

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 537**

51 Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2009 E 09739203 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2300461**

54 Título: **Inhibidores cíclicos de la 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1**

30 Prioridad:

01.05.2008 US 49650 P
25.07.2008 WO PCT/US2008/009017
25.07.2008 US 137148 P
04.02.2009 US 206785 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.09.2013

73 Titular/es:

VITAE PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
502 West Office Center Drive
Fort Washington, PA 19034, US y
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (50.0%)

72 Inventor/es:

CLAREMON, DAVID A.;
ZHUANG, LINGHANG;
LEFTHERIS, KATERINA;
TICE, COLIN M.;
XU, ZHENRONG;
YE, YUANJIE;
SINGH, SURESH B.;
CACATIAN, SALVACION;
ZHAO, WEI y
HIMMELSBACH, FRANK

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 421 537 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 cíclicos de la 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a inhibidores de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD1), a composiciones farmacéuticas de los mismos y a procedimientos de uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Los glucocorticoides, tales como cortisol (hidrocortisona), son hormonas esteroides que regulan el metabolismo, la función y la distribución de las grasas, y desempeñan una función en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Los glucocorticoides también son conocidos por tener efectos fisiológicos sobre la neurobiología del desarrollo, inflamación, tensión arterial, metabolismo y muerte celular programada. El cortisol y otros corticosteroides se unen tanto al receptor de glucocorticoides (GR) como al receptor de mineralocorticoides (MR), que son miembros de la superfamilia de los receptores de la hormona nuclear y se ha mostrado que median en la función del cortisol *in vivo*. Estos receptores modulan directamente la transcripción mediante dominios de dedo de cinc de unión a ADN y dominios de activación transcripcional.

15 Hasta hace poco, los principales determinantes de la acción de glucocorticoides se atribuyeron a tres factores principales: (1) niveles en circulación de glucocorticoides (accionados principalmente por el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA)); (2) unión de proteínas de glucocorticoides en circulación; y (3) densidad de receptores intracelulares dentro de tejidos diana. Recientemente se ha identificado un cuarto determinante de la función de glucocorticoides: metabolismo de pre-receptores específicos para tejido por enzimas activantes e inactivantes de glucocorticoides. Estas enzimas de control de pre-receptores de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD) modulan la activación de GR y MR por regulación de hormonas glucocorticoides. Hasta la fecha se han clonado y caracterizado dos isozimas distintas de 11-beta-HSD: 11β-HSD1 (también conocida como 11-beta-HSD tipo 1, 11betaHSD1, HSD11B1, HDL y HSD11L) y 11β3-HSD2. 11β-HSD1 es una oxidorreductasa bidireccional que regenera cortisol activo a partir de formas 11-ceto inactivas, mientras que 11β-HSD12 es una deshidrogenasa unidireccional que inactiva cortisol biológicamente activo convirtiéndolo en cortisona.

20 Las dos isoformas se expresan de un modo distinto específico para tejido, de acuerdo con las diferencias en sus funciones fisiológicas. 11β-HSD1 está ampliamente distribuida en tejidos de rata y humanos; la expresión de la enzima y el ARNm correspondiente se ha detectado en hígado, tejido adiposo, pulmón, testículo, hueso y epitelio ciliar humano. En tejido adiposo, concentraciones de cortisol elevadas estimulan la diferenciación de adipocitos y pueden desempeñar una función en promover la obesidad visceral. En el ojo, 11β-HSD1 puede regular la presión intraocular y puede contribuir a glaucoma; algunos datos sugieren que la inhibición de 11β-HSD1 puede producir una disminución en la presión intraocular en pacientes con hipertensión intraocular (Kotelevstev y col. (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(26): 14924-9). Aunque 11β-HSD1 cataliza tanto la 11-beta-deshidrogenación como la reacción de 11-oxorreducción inversa, 11β-HSD1 actúa predominantemente de oxidorreductasa dependiente de NADPH en células y tejidos intactos, catalizando la formación de cortisol activo de cortisona inerte (Low y col. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174). Al contrario, la expresión de 11β-HSD2 se encuentra principalmente en tejidos diana mineralocorticoides tales como riñón (corteza y médula), placenta, colon sigmoide y rectal, glándula salival y líneas celulares epiteliales colónicas. 11β-HSD12 actúa de deshidrogenasa dependiente de NAD catalizando la inactivación de cortisol a cortisona (Albiston y col. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17), y se ha mostrado que protege el MR de exceso de glucocorticoide (por ejemplo, altos niveles de cortisol activo para receptor) (Blum, y col. (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216).

25 Las mutaciones en genes tanto 11β-HSD1 como 11β-HSD2 producen patología humana. Por ejemplo, individuos con mutaciones en 11β-HSD2 son deficientes en esta actividad de inactivación de cortisol y, como resultado, presentan un síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide (también denominado 'SEAM') caracterizado por hipertensión, hipopotasemia y retención de sodio (Edwards y col. (1988) Lancet 2: 986-989; Wilson y col. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205). Similarmente, las mutaciones en 11β-HSD1 y en el gen que codifica una enzima que genera NADPH co-localizada, hexosa 6-fosfato deshidrogenasa (H6PD), pueden producir deficiencia de cortisona reductasa (CRD); estos individuos presentan exceso de andrógenos mediado por ACTH (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo), un fenotipo que se parece al síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) (Draper y col. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).

30 Notablemente, la alteración de la homeostasis en el eje HPA por tanto secreción como acción deficiente o en exceso produce síndrome de Cushing o enfermedad de Addison, respectivamente (Miller y Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig y Frohman (McGraw-Hill, Nueva York), 4ª ed.: 387-524). Pacientes con síndrome de Cushing o que reciben terapia con glucocorticoides desarrollan obesidad de grasa visceral reversible. El fenotipo de pacientes con síndrome de Cushing se parece mucho al síndrome metabólico de Reaven (también conocido como síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina), incluyendo los síntomas de obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, hipertensión, diabetes de tipo 2 e hiperlipidemia (Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44:

121-131). Aunque la función de los glucocorticoides en la obesidad humana no está completamente caracterizada, está cada vez más demostrado que la actividad de 11 β -HSD1 desempeña una función importante en obesidad y síndrome metabólico (Bujalska y col. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213); (Livingstone y col. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask y col. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay y col. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744; Wake y col. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988).

Los datos de estudios en modelos de ratón transgénico respaldan la hipótesis de que la actividad de 11 β -HSD1 de adipocitos desempeña una función decisiva en la obesidad visceral y síndrome metabólico (Alberts y col. (2002) *Diabetologia*. 45(11): 1526-32). La expresión en exceso en tejido adiposo de 11 β -HSD1 bajo el control del promotor aP2 en ratones transgénicos produjo un fenotipo sorprendentemente similar al síndrome metabólico humano (Masuzaki y col. (2001) *Science* 294: 2166-2170; Masuzaki y col. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Además, la elevada actividad de 11 β -HSD1 en estos ratones es muy similar a la observada en obesidad humana (Rask y col. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421). Además, datos de estudios con ratones deficientes en 11 β -HSD1 producidos por recombinación homóloga demuestran que la pérdida de 11 β -HSD1 conduce a un aumento en la sensibilidad a insulina y tolerancia a glucosa debido a una deficiencia específica para tejido en niveles de glucocorticoide activo (Kotelevstev y col. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton y col. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton y col. (2004) *Diabetes* 53: 931-938).

Los datos publicados soportan la hipótesis de que el aumento de la expresión de 11 β -HSD1 contribuye al aumento de la conversión local de cortisona en cortisol en tejido adiposo y de ahí que la 11 β -HSD1 desempeñe una función en la patogénesis de obesidad central y la aparición de síndrome metabólico en seres humanos (Engeli, y col., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17). Por tanto, 11 β -HSD1 es una prometedor diana farmacéutica para el tratamiento de síndrome metabólico (Masuzaki, y col., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62). Además, la inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 puede demostrar ser beneficiosa en el tratamiento de numerosos trastornos relacionados con glucocorticoides. Por ejemplo, los inhibidores de 11 β -HSD1 podrían ser eficaces para combatir la obesidad y/o aspectos del conglomerado del síndrome metabólico, que incluyen intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, hiperglucemia, hipertensión y/o hiperlipidemia (Kotelevstev y col. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton y col. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton y col. (2004) *Diabetes* 53: 931-938). Además, la inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 puede tener efectos beneficiosos sobre el páncreas, que incluye la potenciación de la liberación de insulina estimulada por glucosa (Billaudel y Sutter (1979) *Horm. Metab. Res.* 11: 555-560; Ogawa y col. (1992) *J. Clin. Invest.* 90: 497-504; Davani y col. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 34841-34844).

Además, dado que las diferencias entre individuos en la función cognitiva general se han ligado a la variabilidad en la exposición a largo plazo a glucocorticoides (Lupien y col. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73) y se ha especulado que la desregulación del eje HPA que produce exposición crónica al exceso de glucocorticoides en ciertas subregiones del cerebro contribuye a la disminución de la función cognitiva (McEwen y Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216), podría predecirse que la inhibición de 11 β -HSD1 podría reducir la exposición a glucocorticoides en el cerebro y así proteger contra efectos de glucocorticoides perjudiciales sobre la función neuronal, que incluye deterioro cognitivo, demencia y/o depresión. Notablemente se sabe que el estrés y los glucocorticoides influyen en la función cognitiva (de Quervain y col. (1998) *Nature* 394: 787-790); y se ha mostrado que 11 β -HSD1, mediante su control de la acción de glucocorticoides en el cerebro, puede tener efectos sobre la neurotoxicidad (Rajan y col. (1996) *Neuroscience* 16: 65-70; Seckl (2000) *Neuroendocrinol.* 18:49-99).

También hay pruebas de que los glucocorticoides y 11 β -HSD1 desempeñan una función en la regulación de la presión intra-ocular (PIO) (Stokes y col. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz y col. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042); si se deja sin tratar, la elevada PIO puede conducir a pérdida parcial del campo visual y eventualmente ceguera. Por tanto, la inhibición de 11 β -HSD1 en el ojo podría reducir concentraciones de glucocorticoides locales y PIO, y, por tanto, 11 β -HSD11 podría usarse posiblemente para tratar glaucoma y otros trastornos visuales.

Ratones aP2-11 β HSD1 transgénicos presentan alta tensión arterial y tienen elevada sensibilidad a sal dietética. Además, los niveles de angiotensinógeno en plasma son elevados en ratones transgénicos, ya que son angiotensina II y aldosterona; y el tratamiento de los ratones con un antagonista de angiotensina II alivia la hipertensión (Masuzaki y col. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Esto sugiere que la hipertensión puede producirse o agravarse por la actividad de 11 β -HSD1. Por tanto, los inhibidores de 11 β -HSD1 pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión y trastornos cardiovasculares relacionados con la hipertensión. También se espera que la inhibición de 11 β -HSD1 en adipocitos maduros atenúe la secreción del inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente (Halleux y col. (1999) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 4097-4105).

Los glucocorticoides pueden tener efectos adversos sobre tejidos esqueléticos; y exposición prolongada a dosis de glucocorticoides incluso moderadas puede producir osteoporosis (Cannalis (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3441-3447). Además, se ha mostrado que 11 β -HSD1 está presente en cultivos de osteoblastos primarios humanos, además de células de hueso adulto (Cooper y col. (2000) *Bone* 27: 375-381), y se ha mostrado que el inhibidor de 11 β -HSD1 carbenoxolona atenúa los efectos negativos de glucocorticoides sobre la formación de nódulos óseos

(Bellows y col. (1998) Bone 23: 119-125). Por tanto, se predice que la inhibición de 11 β -HSD1 reduce la concentración de glucocorticoides local dentro de osteoblastos y osteoclastos, produciendo así efectos beneficiosos en diversas formas de enfermedad ósea, que incluye osteoporosis.

5 Los inhibidores de 11 β -HSD1 también pueden ser útiles para inmunomodulación. Aunque se percibe que los glucocorticoides suprimen el sistema inmunitario, en realidad, hay una compleja interacción dinámica entre el eje HPA y el sistema inmunitario (Rook (1999) Baillier's Clin. Endocrinol. Metabl. 13: 576-581). Los glucocorticoides desempeñan una función en modular el equilibrio entre la respuesta inmunitaria mediada por células y humoral, con alta actividad de glucocorticoides normalmente asociada a una respuesta humoral. Por tanto, la inhibición de 11 β -HSD1 puede usarse como medio de desplazamiento de la respuesta inmunitaria hacia una respuesta mediada por células. Ciertos estados de enfermedad, tales como tuberculosis, lepra (enfermedad de Hansen) y psoriasis, desencadenan respuestas inmunitarias que están sesgadas hacia una respuesta humoral, mientras que la respuesta inmunitaria más eficaz puede ser una respuesta mediada por células. Por tanto, los inhibidores de 11 β -HSD1 pueden ser útiles para tratar tales enfermedades.

15 Se ha informado que los glucocorticoides inhiben la cicatrización, especialmente en pacientes diabéticos con úlceras (Bitar y col. (1999) J. Surg. Res. 82: 234-243; Bitar y col. (1999) Surgery 125: 594-601; Bitar (2000) Surgery 127: 687-695; Bitar (1898) Am. J. Pathos. 152 547-554). Los pacientes que presentan intolerancia a la glucosa y/o diabetes de tipo 2 frecuentemente también tienen cicatrización alterada. Se ha mostrado que los glucocorticoides aumentan el riesgo de infección y retrasan la cicatrización (Anstead (1998) Adv. Wound Care 11:277-285). Además, hay una correlación entre niveles elevados de cortisol en fluido de heridas y heridas no cicatrizantes (solicitud de patente EP n° 0 902 288). Solicitudes de patente recientes publicadas han sugerido que ciertos inhibidores de 11 β -HSD1 pueden ser útiles para promover la cicatrización (documento PCT/US2006/043.951).

20 Como se ha probado en el presente documento, existe una necesidad continua de nuevos fármacos y mejorados que inhiban 11 β -HSD1. Los compuestos novedosos de la presente invención son inhibidores de 11 β -HSD1 eficaces.

