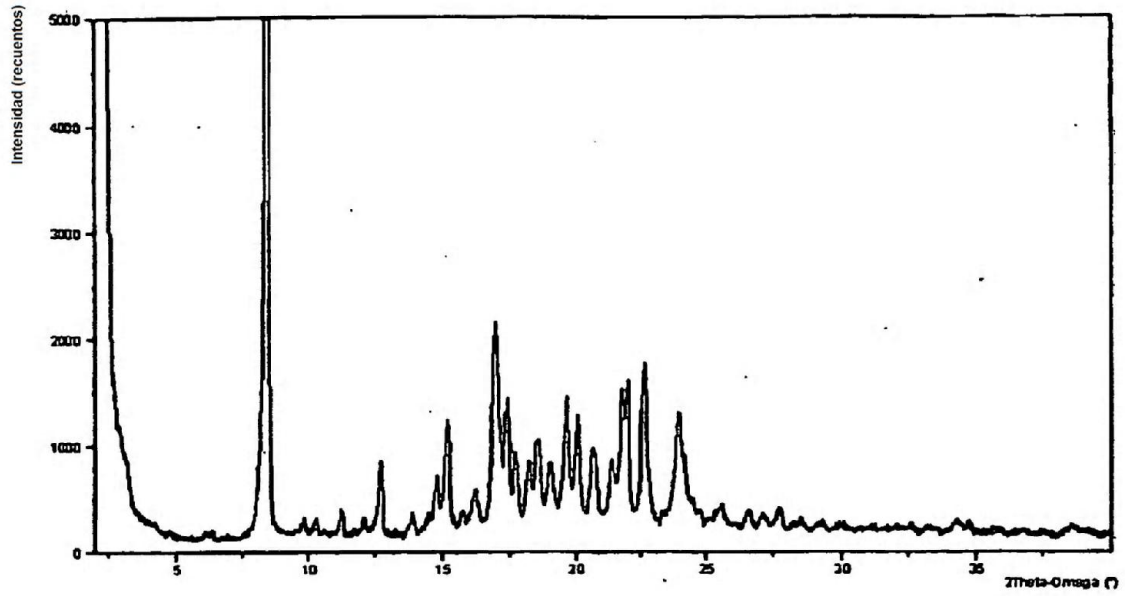


FIG. 1

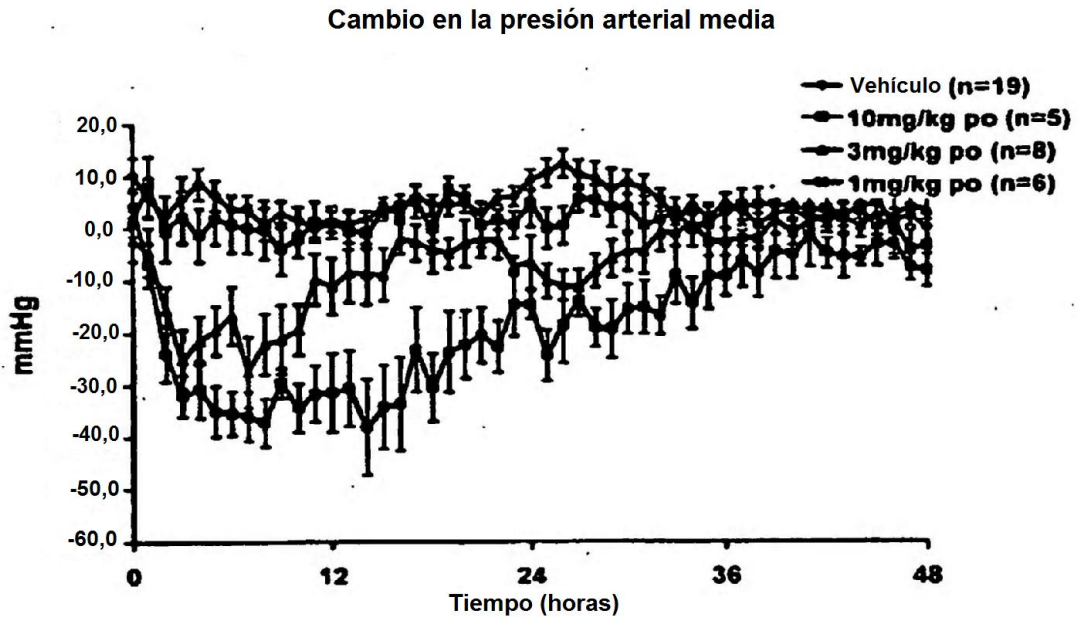


FIG. 2