Resumen de la invención

25 La invención se refiere a la materia de las reivindicaciones adjuntas.

El anillo de oxodihidropiridilo en la Fórmula lo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alquenilo (C₂-C₆), haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquinilo (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, alcano (C₁-C₆)sulfínilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfínilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfínilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfínilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfínilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfínilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfínilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfínilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfínilo, alquil (C₁-C₆)amino, dialquil (C₁-C₆)amino, alcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, H₂NCO, H₂NSO₂, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminosulfínilo, dialquil (C₁-C₆)aminosulfínilo, heterociclicarbonilo, alquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfínilamino, alquil (C₁-C₆)sulfínilaminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, oxo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆) aminoalcoxi (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₄-C₆), alquil (C₁-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, dicicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminosulfínilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)aminosulfínilo, dicicloalquil (C₃-C₆)aminosulfínilo, cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y dicicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);

30 R² es alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo y está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, cian, nitro, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alquenilo (C₂-C₆), haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquinilo (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, alcano (C₁-C₆)sulfínilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfínilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfínilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfínilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfínilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfínilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfínilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfínilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfínilo, alquil (C₁-C₆)amino, dialquil (C₁-C₆)amino, alcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, H₂NCO, H₂NSO₂, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo,

5 alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, dialquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, heterociclicilsulfonilo, alquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, oxo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆) aminoalcoxi (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo, diciticloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminosulfonilo, diciticloalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y diciticloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);

15 R³ está seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₅)alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₃) y está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de flúor, ciano, oxo, R⁴, R⁴O-, (R⁴)₂N-, R⁴O₂C-, R⁴C(=O)O-, R⁴S, R⁴S(=O)-, R⁴S(=O)₂-, R⁴C(=O)NR⁴-, (R⁴)₂NC(=O)-, (R⁴)₂NC(=O)O-, (R⁴)₂NC(=O)NR⁴-, R⁴OC(=O)NR⁴-, (R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-, (R⁴O)₂P(=O)O-, (R⁴O)₂P(=O)NR⁴-, R⁴OS(=O)₂NR⁴-, (R⁴)₂NS(=O)₂O-, (R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-, R⁴S(=O)₂NR⁴-, R⁴S(=O)₂NHC(=O)-, R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-, R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-, R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-, R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-, R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-, (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-, (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-, (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-, R⁴C(O)NHS(=O)₂-, R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-, R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-, R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O-, R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-, (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-, (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-, (R⁴)NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-, espirocicloalquilo; heterociclilo (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halógeno u oxo), heteroarilo (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amino N-monoalquil-sustituido, amido N,N-dialquil-sustituido u oxo), arilamino (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amino N-monoalquil-sustituido y amido N,N-dialquil-sustituido) y heteroarilamino (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amino N-monoalquil-sustituido, amido N,N-dialquil-sustituido u oxo); y

30 R⁴ está seleccionado independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆).

Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende 1) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y ii) un compuesto de fórmulas lo¹ o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

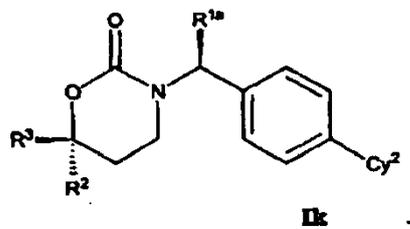
35 Una realización de la invención es el uso de un compuesto de fórmulas o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto con una enfermedad asociada a la actividad o expresión de 11β-HSD1.

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula lo¹ o Ip³, o una sal aceptable farmacéutica del mismo, para su uso en inhibir la actividad de 11β-HSD1 en un mamífero que necesita tal tratamiento.

40 Una realización de la invención es un compuesto de lo¹, o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratar un sujeto con una enfermedad asociada a la actividad o expresión de 11β-HSD1.

Descripción detallada de la invención

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula Ik:

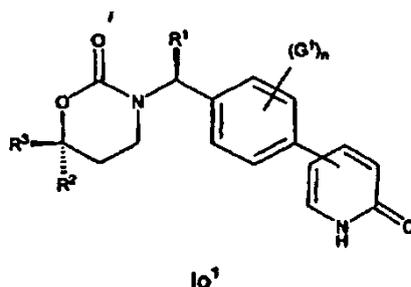


45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 R^{1a} está ausente o es metilo o etilo;
 Cy² es 2-oxo-1,2-dihidropiridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, metoxicarbonilo, amino, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, acetilaminometilo, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, metilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidin-1-sulfonilo, metilsulfonilaminometilo, tetrazolilo, metilo, trifluorometilo, acetilo, 2-hidroxietilo y 1-aminoetilo;

R² es fenilo, tienilo, piridilo o isopropilo cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, metilo, metilto o (4-morfolino)metilo; y

R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo o etoxietilo cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos independientemente seleccionados de metilo, HO-, MeO-, H₂N-, MeC(=O)NH-, MeS(=O)₂NH-, H₂NC(=O)-, MeNHC(=O)-, HO₂C-, (HO)₂P(=O)O-, H₂NS(=O)₂O-, H₂NS(=O)₂NH-, MeNHC(=O)NH-, MeNHC(=O)O-, oxo, ciano, HO₂C-, HOCH₂CH₂NH-, 4-morfolino, HOCH₂C(=O)NH-, H₂NCH₂C(=O)NH-, EtNHC(=O)NH-, MeOC(=O)NH-, MeNHC(=NC≡N)NH-, Me-, MeS-, MeSO₂-, MeSO₂N(Me)-, MeS(=O)₂NHC(=O)-, imidazotilamino-, imidazolilo, tetrazolilo, H₂NCONH-, H₂NCO₂-, HOCH₂CH₂O-, MeNH-, Me₂N- y MeCONMe.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula lo¹ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



En la Fórmula lo¹, el anillo de oxodihidropiridilo en la Fórmula lo¹ está opcionalmente sustituido (están englobados sustitución en los carbonos de anillo unidos a hidrógeno y en átomos de nitrógeno unidos a átomos de hidrógeno, es decir, un "átomo de nitrógeno de anillo sustituible") con hasta cuatro sustituyentes como se ha descrito anteriormente; valores adecuados para G¹ son flúor, cloro, bromuro, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alquenilo (C₂-C₆), haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquinilo (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, alcano (C₁-C₆)sulfinilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfinilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfinilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfinilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfinilo, halocicloalquil (C₄-C₇)sulfinilo, alcano (C₁-C₆)sulfinilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfonilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo, alquil (C₁-C₆)amino, dialquil (C₁-C₆)amino, alcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, H₂NCO, H₂NSO₂, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, dialquil (C₁-C₆)amino-sulfonilo, heterociclicsulfonilo, alquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, dicicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, dicicloalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y dicicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆); n es 0, 1, 2 ó 3; y sustituyentes adecuados para el anillo de oxodihidropiridilo y valores adecuados para R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente. Alternativamente, n es 0, 1, 2 ó 3; valores adecuados para G¹ y sustituyentes para el anillo de oxodihidropiridilo en la Fórmula lo¹ son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alquenilo (C₂-C₆), haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquinilo (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, alcano (C₁-C₆)sulfinilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfinilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfinilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfinilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfinilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfinilo, alcano (C₁-C₆)sulfonilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfonilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo, alquil (C₁-C₆)amino, dialquil (C₁-C₆)amino, alcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, H₂NCO, H₂NSO₂, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, dialquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, heterociclicsulfonilo, alquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆) aminoalcoxi (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆) y alquil (C₁-C₆)carbonilo; y valores para

- R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente. Alternativamente, n es 0, 1, 2 ó 3; valores adecuados para G^1 incluyen alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano y nitro; sustituyentes adecuados para un átomo de nitrógeno de anillo sustituible en el anillo de oxodihidropiridilo en la Fórmula lo¹ incluyen alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄; sustituyentes adecuados para un átomo de carbono de anillo en el anillo de oxodihidropiridilo en la Fórmula lo¹ incluyen flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CONH₂, alquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo y alquil (C₁-C₄)carbonilamino; y valores adecuados para R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente. Las realizaciones descritas en este párrafo excluyen los compuestos PR-221 y PR-313; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo previo, R^1 es preferible metilo o etilo.
- Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas lo¹, R^1 es preferentemente metilo o etilo; y R^3 es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.
- 15 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas lo¹, R^1 es preferentemente metilo o etilo; y R^3 es H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.
- Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas lo¹, R^1 es preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y SO₂Me; y R^3 es MeSO₂NHCH=CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.
- 20 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas lo¹, R^1 es preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y SO₂Me; y R^3 es H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.
- 25 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas lo¹, R^1 es preferentemente metilo o etilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.
- Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas lo¹, R^1 es preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.
- 30 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas lo¹, R^1 es preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente sobre el átomo de nitrógeno de anillo sustituible en el anillo de oxodihidropiridilo en las Fórmulas lo¹ es alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₂); y uno o dos átomos de carbono de anillo en el anillo de los oxodihidropiridilos en las Fórmulas lo¹ están opcionalmente sustituidos con metilo o etilo.
- 35 Otra realización de la invención (denominada en el presente documento "Primera realización alternativa") es un compuesto representado por la Fórmula estructural lo¹ en la que: n es 0 ó 1, preferentemente 0; cada G^1 es independientemente alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano o nitro; el oxodihidropiridilo está sustituido en su átomo de nitrógeno de anillo con hidroxialquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) o diciticloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆); el oxodihidropiridilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono de anillo sustituibles con un grupo independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CONH₂, alquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo y alquil (C₁-C₄)carbonilamino; R^1 es metilo o etilo; R^2 es fenilo, tienilo, piridilo o isopropilo cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, metilo, metiltio, (4-morfolino)metilo o ciclopropilo; y R^3 es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo o etoxietilo cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos independientemente seleccionados de metilo, HO-, MeO-, H₂N-, MeC(=O)NH-, MeS(=O)₂NH-, H₂NC(=O)-, MeNHC(=O)-, HO₂C-, (HO)₂P(=O)O-, H₂NS(=O)₂O-, H₂NS(=O)₂NH-, MeNHC(=O)NH-, MeNHC(=O)O-, oxo, ciano, HO₂C-, HOCH₂CH₂NH-, 4-morfolino, HOCH₂C(=O)NH-, H₂NCH₂C(=O)NH-, EtNHC(=O)NH-, MeOC(=O)NH-, MeNHC(=NC≡N)NH-, Me-, MeS-, MeSO₂-MeSO₂N(Me)-, MeS(=O)₂NHC(=O)-, imidazolilamino-, imidazolilo, tetrazolilo, H₂NCONH-, H₂NCO₂-, HOCH₂CH₂O-, MeNH-, Me₂N- y MeCONMe.
- 55 Alternativamente para la Fórmula estructural lo¹, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y SO₂Me; y R^3 es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se han descrito

anteriormente para la Primera realización alternativa.

Alternativamente para la Fórmula estructural Io^1 , R^3 es $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-propilo; y el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Primera realización alternativa.

- 5 Alternativamente para la Fórmula estructural Io^1 , R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, $CONH_2$, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y SO_2Me ; y R^3 es $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se describen en la Primera realización alternativa

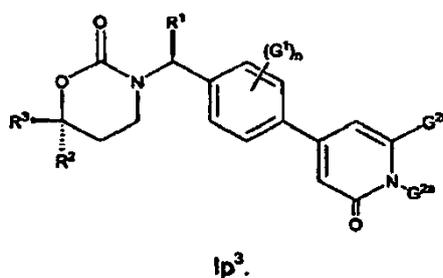
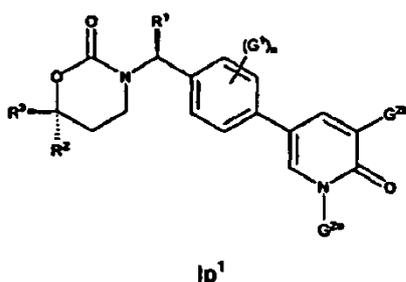
- 10 Alternativamente para la Fórmula estructural Io^1 , R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se describen en la Primera realización alternativa.

Alternativamente para la Fórmula estructural Io^1 , R^2 es fenilo o fluorofenilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se describen en la Primera realización alternativa

- 15 Alternativamente para la Fórmula estructural Io^1 , R^2 es fenilo o fluorofenilo; R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; uno o dos átomos de carbono de anillo en el anillo de los oxodihidropiridilos están opcionalmente sustituidos con flúor, metilo o etilo; y el resto de las variables son como se describen en la Primera realización alternativa.

Para la realización descrita en los siete párrafos previos, n es 0 y todos los carbonos de anillo sustituibles en el oxodihidropiridilo están preferentemente sin sustituir.

- 20 Otra realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula Ip^3 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 25 En la fórmula Ip^3 , G^1 es alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), halógeno, ciano o nitro; n es 0, 1 ó 2; G^{2a} es alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4); G^{2b} es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), cicloalquil (C_3-C_4)alquilo (C_1-C_2), haloalquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), $CONH_2$, alquil (C_1-C_4)aminocarbonilo, dialquil (C_1-C_4)aminocarbonilo o alquil (C_1-C_4)carbonilamino; y valores adecuados para R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente. Las realizaciones descritas en este párrafo excluyen los compuestos PR-221 y PR-313; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo previo, R^1 es preferentemente metilo o etilo.

- 30 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a la Fórmula Ip^3 , R^1 es preferentemente metilo o etilo; y R^3 es $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$, $H_2NC(=O)CH_2CH_2$, $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

- 35 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a la Fórmula Ip^3 , R^1 es preferentemente metilo o etilo; y R^3 es $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a la Fórmula Ip^3 , R^1 es

preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, CONH_2 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y SO_2Me ; y R^3 es $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{NC(=O)CH}_2\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2\text{CH}_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

5 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a la Fórmula Ip^3 , R^1 es preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, CONH_2 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y SO_2Me ; y R^3 es $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2\text{CH}_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

10 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a la Fórmula Ip^3 , R^1 es preferentemente metilo o etilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a la Fórmula Ip^3 , R^1 es preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

15 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a la Fórmula Ip^3 , R^1 es preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente G^{2a} está seleccionado de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$); y G^{2b} está opcionalmente seleccionado de hidrógeno, metilo o etilo.

20 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a la Fórmula Ip^3 , R^1 es preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente G^{2a} está seleccionado de haloalquilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$); y G^{2b} está opcionalmente seleccionado de hidrógeno, metilo o etilo.

25 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a la Fórmula Ip^3 , R^1 es preferentemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente G^{2a} está seleccionado de difluorometilo, etilo sustituido con de uno a tres flúor (preferentemente, 2-fluoroetilo o 2,2,2-fluoroetilo), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$); y G^{2b} está opcionalmente seleccionado de hidrógeno, metilo o etilo.

Otra realización de la invención (denominada en el presente documento "Segunda realización alternativa") es un compuesto representado por la Fórmula estructural Ip^3 , en la que: n es 0 ó 1, preferentemente 0; cada G' es independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), halógeno, ciano o nitro; G^{2a} es hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilaminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonilaminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)aminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), dialquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) aminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cianoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminocarbonilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o dialquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)aminocarbonilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$); G^{2b} es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_4$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_4$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), CONH_2 , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)aminocarbonilo, dialquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)aminocarbonilo o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonilamino; R^1 es metilo o etilo; R^2 es fenilo, tienilo, piridilo o isopropilo cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, metilo, metiltilio o (4-morfolino)metilo; y R^3 es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo o etoxietilo cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos independiente seleccionados de metilo, HO-, MeO-, $\text{H}_2\text{N-}$, MeC(=O)NH- , $\text{MeS(=O)}_2\text{NH-}$, $\text{H}_2\text{NC(=O)-}$, MeNHC(=O)- , $\text{HO}_2\text{C-}$, $(\text{HO})_2\text{P(=O)O-}$, $\text{H}_2\text{NS(=O)}_2\text{O-}$, $\text{H}_2\text{NS(=O)}_2\text{NH-}$, MeNHC(=O)NH- , MeNHC(=O)O- , oxo, ciano, $\text{HO}_2\text{C-}$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$, 4-morfolino, $\text{HOCH}_2\text{C(=O)NH-}$, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C(=O)NH-}$, EtNHC(=O)NH- , MeOC(=O)NH- , $\text{MeNHC(=NC}\equiv\text{N)NH-}$, Me-, MeS-, $\text{MeSO}_2\text{-}$, $\text{MeSO}_2\text{N(Me)-}$, $\text{MeS(=O)}_2\text{NHC(=O)-}$, imidazolilamino-, imidazolilo, tetrazolilo, $\text{H}_2\text{NCONH-}$, $\text{H}_2\text{NCO}_2\text{-}$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, MeNH-, $\text{Me}_2\text{N-}$ y MeCONMe.

45 Alternativamente para la Fórmula estructural Ip^3 , R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, CONH_2 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y SO_2Me ; y R^3 es $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{NC(=O)CH}_2\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2\text{CH}_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Segunda realización alternativa.

50 Alternativamente para la Fórmula estructural Ip^3 , R^3 es $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2\text{CH}_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Segunda realización alternativa.

Alternativamente para la Fórmula estructural Ip^3 , R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, CONH_2 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y SO_2Me ; y R^3 es $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2\text{CH}_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se describen en la Segunda realización alternativa.

55 Alternativamente para la Fórmula estructural Ip^3 , R^3 es 2-hidroxi-2-methylpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo y el resto de las variables son como se describen en la Segunda realización alternativa.

Alternativamente para la Fórmula estructural Ip³, R² es fenilo o fluorofenilo; y R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se describen en la Segunda realización alternativa.

5 Alternativamente para la Fórmula estructural Ip³, R² es fenilo o fluorofenilo; R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; uno o dos átomos de carbono de anillo sustituibles en el anillo de los oxodihidropiridilos están opcionalmente sustituidos con flúor, metilo o etilo; y el resto de las variables son como se describen en la Segunda realización alternativa.

Para la realización descrita en los siete párrafos previos, n es 0 y G^{2b} es preferentemente -H.

Definiciones

10 El término "alquilo" significa un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

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

15 El término "arilo" significa un radical aromático que es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftaleno. Un grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes. Sustituyentes a modo de ejemplo incluyen alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amino N-monoalquil-sustituido y amido N,N-dialquil-sustituido.

20 El término "heteroarilo" significa un radical heteroaromático de 5 y 6 miembros que puede condensarse opcionalmente con un anillo saturado o insaturado que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S e incluye, por ejemplo, un radical heteroaromático que es 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furanilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-,3-, o 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo, 3- o 4-piridazinilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-bencimidazol-6-ilo, 1H-bencimidazol-5-ilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalino, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 3-, 4- o 5-imidazolilo. Un heteroarilo está opcionalmente sustituido. Sustituyentes a modo de ejemplo incluyen alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amino N-monoalquil-sustituido y amido N,N-dialquil-sustituido, o con oxo para formar un N-óxido.

30 El término "heterociclilo" significa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6- y 7 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Heterociclilos a modo de ejemplo incluyen pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 1-metilpirrolidin-2-ona, piperidina, piperidin-2-ona, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperazina, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina, 1,2-dihidro-2-oxopiridina, 1,4-dihidro-4-oxopiridina, piperazin-2-ona, 3,4,5,6-tetrahidro-4-oxopirimidina, 3,4-dihidro-4-oxopirimidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, isoxazolidina, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, oxazolidin-2-ona, imidazolidin-2-ona, imidazolidin-2,4-diona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, morfolina, N-metilmorfolina, morfolin-3-ona, 1,3-oxazinan-2-ona, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tetrahidro-1,2,5-tiaoxazol, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de hexahidro-1,2,6-tiadiazina, 1,1-dióxido de tetrahidro-1,2,5-tiadiazol, 1,1-dióxido de isotiazolidina, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo. Un heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes. Sustituyentes a modo de ejemplo incluyen alquilo, haloalquilo, halógeno y oxo.

40 El término "espirocicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo que comparte un carbono de anillo con otro grupo alquilo o cicloalquilo.

45 Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse indistintamente y significan un mamífero que necesita tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano que necesita el tratamiento.

50 Cuando un compuesto desvelado o su sal farmacéuticamente aceptable se nombra o se representa por la estructura debe entenderse que también están incluidos solvatos o hidratos del compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables. "Solvatos" se refieren a formas cristalinas en las que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Solvato puede incluir agua o disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc. Solvatos, en los que el agua es la molécula de disolvente incorporada en la red cristalina, normalmente se denominan "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, además de composiciones que contienen cantidades variables de agua. Algunos de los compuestos desvelados en la ejemplificación pueden estar en la forma anhidra.

55 El término "compuesto" también incluye marcar en una o más posiciones con deuterio. "Marcado con deuterio en una posición" significa que la cantidad de deuterio en la posición es mayor que la cantidad que está presente en la

abundancia natural. En ciertos casos, el deuterio en cada posición en un "compuesto" está en abundancia natural.

Algunos de los compuestos desvelados pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian solo en su disposición espacial.

5 Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, lo más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa de centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diaestereómeros son estereoisómeros que están relacionados como imágenes especulares, lo más comúnmente debido a que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. El símbolo "*" en una fórmula estructural representa la presencia de un centro de carbono quiral. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Por tanto, "R*" y "S*" indican las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, en el que tales mezclas no presentan actividad óptica; es decir, no giran el plano de la luz polarizada.

15 "Isómero geométrico" significa isómeros que se diferencian en la orientación de átomos de sustituyente en relación con el doble enlace carbono-carbono, con un anillo cicloalquilo, o con un sistema bicíclico unido por puentes. Átomos (distintos de H) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono puede estar en una configuración E (los sustituyentes están en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono) o Z (los sustituyentes están orientados sobre el mismo lado).

"R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "cis" y "trans" indican configuraciones con respecto a la molécula central.

20 Los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales por tanto síntesis específica para isómeros como resolverse a partir de una mezcla isomérica. Técnicas de resolución convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formando la sal de ácido de cada isómero de un par isomérico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un ácido ópticamente puro, amina o alcohol (seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o resolviendo una mezcla isomérica de tanto un material de partida como un producto final usando diversos procedimientos cromatográficos muy conocidos.

30 Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o representa por la estructura, el estereoisómero nombrado o representado tiene al menos el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o el 99,9 % en peso de pureza con respecto a los otros estereoisómeros. Cuando un enantiómero se nombra o representa por la estructura, el enantiómero representado o nombrado es al menos el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o el 99,9 % en peso ópticamente puro. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación del peso del enantiómero con respecto al peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

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

40 Cuando un compuesto desvelado se nombra o representa por la estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, debe entenderse que el nombre o estructura engloba un diaestereómero libre de otros diaestereómeros, un par de diaestereómeros libre de otros pares diaestereoméricos, mezclas de diaestereómeros, mezclas de pares diaestereoméricos, mezclas de diaestereómeros en las que un diaestereómero está enriquecido con respecto al (a los otros) diaestereómero(s) y mezclas de pares diaestereoméricos en las que un par diaestereomérico está enriquecido con respecto al (a los otros) par(es) diaestereomérico(s).

45 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicinas, las sales de los compuestos de la invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Formas de sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

50 Sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, n-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

55 Sales de ácido/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, las sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, calcio edetato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, hidrogenosulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

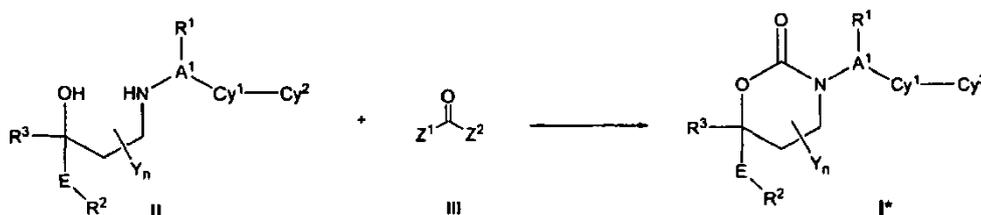
Abreviatura	Significado
% de A	porcentaje de área
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CbzCl	cloroformiato de bencilo
c-Pr	ciclopropilo
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCU	N,N'-diciclohexilurea
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	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-dinitrofenilhidracina
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DPTBS	difenil-t-butilsililo
rd	relación de diaestereómeros
EDC·HCl, EDCI	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
equiv	equivalentes
EtOAc	acetato de etilo
Fmoc	1-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]oxi]-
Fmoc-OSu	1-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]oxi]-2,5-pirrolidindiona
h	hora(s)
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 de potasio
LAH o LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
CL-EM	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas
LHMDS	hexametildisilazano de litio
m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
min	minuto
EM	espectro de masas
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaN ₃	azida de sodio
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidinona

Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
EP	éter de petróleo
cuant	rendimiento cuantitativo
ta	temperatura ambiente
sat	saturado
SOCl ₂	cloruro de tionilo
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPA	ensayo de proximidad de centelleo
SPE	extracción en fase sólida
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	t-butildimetilsililo
TBDPS	t-butildifenilsililo
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TBDPSCI	cloruro de t-butildifenilsililo
TEA	trietilamina o Et ₃ N
TEMPO	radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
Teoc	1-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]-
Teoc-OSu	1-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]pirrolidin-2,5-diona
T _{ext}	temperatura externa
T _{int}	temperatura interna
TFA	ácido trifluoroacético
CCF	cromatografía en capa fina
TMS	trimetilsililo
TMSCI	clorotrimetilsilano o cloruro de trimetilsililo
t _R	tiempo de retención
TsOH	ácido p-toluenosulfónico

Descripción general de procedimientos de síntesis

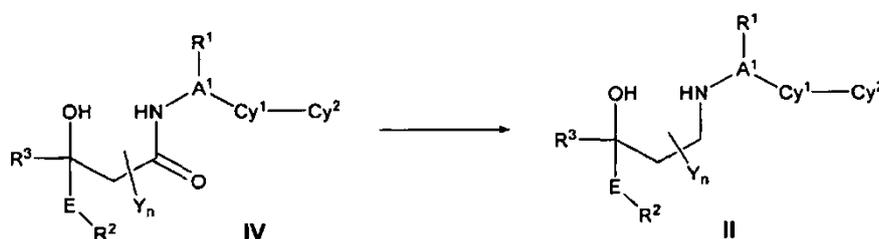
Los compuestos de Fórmula I* pueden prepararse por varios procedimientos. En la siguiente discusión, A¹, Cy¹, E, R¹, R², R³, Y y n tienen los significados indicados anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Cy² es un grupo 2-oxo-1,2-dihidropiridilo opcionalmente sustituido. En casos en los que los productos intermedios sintéticos y productos finales de Fórmula I* descrita más adelante contengan grupos funcionales posiblemente reactivos, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido carboxílico, que puedan interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso emplear formas protegidas del producto intermedio. Procedimientos para la selección, introducción y posterior eliminación de grupos protectores son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. (T.W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., Nueva York 1999). Tales manipulaciones de grupos protectores se asumen en la siguiente discusión y no se describen explícitamente. Generalmente, los reactivos en los esquemas de reacción se usan en cantidades equimolares; sin embargo, en ciertos casos puede desearse usar un exceso de un reactivo para completar una reacción. Esto es especialmente el caso cuando el reactivo en exceso pueda eliminarse fácilmente mediante evaporación o extracción. Bases empleadas para neutralizar HCl en mezclas de reacción se usan generalmente en exceso de ligero a sustancial (1,05 - 5 equivalentes).

En un primer procedimiento, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de aminoalcohol de Fórmula II con un reactivo de Fórmula III en la que Z¹ y Z² son grupos salientes tales como cloruro, 1-imidazolilo u óxido de arilo en un disolvente inerte tal como THF, CH₂Cl₂, tolueno o MeCN, normalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina o NaHCO₃ respectivamente, a -10 °C a 120 °C:

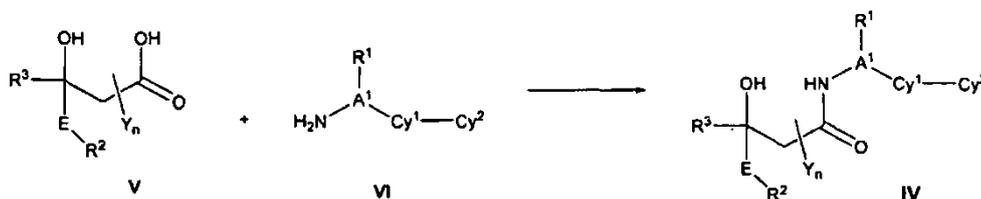


- 5 Ciertos casos de reactivo III son especialmente convenientes debido a que están comercialmente disponibles. Por ejemplo, si Z^1 y Z^2 son ambos cloruro, III es fosgeno. Si Z^1 y Z^2 son ambos 1-imidazolilo, III es carbonildiimidazol. Si Z^1 es cloruro y Z^2 es p-nitrofenóxido, III es clorofornato de p-nitrofenilo. Si Z^1 y Z^2 son ambos OCCl_3 , III es trifosgeno y tan solo puede usarse un tercio de equivalente molar.

Los productos intermedios de aminoalcohol de Fórmula II pueden prepararse mediante reducción de amidas de Fórmula IV usando un reactivo de hidruro tal como solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ o LiAlH_4 en un disolvente inerte etéreo tal como THF o DME a 20°C a 100°C durante entre 1 h y 48 h:



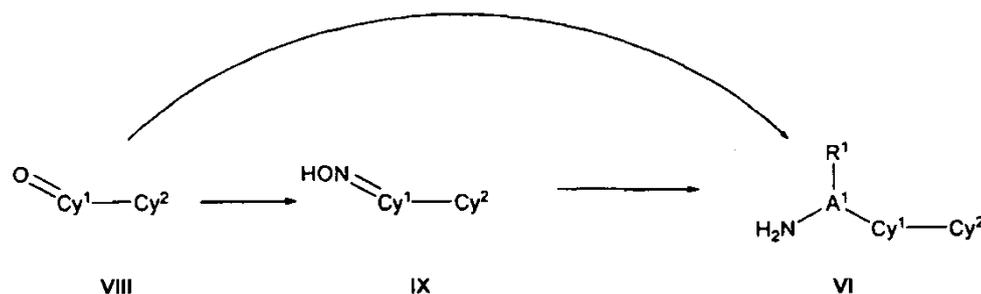
- 10 Productos intermedios de Fórmula IV pueden prepararse acoplando un β -hidroxiácido de Fórmula V con una amina de Fórmula VI usando reactivos de acoplamiento peptídicos convencionales tales como EDC en presencia de HOBT y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente inerte tal como CH_2Cl_2 a $0 - 30^\circ\text{C}$ durante entre 1 h y 24 h:



- 15 Productos intermedios de amina de Fórmula VI en la que $A^1 = \text{CH}_2$ y R^1 está ausente pueden prepararse mediante reducción de amidas de Fórmula VII usando un reactivo de hidruro tal como solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ o LiAlH_4 en un disolvente inerte etéreo tal como THF o DME a 20°C a 100°C durante entre 1 h y 48 h:



- 20 Productos intermedios de amina de Fórmula VI en la que A^1 es un enlace, R^1 está ausente y Cy^1 no es un anillo aromático o heteroaromático pueden prepararse a partir de cetonas de Fórmula VIII mediante oximas de Fórmula IX o por aminación reductora de una cetona de Fórmula VIII con amoniaco:



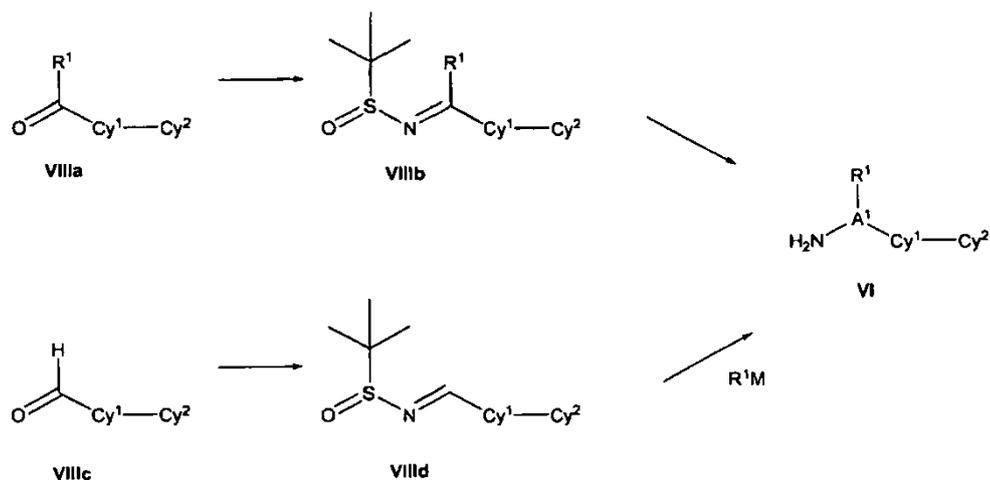
Procedimientos para la conversión de cetonas en oximas se describen en Smith, M. B. y March, J. "March's

Advanced Organic Chemistry” pág. 1194-1195, 5ª edición, Wiley, Nueva York, NY, 2001. Procedimientos para la reducción de oximas en aminas primarias se describen en Smith, M. B. y March, J. “March's Advanced Organic Chemistry” pág. 1555, 5ª edición, Wiley, Nueva York, NY, 2001. Procedimientos para la aminación reductora de cetonas se describen en Baxter, E. W. y Reitz, A. B. “Organic Reactions” volumen 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002.

5

Similarmente, productos intermedios de amina de Fórmula VI en la que A^1 es CH y R^1 es metilo o etilo pueden prepararse mediante reducción de t-butilsulfiniliminas de Fórmula VIIIb que pueden prepararse a partir de cetonas de Fórmula VIIIa y t-butilsulfonamida, o mediante la adición de reactivos organometálicos de fórmula R^1M en la que R^1 es Me o Et y M es Li, MgCl, MgBr o MgI, a t-butilsulfiniliminas de Fórmula VIIIc que pueden prepararse a partir de aldehídos de Fórmula VIIIc.

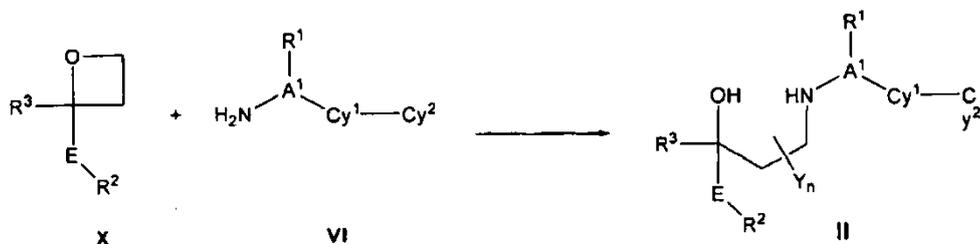
10



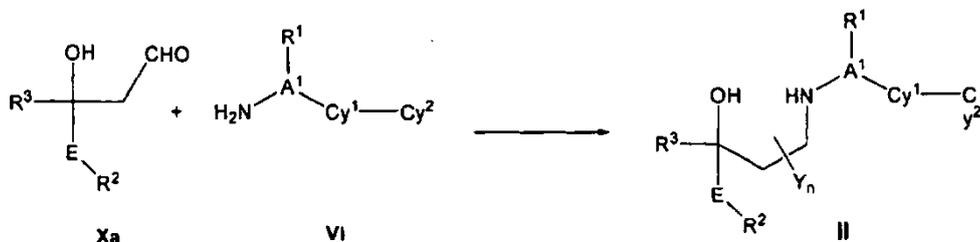
La alta estereoselectividad se alcanza frecuentemente en tales reacciones usando t-butilsulfiniliminas quirales.

Productos intermedios de Fórmula II en la que $n = 0$ pueden prepararse haciendo reaccionar oxetanos de Fórmula X con aminas de Fórmula VI como se describen en Smith, M. B. y March, J. “March's Advanced Organic Chemistry” pág 505, 5ª edición, Wiley, Nueva York, NY, 2001:

15



Productos intermedios de Fórmula II también pueden prepararse por aminación reductora de β -hidroxialdehídos de Fórmula Xa con aminas de Fórmula VI. Procedimientos para la aminación reductora de aldehídos se describen en Baxter, E. W. y Reitz, A. B. “Organic Reactions” volumen 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002.

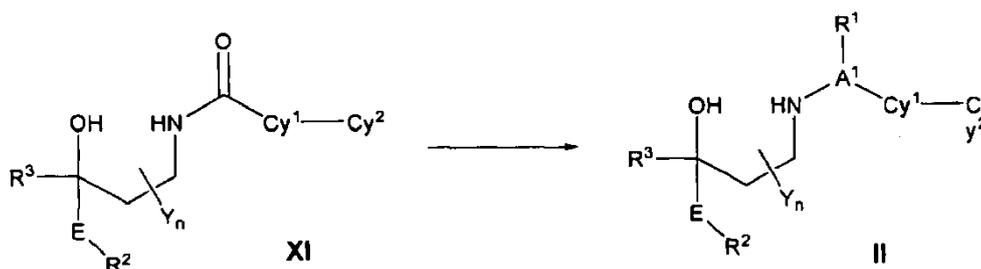


20

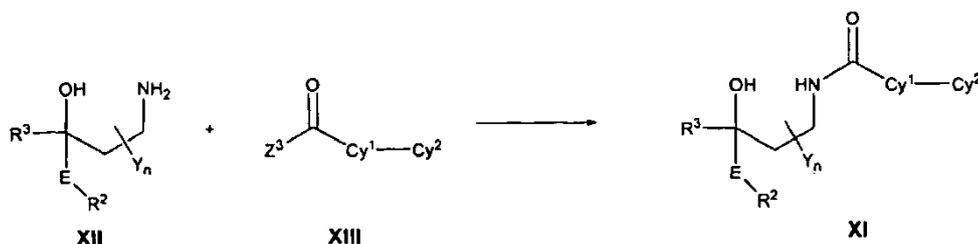
Aldehídos de Fórmula Xa pueden prepararse a partir de alcoholes homoalílicos de Fórmula XXI mediante tratamiento con OsO_4 y $NaIO_4$.

Productos intermedios de Fórmula II en la que $A^1 = CH_2$ y R^1 está ausente pueden prepararse mediante reducción de productos intermedios de amida de Fórmula XI usando un reactivo de hidruro tal como solución de $BH_3 \cdot THF$, $BH_3 \cdot Me_2S$ o $LiAlH_4$ en un disolvente inerte etéreo tal como THF o DME a 20 °C a 100 °C durante entre 1 h y 48 h:

25

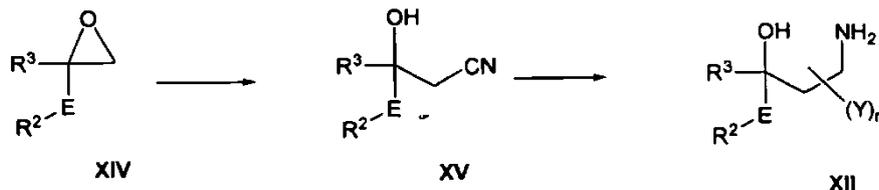


Productos intermedios de amida de Fórmula XI pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de aminoalcohol de Fórmula XII con ácido carboxílico activado de Fórmula XIII en la que Z^3 = cloruro o un éster activado tal como un éster de N-hidroxisuccinimida:



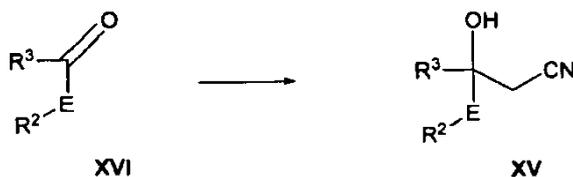
5

Productos intermedios de aminoalcohol de Fórmula XII en la que $n = 0$ pueden prepararse haciendo reaccionar un epóxido de Fórmula XIV con ión cianuro seguido de reducción del hidroxinitrilo resultante de Fórmula XV con gas hidrógeno en presencia de un catalizador o con una fuente de hidruro tal como $LiAlH_4$:

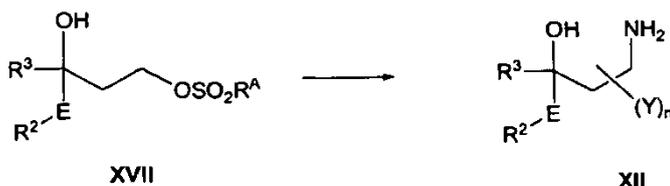


10 A su vez, compuestos de epóxido de Fórmula XIV, pueden prepararse de varias formas que incluyen, como se describe en Aube, J. "Epoxidation and Related Processes" Capítulo 3.2 en el volumen 1 de "Comprehensive Organic Synthesis" editado por B. M. Trost, I. Fleming y Stuart L. Schreiber, Pergamon Press, Nueva York, 1992.

15 Productos intermedios de hidroxinitrilo de Fórmula XV pueden prepararse por tratamiento de cetonas de Fórmula XVI con anión acetonitrilo, formado por tratamiento de acetonitrilo con $n-BuLi$ o LDA , en un disolvente anhidro inerte tal como THF a baja temperatura:

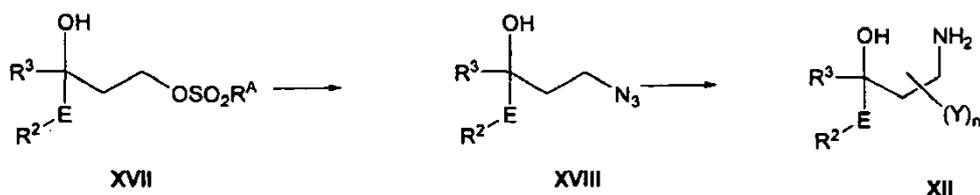


Productos intermedios de aminoalcohol de Fórmula XII en la que n es 0 pueden prepararse por tratamiento de productos intermedios de sulfonato de Fórmula XVII en la que R^A es, por ejemplo, metilo, trifluorometilo o p-metilfenilo, con amoniaco:

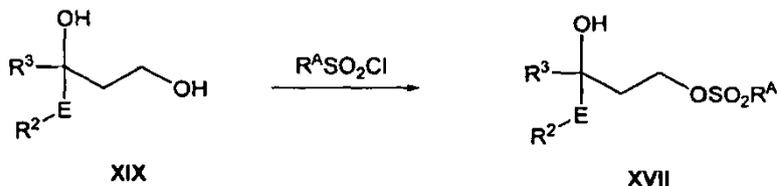


20

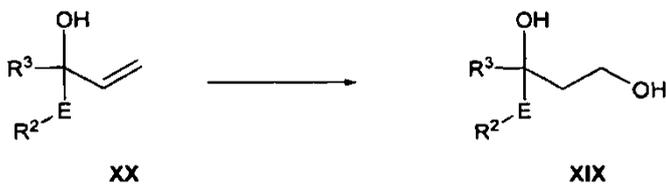
Productos intermedios de amino-alcohol de Fórmula XII pueden prepararse por tratamiento de productos intermedios de sulfonato de Fórmula XVII con azida de sodio dando un producto intermedio de azida de Fórmula XVIII, seguido de hidrogenación catalítica o de reducción de Staudinger con PPh_3 en THF húmedo:



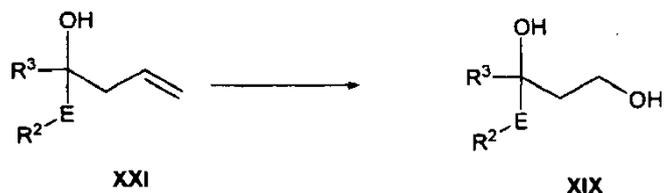
Productos intermedios de sulfonato de Fórmula XVII pueden prepararse a partir de productos intermedios de diol de Fórmula XIX con un cloruro de sulfonilo $\text{R}^A\text{SO}_2\text{Cl}$:



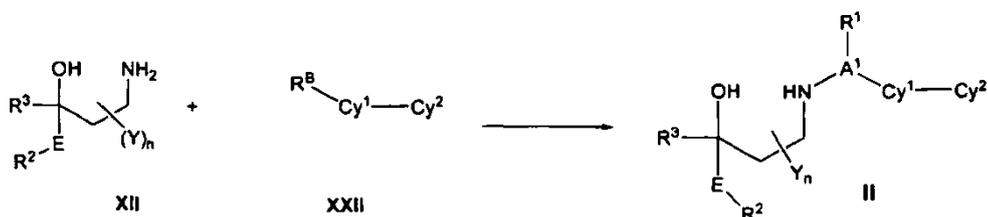
5 Productos intermedios de diol de Fórmula XIX pueden prepararse por hidrobioración de alcoholes alílicos de Fórmula XX:



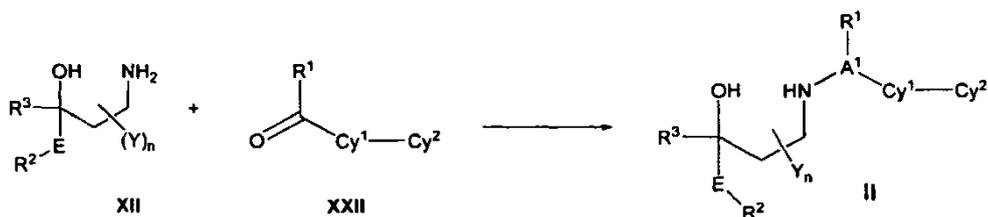
Productos intermedios de diol de Fórmula XIX pueden prepararse por ozonólisis y reducción de alcoholes homoalílicos de Fórmula XXI:



10 Productos intermedios de aminoalcohol de Fórmula II en la que A^1 es un enlace, R^1 está ausente y Cy^1 es un grupo heteroarilo o un grupo arilo que lleva al menos un grupo fuertemente aceptor de electrones tal como CF_3 pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de aminoalcohol de Fórmula XII con un compuesto de Fórmula XXII en la que Cy^1 es un grupo heteroarilo o un grupo arilo que lleva al menos un grupo fuertemente aceptor de electrones tal como CF_3 y R^B es un grupo saliente tal como flúor, cloro, bromo o yodo:



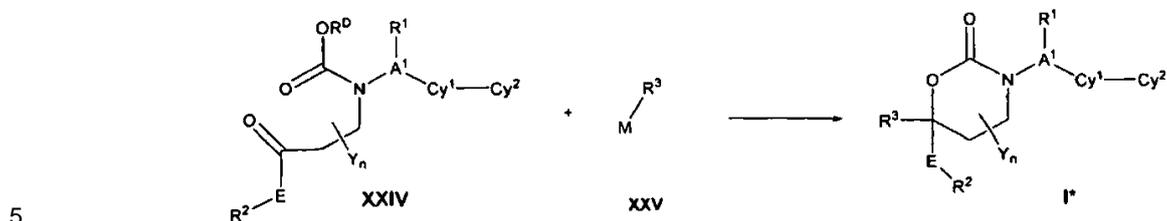
Productos intermedios de aminoalcohol de Fórmula II en la que A^1 es alqueno (C_1) pueden prepararse haciendo reaccionar un aminoalcohol de Fórmula XII con un aldehído o metilcetona de Fórmula XXII en presencia de un agente reductor tal como NaCNBH_3 o $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$:



20 Procedimientos para la aminación reductora de aldehídos y cetonas se describen en Baxter, E. W. y Reitz, A. B.

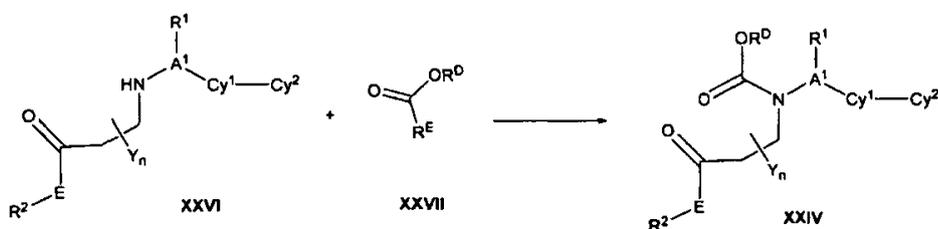
“Organic Reactions” volumen 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002.

En un segundo procedimiento, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse haciendo reaccionar un cetocarbamato de Fórmula XXIV en la que R^D es grupo alquilo o arilalquilo tal como metilo, t-butilo o bencilo, con un reactivo organometálico de Fórmula XXV en la que M incluye, pero no se limita a, MgCl, MgBr, Mgl o Li:

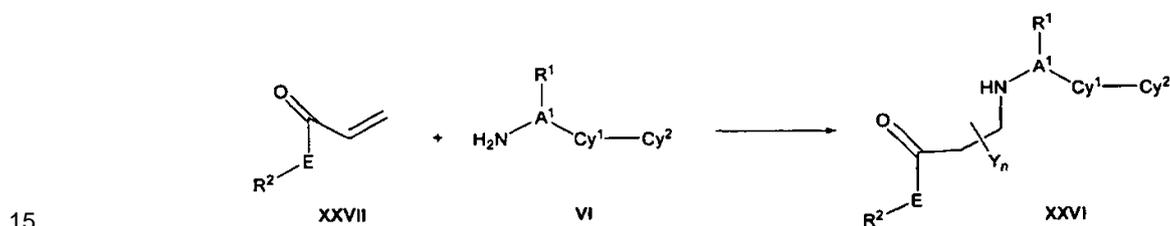


En ejemplos específicos, el reactivo organometálico XXV es bromuro de alilmagnesio, bromuro de alilcinc (II), cloruro de (2-metilalil)magnesio o bromuro de (2-metoxi-2-oxoetil)cinc (II). En ciertos casos, si M es MgCl, MgBr o Mgl, es ventajoso añadir CeCl₃ a la mezcla de reacción.

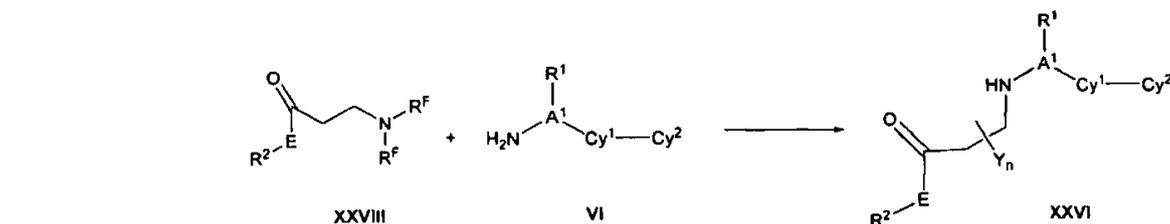
10 Cetocarbamatos de Fórmula XXIV pueden prepararse haciendo reaccionar aminocetonas de Fórmula XXVI con productos intermedios de Fórmula XXVII en la que R^E es un grupo saliente tal como cloruro, succiniloxi, imidazolilo o t-butoxicarboxicarbonilo:



Aminocetonas de Fórmula XXVI en la que n = 0 pueden prepararse haciendo reaccionar cetonas α,β-insaturadas de Fórmula XXVIII con aminas de Fórmula VI:

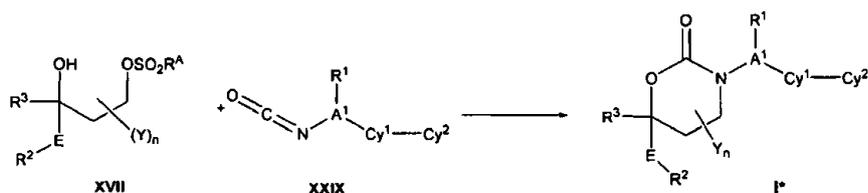


Aminocetonas de Fórmula XXVI en la que n = 0 pueden prepararse haciendo reaccionar β-dialquilaminocetonas de Fórmula XXVIII en la que R^F es alquilo inferior, especialmente metilo, con aminas de Fórmula VI:



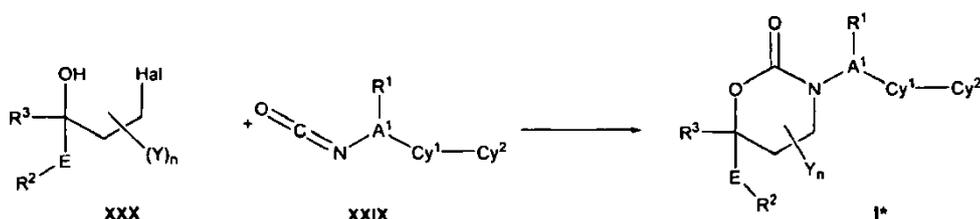
A su vez, β-dialquilaminocetonas de Fórmula XXVIII se derivan de cetonas α,β-insaturadas de Fórmula XXVII con dialquilaminas de fórmula R^FNHR^F.

En un tercer procedimiento, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XVII con un isocianato de Fórmula XXIX en presencia de una base:

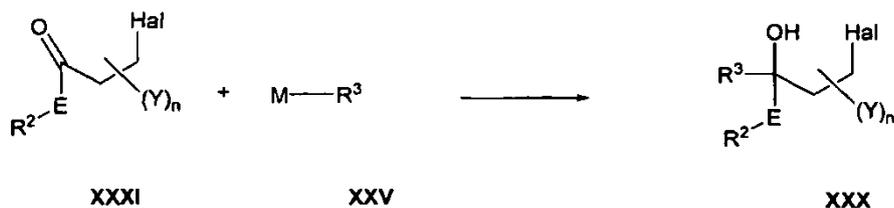


- 5 Isocianatos de Fórmula XXIX pueden prepararse a partir de aminas de Fórmula VI mediante tratamiento con fosgeno, difosgeno o trifosgeno. Este tercer procedimiento se describe en mayor detalle en la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 61/137.013 presentada el 25 de julio de 2008 titulada SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE 11β-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO 1 (expediente de agente n° 4370.1001-000), incorporándose las enseñanzas completas en el presente documento por referencia.

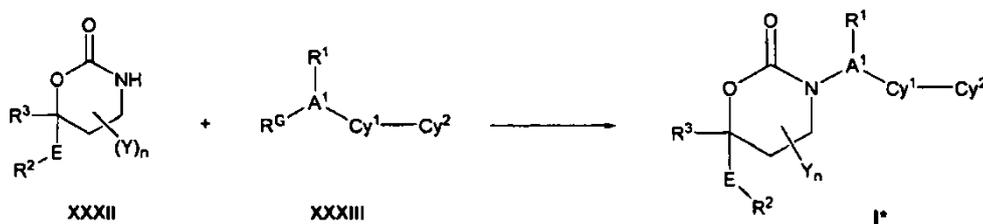
En un cuarto procedimiento, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de halógeno de fórmula en la que Hal es cloro o bromo, con un isocyanato de Fórmula XXIX en presencia de una base:



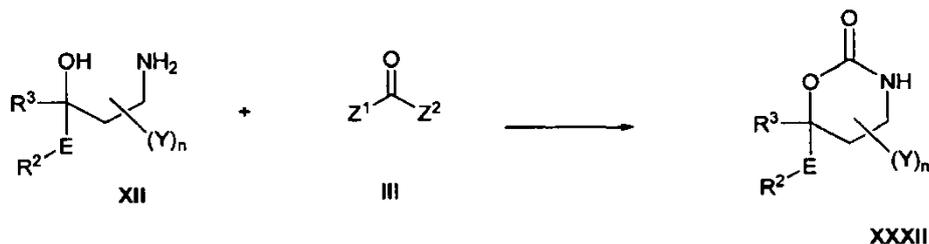
- 10 Compuestos de halógeno de Fórmula XXX pueden prepararse haciendo reaccionar β-halocetonas de Fórmula XXXI con reactivos organometálicos de Fórmula XXV en la que M es un radical que contiene metal que incluye MgCl, MgBr, Mgl o Li. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de tricloruro de cerio anhidro:



- 15 En un quinto procedimiento, un compuesto de Fórmula I* en la que A¹ es CH₂ o CH₂CH₂ y R¹ está ausente puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXXII con un compuesto de Fórmula XXXIII en la que A¹ es CH₂ o CH₂CH₂ y R^G es un grupo saliente tal como Br, I, OSO₂Me, OSO₂CF₃ o OSO₂Ph, en presencia de una base tal como NaH o K₂CO₃:

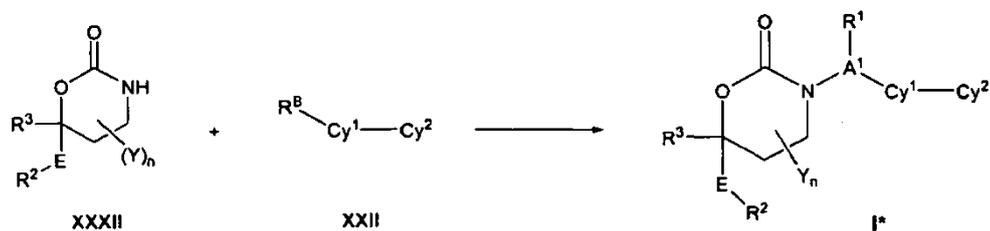


- 20 Compuestos de Fórmula XXXII pueden prepararse por tratamiento de compuestos de Fórmula XII con diversos reactivos de Fórmula III en la que Z¹ y Z² son grupos salientes tales como cloruro, 1-imidazolilo o arilóxido en un disolvente inerte tal como THF, CH₂Cl₂, tolueno o MeCN, normalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina o NaHCO₃ respectivamente, a -10 °C a 120 °C:

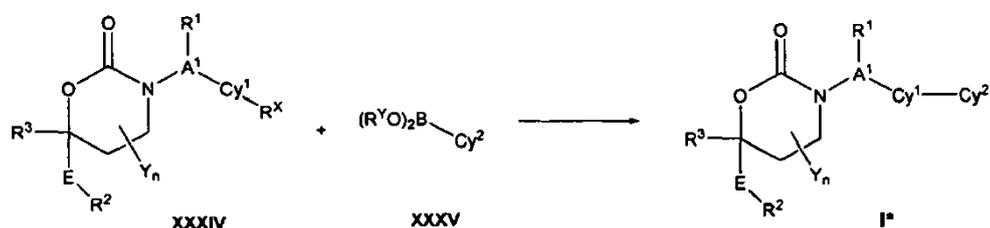


En un sexto procedimiento, un compuesto de Fórmula I* en la que A¹ es un enlace y R¹ está ausente pueden

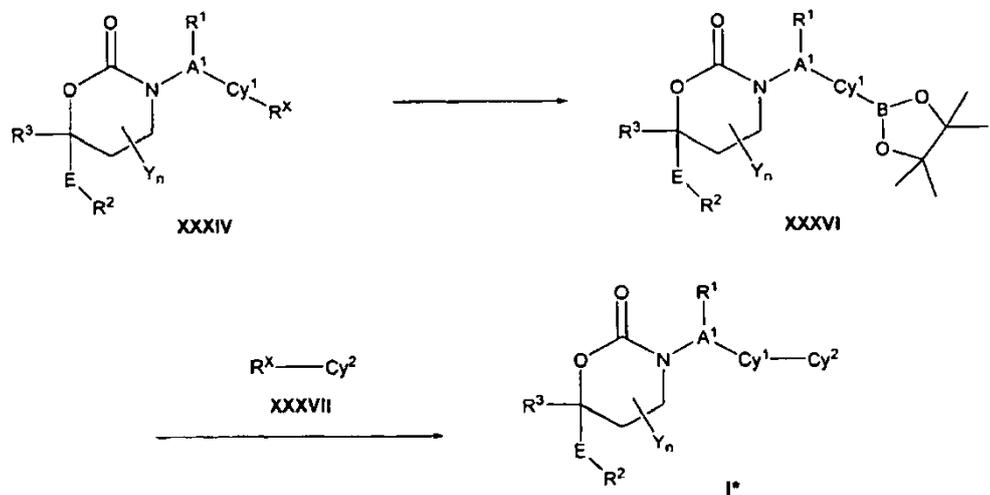
prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXXII con un compuesto de Fórmula XXII en la que R^B es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo o OSO₂CF₃, en presencia de una base tal como K₂CO₃ y un catalizador de cobre o de paladio en un disolvente inerte tal como dioxano, DMF o NMP a temperatura elevada:



- 5 En un séptimo procedimiento, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse por acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula XXXIV en la que Cy¹ es arilo o heteroarilo y R^X es bromo, yodo, o trifluorometanosulfonyloxi con un ácido borónico (R^Y es hidrógeno) o un éster de boronato de Fórmula XXXV (R^Y es alquilo (C₁-C₆) y los dos grupos R^Y tomados conjuntamente forman un grupo alquileo (C₁-C₁₂)).



- 10 En un octavo procedimiento, un compuesto de Fórmula XXXIV en la que Cy¹ es arilo o heteroarilo y R^X es bromo, yodo o trifluorometanosulfonyloxi puede hacerse reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio para dar un éster de boronato de Fórmula XXXVI que puede hacerse reaccionar adicionalmente con un compuesto heterocíclico de Fórmula XXXVII en la que R^X es bromo, yodo o trifluorometanosulfonyloxi, de nuevo en presencia de un catalizador de paladio, para dar un compuesto de Fórmula I*.

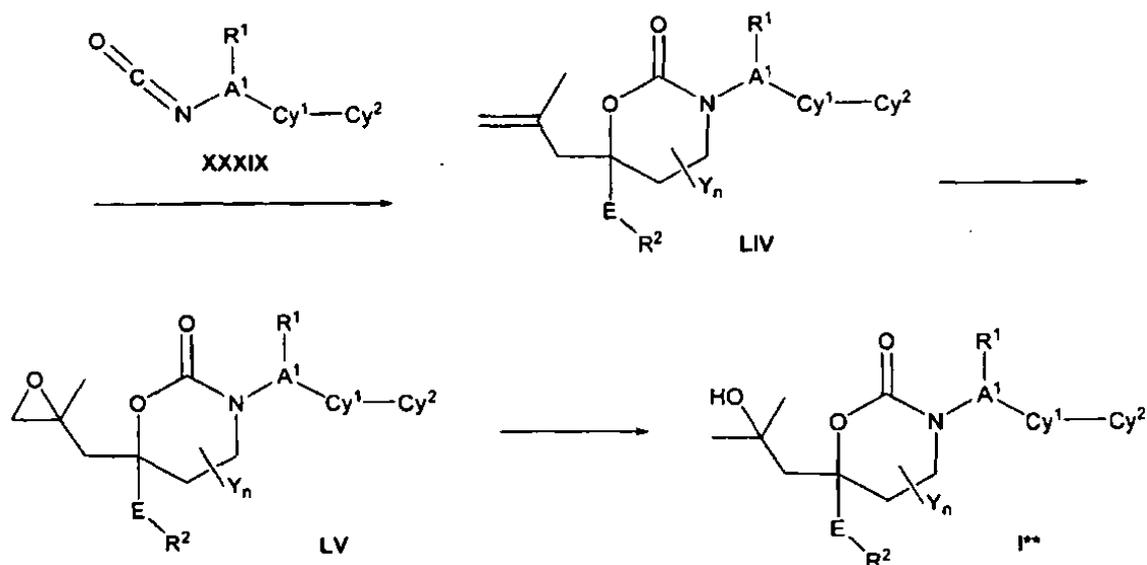
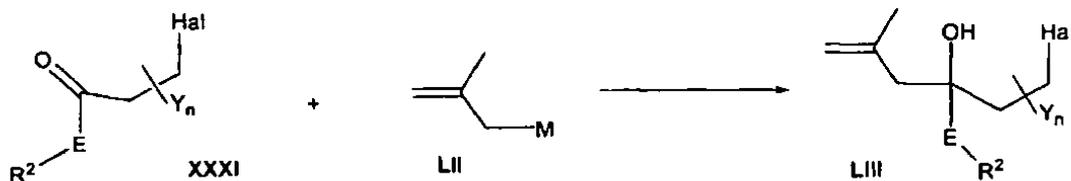


- 15 En un noveno procedimiento, un compuesto de Fórmula I* pueden prepararse a partir de otro compuesto de Fórmula I*. Por ejemplo:

- (1) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es ω-hidroxi alquilo (C₂-C₆) puede oxidarse en un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es ω-carboxialquilo (C₁-C₅), usando reactivo de Jones.
- (2) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es ω-carboxialquilo (C₁-C₆) puede acoplarse con amoníaco o una alquil (C₁-C₆)amina usando un reactivo de acoplamiento peptídico convencional tal como EDC proporcionando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es ω-H₂NC(=O)alquilo (C₁-C₆) o ω-{alquil (C₁-C₆)NHC(=O)}alquilo (C₁-C₆).
- (3) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es ω-hidroxi alquilo (C₁-C₆) puede convertirse en su metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, tratarse con azida de sodio y reducirse dando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es ω-aminoalquilo (C₁-C₆).
- (4) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es aminoalquilo (C₁-C₆) puede hacerse reaccionar con anhídrido acético o cloruro de acetilo dando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es {acetilamino}alquilo (C₁-C₆).

- (5) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es aminoalquilo (C₁-C₆) puede hacerse reaccionar con cloruro de metanosulfonylo dando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es {metanosulfonylamino}alquilo (C₁-C₆).
- (7) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es alqueno (C₂-C₆) se hidrobora proporcionando un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es hidroxialquilo (C₂-C₆).
- 5 (9) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es alqueno (C₂-C₆) puede hacerse reaccionar con tetróxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina proporcionando un compuesto de diol vecino de Fórmula I* en la que R³ es dihidroxialquilo (C₂-C₆) vecino.
- (11) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es alqueno (C₂-C₆) puede hacerse reaccionar con ozono, seguido de NaBH₄, dando un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es ω-hidroxialquilo (C₁-C₅).
- 10 (12) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es aminoalquilo (C₁-C₆) puede hacerse reaccionar con un isocianato de alquilo (C₁-C₆) dando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es alquil (C₁-C₆)aminocarbonilaminoalquilo (C₁-C₆).
- (13) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es aminoalquilo (C₁-C₆) puede hacerse reaccionar con un cloroformiato de alquilo (C₁-C₆) dando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es alcoxi (C₁-C₆)carbonilaminoalquilo (C₁-C₆).
- 15 (14) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es aminoalquilo (C₁-C₆) puede hacerse reaccionar con isocianato de clorosulfonylo o sulfamida dando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es aminosulfonylaminoalquilo (C₁-C₆).
- (15) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es aminoalquilo (C₁-C₆) puede hacerse reaccionar con un cloruro de alquil (C₁-C₈)sulfamoylo dando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es alquil (C₁-C₆)aminosulfonylaminoalquilo (C₁-C₆).
- 20 (16) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es hidroxialquilo (C₁-C₆) puede hacerse reaccionar con isocianato clorosulfonylo dando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es aminosulfonyloxialquilo (C₁-C₆).
- (17) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es hidroxialquilo (C₁-C₆) puede hacerse reaccionar con cloroformiato de p-nitrofenilo, cloroformiato de pentafluorofenilo o carbonildiimidazol, seguido de amoníaco, una alquil (C₁-C₆)amina o una dialquil (C₁-C₆)amina dando un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es aminocarboxialquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminocarboxialquilo (C₁-C₆) o dialquil (C₁-C₆) aminocarboxialquilo (C₁-C₆).
- 25 (18) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es hidroxialquilo (C₁-C₆) puede hacerse reaccionar con POCl₃ dando un compuesto de Fórmula I* en la que R¹ o R³ es (HO)₂P(=O)O-alquilo (C₁-C₆).
- (19) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es alilo u homoalilo puede hacerse reaccionar con oxígeno en presencia de PdCl₂ y CuCl proporcionando un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es 2-oxopropilo o 3-oxobutilo, respectivamente.
- 30 (20) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es 2-oxopropilo o 3-oxobutilo puede hacerse reaccionar con MeMgX en la que X es Cl, Br o I dando un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 3-hidroxi-3-metilpropilo, respectivamente.
- 35 (21) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es -CH₂CO₂Me puede tratarse con MeMgX en la que X es Cl, Br o I dando un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo.
- (22) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es alilo o -CH₂C(Me)=CH₂ puede hidrocianarse con TsCN en presencia de trifenilsilano y diversos catalizadores de cobalto proporcionando compuestos de Fórmula I* en la que R³ es -CH₂CH(CN)Me o -CH₂CMe₂CN, respectivamente.
- 40 (23) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es CH₂C(Me)₂CN puede tratarse con acetamida en presencia de PdCl₂ dando un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es CH₂CMe₂CONH₂.
- (24) un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es -CH₂C(Me)=CH₂ puede tratarse con m-CPBA, seguido de trietilborohidruro de litio, proporcionando un compuesto de Fórmula I* en la que R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo.
- 45

En un décimo procedimiento, ciertos compuestos de la invención de Fórmula I** se preparan del siguiente modo:

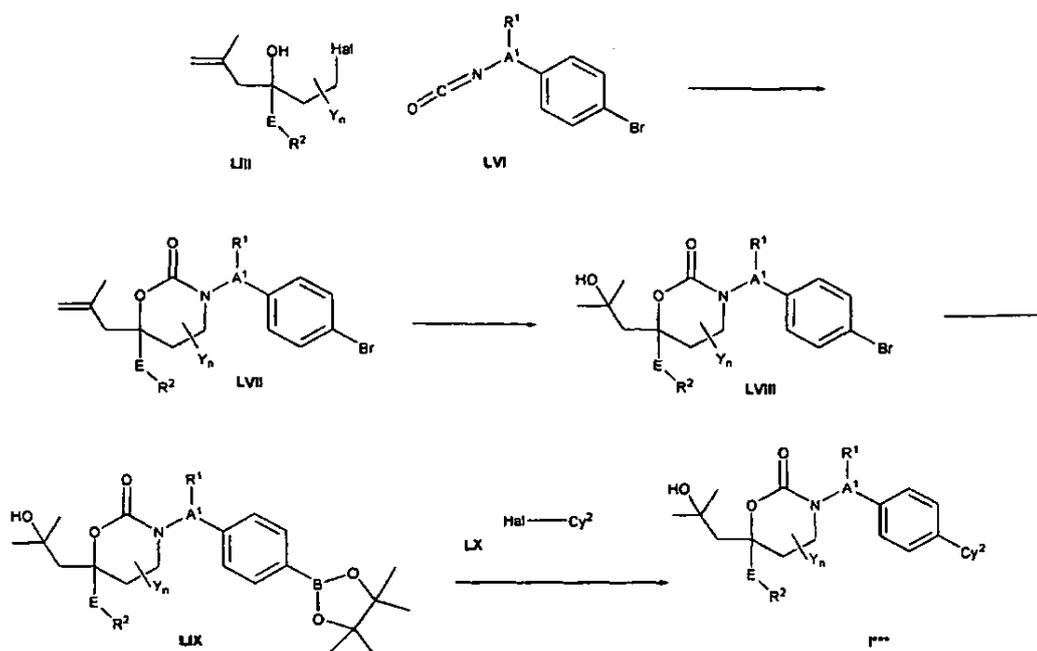


5 Compuestos de halógeno de fórmula LIII pueden formarse por el tratamiento de β -haloacetonas de Fórmula XXXI con reactivos organometálicos de Fórmula LII en la que M indica MgCl, MgBr, MgI, ZnBr o ZnI y la reacción se realiza opcionalmente en presencia de tricloruro de cerio anhidro en un disolvente anhidro inerte, tal como tetrahidrofurano, a aproximadamente -25 a 0 °C, durante aproximadamente 0,5 h.

10 Carbamatos cíclicos de Fórmula LIV pueden prepararse a partir de la reacción entre β -haloalcoholes de Fórmula LIII en la que Hal es un cloruro e isocianatos de Fórmula XXXIX en presencia de una base tal como, pero no se limita a, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), en un disolvente inerte a reflujo tal como, pero no se limita a, tetrahidrofurano.

15 Alcoholes terciarios de Fórmula LVII pueden derivarse de alquenos trisustituídos de Fórmula LIV epoxidando primero el alqueno con un reactivo de epoxidación tal como m-CPBA (ácido 3-cloroperbenzoico), en un disolvente inerte tal como diclorometano para producir los epóxidos correspondientes de Fórmula LV. El epóxido resultante se abre entonces reductoramente proporcionando el alcohol terciario correspondiente I* mediante tratamiento con un reactivo de hidruro fuerte tal como trietilborohidruro de litio, en un disolvente inerte anhidro tal como tetrahidrofurano.

En una variación del décimo procedimiento, un compuesto de la invención de Fórmula I*** se prepara usando una reacción de acoplamiento de "Suzuki" de un éster de boronato de Fórmula LIX con un haloheterociclo de Fórmula LX.



El éster de boronato de Fórmula LIX se prepara haciendo reaccionar un bromuro de Fórmula LVIII con bis(pinacolato)diboro. LVIII se prepara por epoxidación del alqueno LVII, seguido de apertura de epóxido reductora como se ha descrito anteriormente, para el grupo 2-metil-2-hidroxiopropilo se introduce mediante epoxidación y apertura de anillo de hidruro como se ha descrito anteriormente para la conversión de LIV a I**.

5

Este décimo procedimiento se describe en mayor detalle en la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 61/137.013 presentada el 25 de julio de 2008 titulada SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE 11 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO 1 (expediente de agente n° 4370.1001-000), incorporándose las enseñanzas completas en el presente documento por referencia.

10 PROCEDIMIENTOS DE CL-EM

Procedimiento 1 [CL-EM (3 min)]

Columna: Chromolith SpeedRod, RP-18e, 50 x 4,6 mm; fase móvil: A: 0,01 % de TFA/agua, B: 0,01 % de TFA/CH₃CN; velocidad de flujo: 1 ml/min; gradiente:

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

Procedimiento 2 (10-80)

Columna	YMC-PACK ODS-AQ, 50 x 2,0 mm, 5 μ m		
Fase móvil	A: agua (4 l) + TFA (1,5 ml) B: acetonitrilo (4 l) + TFA (0,75 ml)		
	TIEMPO (min)	% de A	% de B
	0	90	10
	2,2	20	80
	2,5	20	80
Velocidad de flujo	1 ml/min		
Longitud de onda	UV 220 nm		
Temp del horno	50 °C		
Ionización por EM	ESI		

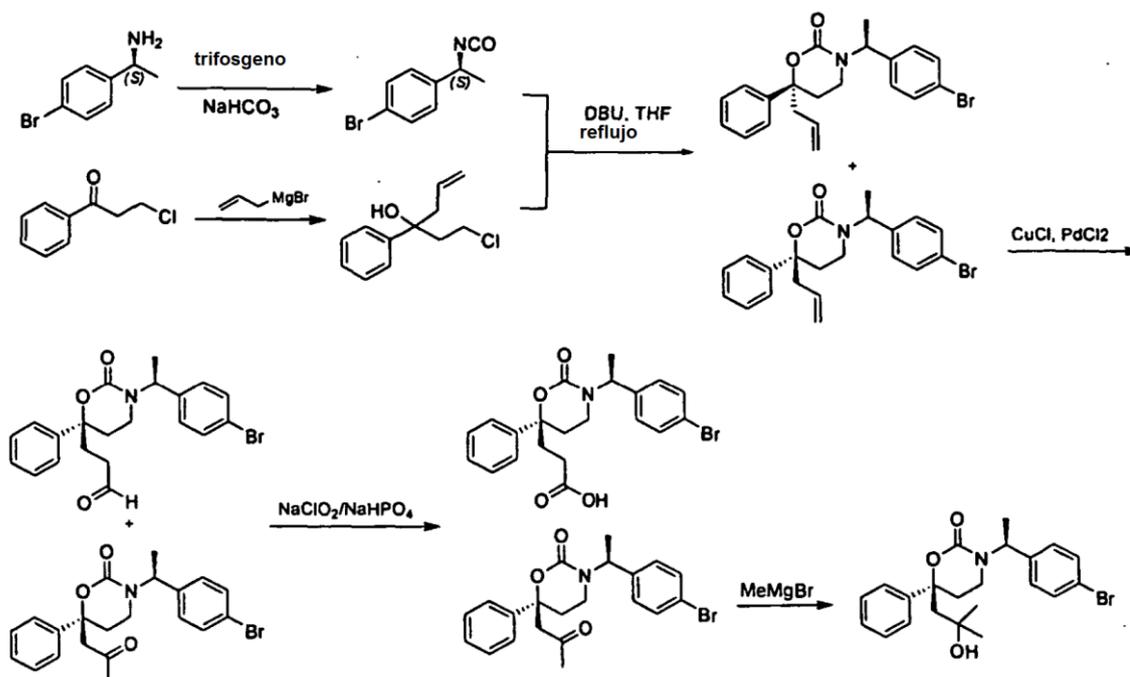
Procedimiento 3 (30-90)

Columna	YMC-PACK ODS-AQ, 50 x 2,0 mm, 5 µm		
Fase móvil	A: agua (4 l) + TFA (1,5 ml) B: acetonitrilo (4 l) + TFA (0,75 ml))		
	TIEMPO (min)	% de A	% de B
	0	70	30
	2,2	10	90
	2,5	10	90
Velocidad de flujo	1 ml/min		
Longitud de onda	UV220		
Temp del horno	50 °C		
Ionización por EM	ESI		

PREPARACIÓN 1

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

Procedimiento 1



5

Etapa 1: (S)-1-bromo-4-(1-isocianatoetil)benceno

A una solución de (S)-1-(4-bromofenil)etanamina (240 g, 1,2 moles) en cloruro de metileno (3 l) y solución ac sat de NaHCO₃ (3 l) se añadió trifosgeno (118 g, 0,396 moles) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando 1-bromo-4-(1-isocianatoetil)-benceno (170 g, 63 %).

10 Etapa 2: 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol

A una solución de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (170 g, 1,01 moles) en THF anhidro (1200 ml) se añadió bromuro de alilmagnesio (1,2 l, 1 mol/l) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 30 min a -78 °C. La reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 100:1) proporcionando 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (180 g, 86 %). RMN ¹H (CDCl₃): 2,27 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 5,53 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,39 (m, 4H).

15

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

Una mezcla de 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (105 g, 0,050 mmoles), isocianato de (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilo (170 g, 0,752 moles) y DBU (228 g, 1,5 moles) en THF (1700 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar los disolventes, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 20:1 a 5:1) dando (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 g, 34 %). RMN ¹H (CDCl₃): 1,39 (d, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,48-2,61 (m, 3H), 2,82 (m, 2H), 5,01 (m, 2H), 5,52 (q, 1H), 5,73 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,28 (m, 2H).

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

A una solución de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (31 g, 78 mmoles) y CuCl (19,3 g, 195 mmoles) en DMF seca (150 ml) se añadió H₂O (50 ml) y PdCl₂ (4,10 g, 23 mmoles) a ta. Después de la adición, la mezcla se agitó durante la noche bajo oxígeno. Después de que la CCF mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadió agua (200 ml) y EtOAc (200 ml), las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 1:1) dando una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona y 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanal, (26 g, 81 %).

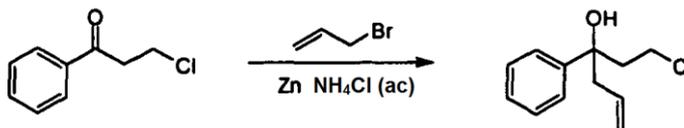
Etapa 5: (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

A una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona y 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanal (20 g, 48,2 mmoles) en t-BuOH (250 ml) y 2-metil-2-buteno (50 ml) se añadió una solución de NaClO₂ (19,3 g, 0,213 moles) y NaH₂PO₄ (28 g, 0,179 moles) en H₂O (300 ml) a 0 °C. La mezcla formada se agitó durante 1 h a 0 °C.

La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dejar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 2,5:1) proporcionando (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (10,0 g, 83 %). RMN ¹H (CDCl₃): 1,49 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,86-3,08 (m, 3H), 5,57 (q, 1H), 6,66 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (m, 5H).

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

A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (20 g, 46,4 mmoles) en THF anhidro (200 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (31 ml, 144 mmoles) a -78 °C bajo nitrógeno. Entonces la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac (50 ml) bajo baño de agua con hielo. Las fases orgánicas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 2:1) proporcionando (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (13 g, 65 %). Después de la recristalización en EtOH se obtuvieron 4 g del compuesto puro. RMN ¹H (CDCl₃): 1,06 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,44 (d, 3H), 2,14 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 5,54 (q, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,28 (m, 5H).

Procedimiento alternativo para el Procedimiento 1 Etapa 2

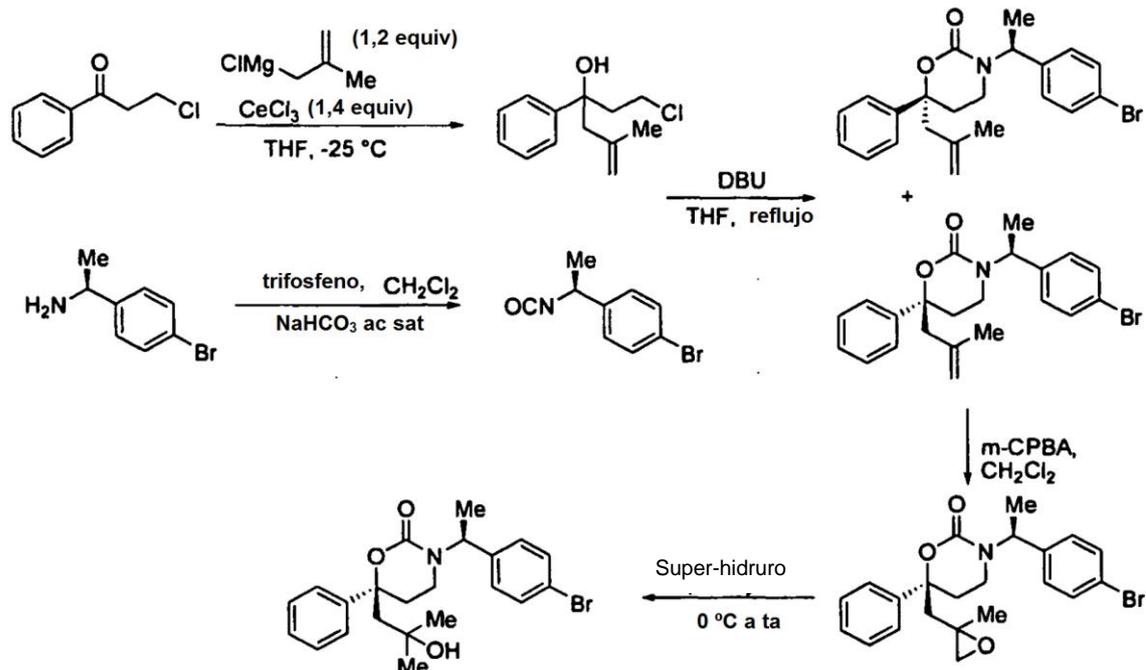
Una solución de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (100 g, 0,595 moles) en THF (280 ml) se añadió gota a gota a una mezcla bien agitada de polvo de cinc (no necesita activarse) (40 g, 1,231 moles), solución ac sat de NH₄Cl (1500 ml) y THF (400 ml). Se disolvió bromuro de alilo (143 g, 1,19 moles) en THF (200 ml), se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La reacción fue suavemente exotérmica, y la mezcla empezó a hervir a reflujo espontáneamente. Después de cesar el reflujo, la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (122 g, 97 %). RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,24 (s, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 5,51 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 3H).

Se preparó (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (S)-1-(4-bromofenil)propan-1-amina siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en la Preparación 1 Procedimiento 1 Etapas 1 a 3

anteriores.

Se preparó (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (R)-6-ailil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en la Preparación 1 Procedimiento 1 Etapas 4 y 6.

5 Procedimiento 2



Etapa 1. 1-Cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol

A una suspensión con agitación de virutas de magnesio (46,7 g, 1,94 moles) en 1500 ml de THF ($H_2O < 100$ ppm basado en valoración de Karl Fischer) se cargaron 53,0 ml de DIBAL-H 1 M en hexano bajo nitrógeno a ta. Entonces se introdujo 3-cloro-2-metilprop-1-eno (160 g, 1,77 moles) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 30 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a ta. La solución se valoró en presencia de 1,1'-bipiridina indicando 0,8 M del reactivo de Grignard correspondiente. A un matraz seco que contenía 307,0 g de $CeCl_3$ anhídrido (1,25 moles) a ta bajo nitrógeno se añadieron 1556,8 ml del reactivo de Grignard (0,8 M, 1,25 moles). La suspensión resultante se enfrió a -10 °C y se agitó durante 0,5 h. A la suspensión se añadieron 200 g de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (1,19 moles) en 200 ml de THF mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 0 °C. Después de agitar la mezcla durante 0,5 h se añadieron 1200 ml de HCl ac 1 M para obtener una solución transparente mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 30 °C. Después del corte de fase, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a vacío produjo 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol en bruto, que se atrapó con THF para alcanzar <500 ppm de H_2O basándose en la valoración de Karl Fischer. El producto en bruto (306 g, 83 % en peso, rendimiento del 95 %) se usó directamente en la Etapa 3. Espectroscopía de RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,57 (ddd, $J = 5,6, 10,7$ y 10,7, 1H), 3,13 (ddd, $J = 4,7, 10,7$ y 10,7 Hz, 1H), 2,66 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,36 (ddd, $J = 5,4, 10,6$ y 13,9 Hz, 1H), 2,29 (ddd, $J = 5,6, 11,3$ y 13,3 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H). Espectroscopía de RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144,3, 141,4, 128,0, 126,6, 124,8, 116,1, 74,2, 51,2, 46,0, 39,9, 23,9.

Etapa 2. 1-Bromo-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno

A un reactor con camisa de 10 l se cargaron 241 g de bicarbonato sódico (2,87 moles, 2,30 equiv) y 5 l de agua desionizada. La solución resultante se agitó durante 10-20 min, hasta que los sólidos se disolvieron (homogéneos). A la solución transparente se cargaron 250 g (1,25 moles, 1,00 equiv) de (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina como solución en 1,00 l de diclorometano. Se cargaron 4 l adicionales de diclorometano al reactor. La solución bifásica se agitó y se enfrió a $T_{int} = 2-3$ °C. Se cargó trifosgeno (126 g, 424 mmoles, 0,340 equiv) al reactor en aproximadamente dos porciones iguales separadas ~ 6 min. Debe observarse que se observó una ligera exotermia tras la adición de trifosgeno. La solución turbia resultante se agitó a $T_{int} = 2-5$ °C durante 30 min, momento en el que el análisis de HPLC indicó >99 % de conversión de A (220 nm). La fase de diclorometano se cortó y se secó con sulfato anhidro.

La solución resultante se pasó a través de un tapón de Celite y se concentró a ~ 1,5 l que desarrolló finas partículas de un sólido blanco. La solución se filtró y se concentró dando un aceite denso mediante presión reducida para producir 239 g de 1-bromo-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno (93,7 % en peso, rendimiento del 79,4 %). Espectroscopía de RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,53 (d, J= 11,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 4,80 (q, J= 6,7 Hz, 1H), 1,59 (d, J= 6,7 Hz, 3H). El material se usó en la Etapa 3 sin más purificación.

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

A un reactor con camisa de 10 l secado bajo una atmósfera de nitrógeno se cargó 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol (167 g, 81,7 % en peso, 610 mmoles, 1,00 equiv), 1-bromo-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno (219 g, 93,7 % en peso, 911 mmoles, 1,50 equiv), tetrahidrofurano anhidro (3,00 l) y luego 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 409 ml, 2,73 moles, 4,50 equiv). La solución resultante se agitó y se sometió a reflujo (T_{int} = 67-69 °C, T_{ext} = 75 °C) durante 19 h, momento en el que el análisis de HPLC indicó - 1 % de A (220 nm) del 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol restante. La solución oscura se enfrió a T_{int} = 20-25 °C. Se eliminaron dos litros de tetrahidrofurano mediante destilación a presión reducida. La solución oscura restante se diluyó con 4,0 l de acetato de etilo y 1,0 l de hexanos. La solución resultante se lavó con 4,0 l de una solución acuosa 1,0 M de cloruro de hidrógeno (nota: el lavado es ligeramente exotérmico). La solución acuosa se cortó y la solución orgánica restante se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró dando un aceite mediante presión reducida. El material resultante se sometió a cromatografía de sílice ultrarrápida (5-30 % de acetato de etilo/hexanos, 1,74 kg de sílice) produciendo 137,8 g de material (59 % en peso, relación diaestereomérica 3,1:1 que favorece el diaestereómero deseado (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona, rendimiento del 32,3 %). El material se usó en la Etapa 4 sin más purificación.

Datos analíticos para (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona: Espectroscopía de RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,42-7,35 (m, 3 H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2), 5,55 (q, J= 7,1 Hz, 1H), 5,37-5,36 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,61 (dd, J= 13,8 y 26,4 Hz, 2H), 2,37-2,25 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,50 (d, J= 7,1 Hz, 3H). Espectroscopía de RMN ¹³C (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 152,5, 141,5, 140,1, 138,3, 130,6, 128,1, 128,0, 126,9, 124,4, 120,2, 115,3, 82,4, 52,1, 50,1, 35,6, 29,8, 23,4, 14,5.

Datos analíticos para (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona: Espectroscopía de RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,50-7,48 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,60 (q, J= 7,1 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,60 (dd, J= 13,9 y 19,4 Hz, 2H), 2,28 (dt, J= 3,3 y 13,7 Hz, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,24 (d, J= 7,2 Hz, 3H). Espectroscopía de RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 153,4, 142,5, 141,0, 140,1, 131,8, 129,3, 128,9, 127,8, 125,3, 121,5, 116,3, 83,9, 53,2, 51,0, 36,6, 31,3, 24,3, 15,4.

Etapa 4. (6S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

A un matraz redondo de 2 bocas de 1,0 l se cargó (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (135,8 g, 59 % en peso, rd 3,1:1, 193 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (700 ml) y luego ácido 3-cloroperbenzoico (m-CPBA, 70 %, 95,3 g, 386 mmoles, 2,0 equiv). La solución resultante se agitó a ta (T_{int} = 20-25 °C) durante 1 h, cuyo análisis de HPLC indica >99 % de conversión de A (220 nm). La solución resultante se diluyó con 700 ml de metil-*terc*-butil éter (MTBE) y se lavó con 1 x 500 ml del 30 % en peso de solución de tiosulfato de sodio y 1 x 500 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La secuencia de lavado se repitió hasta que el pico en una traza de HPLC de la solución orgánica que se corresponde con un pico de muestra de HPLC de m-CPBA fue <2,5 % de A (220 nm), que en este ejemplo la secuencia de lavado se repitió 3 veces. La fase orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró dando un aceite mediante presión reducida. El material resultante se diluyó con 200 ml de tetrahidrofurano anhidro y luego se concentró dando un aceite denso mediante presión reducida proporcionando (6S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona que se usó directamente en la Etapa 5.

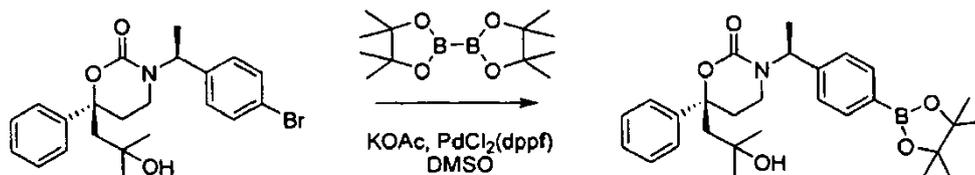
Etapa 5. (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

A un matraz redondo secado en estufa de 3 bocas de 2,0 l se cargó la (6S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona en bruto y 750 ml de THF anhidro. La solución resultante se agitó y se enfrió a T_{int} = 2-3 °C. A la solución transparente con agitación se cargó trietilborohidruro de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (Super Hydride, 348 ml, 348 mmoles, 1,8 equiv). La adición es exotérmica y la adición se controló para mantener T_{int} = < 8 °C. La solución resultante se agitó a T_{int} = 2-3 °C durante 1,5 h y luego se dejó calentar a T_{int} = 10-13 °C durante 2,5 h, cuyo análisis de HPLC indica -94 % de conversión de A (220 nm). A la solución con agitación se cargó una solución de peróxido de hidrógeno (95,7 ml de una solución acuosa al 35 % en peso diluida con 400 ml de agua, 1,08 moles, 5,60 equiv). La adición es *altamente exotérmica* y la adición se controló para mantener T_{int} = < 25 °C. La solución resultante se diluyó con 1,00 l de metil-*terc*-butil éter (MTBE) y se lavó con 1,00 l de agua, seguido de 500 ml de una solución a ~ 30 % en peso de tiosulfato de sodio. La solución orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró mediante presión reducida. El material resultante se sometió a cromatografía de sílice ultrarrápida (10-60 % de acetato de etilo, 600 g de sílice) produciendo 68 g de material constituido por ambos diaestereómeros (rd 1,98:1) y 41 g del diaestereómero deseado (rd >99:1). El material constituido por las fracciones mixtas se recrystalizó en 250 ml de acetato de isopropilo (IPAC) y 200 ml de heptano (antisolvente) produciendo tras la filtración 31,3 g de producto (95,7 % de A a 220 nm, rd 74:1). Las dos

muestras se combinaron produciendo 72,3 g de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (rendimiento del 83,6 % para la operación de dos etapas). Espectroscopía de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,29 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,61 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,83 (ddd, J = 2,5, 5,4 y 11,6 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 5,7, 12,0 y 14,1 Hz, 1H), 2,27 (ddd, J = 2,6, 4,8 y 14,0 Hz, 1H), 2,21-2,14 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). Espectroscopía de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 153,2, 142,6, 138,5, 131,6, 129,13, 129,10, 128,0, 125,3, 121,6, 84,2, 71,4, 54,1, 53,3, 36,4, 33,6, 32,1, 30,8, 15,6.

PREPARACIÓN 2

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-an-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6,6 g, 15,2 mmoles) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,1 g, 24,3 mmoles) en DMSO seco (20 ml) se añadió KOAc (4,8 g, 48,6 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (372 mg, 0,46 mmoles). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 100 °C durante 20 h. Después de que la CCF mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadieron agua (60 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna dando (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-an-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (4,4 g, 60 %).

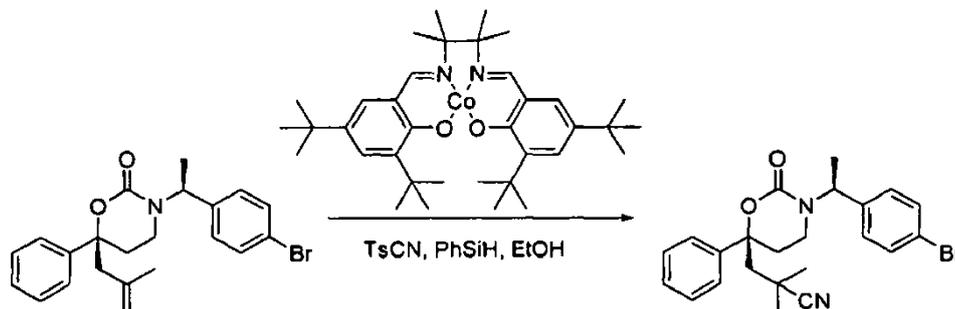
Se preparó (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

Se preparó (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

Se preparó (R)-6-metoximetil-6-fenil-3-((S)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil)-[1,3]oxazinan-2-ona a partir de 3-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

PREPARACIÓN 3

3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



Preparación del complejo de cobalto (II)

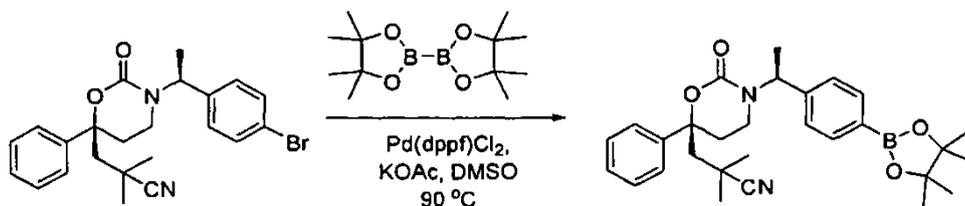
Un matraz de 50 ml se cargó con *N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsaliciliden)-1,1,2,2-tetrametiletendiamina (0,430 g, 0,78 mmoles, 1,0 equiv), EtOH (17 ml) y Co(OAc)₂ (0,139 g, 0,78 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se desgasificó y luego se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró y el sólido púrpura se lavó con EtOH (10 ml) y se secó bajo alto vacío dando 0,353 g (75 %) del complejo de cobalto (II).

Una mezcla de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg, 1,18 mmoles), el complejo de cobalto (II) cuya preparación se describe inmediatamente antes (8 mg, 0,01 equiv), TsCN (257 mg, 1,2 equiv) y PhSiH₃ (137 mg, 157 μl, 1,07 equiv) en etanol (10 ml) se agitó 4 h a ta. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 40 g, se eluyó con

un gradiente de 25-80 % de EtOAc en hexanos proporcionando 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (267 mg, rendimiento del 51 %). CL-EM (3 min, procedimiento) $t_R = 1,89$ min, m/z 441, 443 ($M+1$)

PREPARACIÓN 4

- 5 2,2-dimetil-3-((*R*)-2-oxo-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo

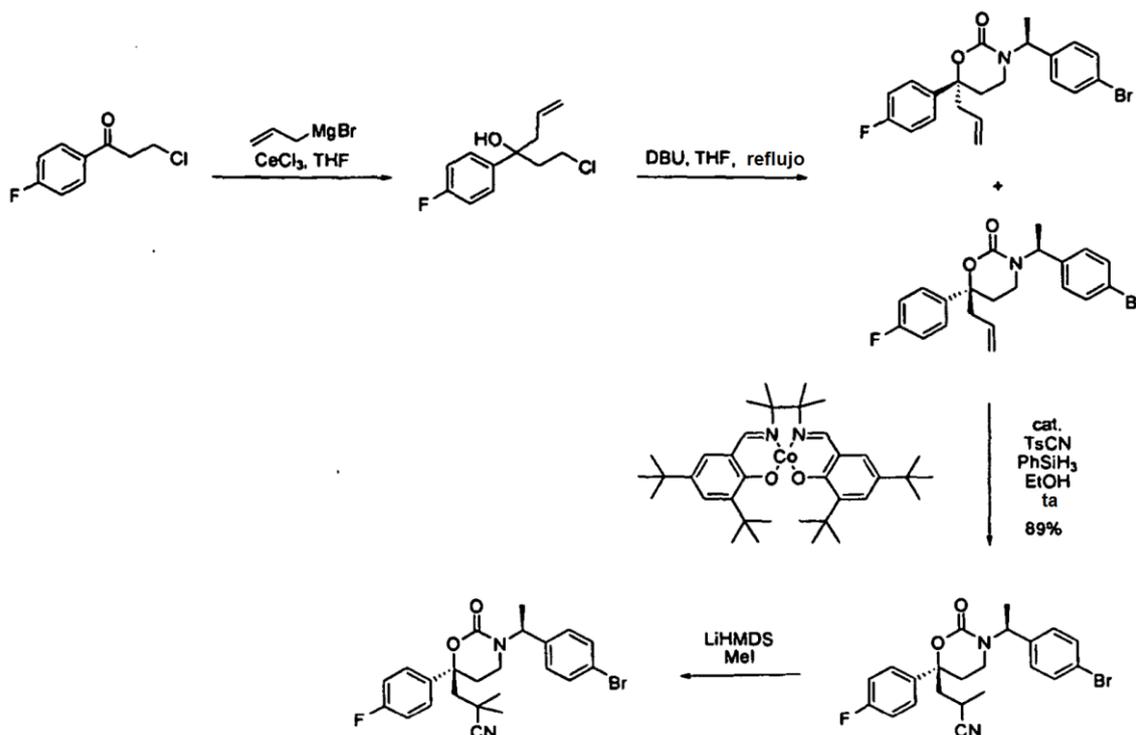


- 10 Se mezclaron 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (467 mg, 1,06 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (538 mg, 2equiv), KOAc (333 mg, 3,2 equiv), PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (27 mg, 0,033 equiv) con DMSO seco (6 ml). La mezcla se desgasificó y se recargó con gas N₂ 3 veces. La mezcla se calentó entonces durante la noche a 90 °C bajo protección de gas N₂. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron por agua (15 ml), salmuera (2 x 10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 40 g, se eluyó con un gradiente de 20-50 % de EtOAc en hexanos, proporcionando 2,2-dimetil-3-((*R*)-2-oxo-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (393 mg, rendimiento del 76 %).

PREPARACIÓN 5

3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropanonitrilo

- 20 Procedimiento 1



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

- 25 Un matraz de 250 ml se cargó con CeCl₃ anhidro (5,58 g, 22,6 mmoles) y THF (40 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 3,5 h a ta. La suspensión se enfrió entonces a -78 °C y se añadió una solución de bromuro de alilmagnesio (1,0 M en THF, 21 ml, 21,0 mmoles). Después de agitar durante 2 h a -78 °C se añadió una solución

de 3-cloro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona (2,522 g, 13,5 mmoles) en THF (30 ml) mediante cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 8 °C mientras se agitaba durante la noche (18 h). La reacción se inactivó entonces con NaHCO₃ ac sat, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexanos/EtOAc proporcionando 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol (3,0049 g, 97 %) como un aceite. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,79$ min, m/z 213, 211 (M-OH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,32 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,20-5,19 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 13,8, 5,9 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 13,8, 8,5 Hz, 1H), 2,29 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,22 (s, 1 H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -116,52 (m).

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

Una mezcla de 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol (0,4129 g, 1,8 mmoles, 1,0 equiv), isocianato de (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etil (0,5005 g, 2,2 mmoles, 1,2 equiv) y DBU (0,7375 g, 4,8 mmoles, 2,7 equiv) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 25 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar los disolventes, el producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Una muestra analítica se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexanos/EtOAc proporcionando los dos diaestereómeros de 6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona.

Isómero 1: (S)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 2,03$ min, m/z 420, 418 (MH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,76-5,66 (m, 2H), 5,10-4,99 (m, 2H), 2,75-2,52 (m, 4H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -115,07 (m).

Isómero 2: (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,98$ min, m/z 420, 418 (MH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,20 (m, 4H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,74-5,64 (m, 1H), 5,58 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 5,09-4,99 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,33-2,16 (m, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -114,91 (m).

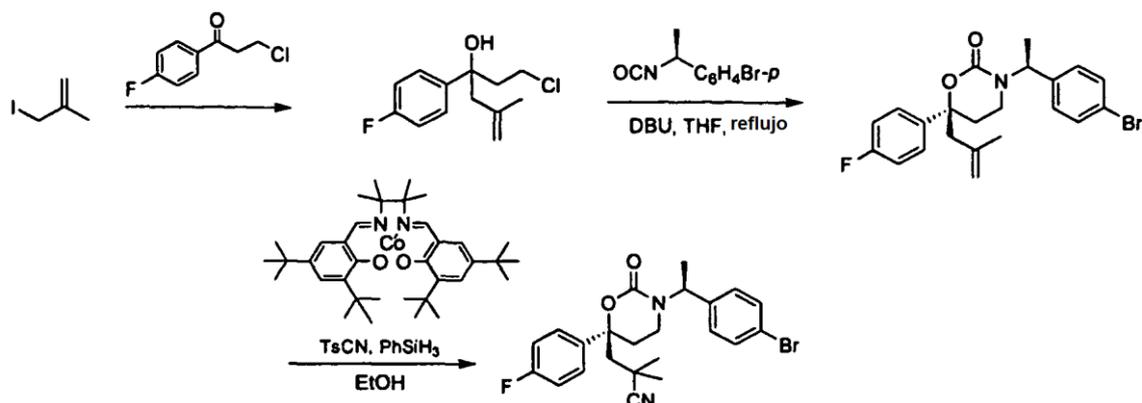
Etapa 3

Una mezcla de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,067 g, 2,55 mmoles, 1,0 equiv), el catalizador de cobalto (II) descrito en la Preparación 3 (0,016 g, 0,0264 mmoles, 0,010 equiv), TsCN (0,555 g, 3,06 mmoles, 1,2 equiv) y PhSiH₃ (0,294 g, 2,72 mmoles, 1,07 equiv) en EtOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexanos/acetato de etilo proporcionando 1,0130 g (89 %) de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropanonitrilo como un sólido. CL-EM $t_R = 1,83, 1,86$ min en cromatografía de 3 min, m/z 445, 447 (MH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,22 (m, 4H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 2H), 5,60-5,56 (m, 1H), 3,00-1,94 (m, 7H), 1,51-1,49 (m, 3H), 1,35-1,32 (m, 1,5H), 1,27-1,24 (m, 1,5H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -113,08 (m), -113,69(m).

Etapa 4

A una solución de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropanonitrilo (0,332 g, 0,746 mmoles) y Mel (1,40 g, 13 equiv) en THF (12 ml) a -78 °C se añadieron 2,4 ml (2,4 mmoles, 3,2 equiv) de una solución de LiHMDS 1,0 M en THF. La mezcla resultante se agitó durante la noche, elevando lentamente la temperatura a ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (1 ml), se diluyó con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar los disolventes, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 μm, 19 x 50 mm, 10 % → 90 % de CH₃CN/H₂O, 0,1 % de CF₃COOH durante 8 min y luego 90 % de CH₃CN/H₂O, 0,1 % de CF₃COOH durante 2 min, velocidad de flujo 20 ml/min) proporcionando 0,255 g (74 %) de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,89$ min, m/z 459, 461 (MH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,41 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 4H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -116,50 (m).

Procedimiento 2



Etapa 1

Una solución de 3-cloro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona (18,6 g, 0,1 moles) en THF (50 ml) se añadió a una suspensión bien agitada de polvo de cinc (13 g, 0,2 moles) en una mezcla de solución saturada acuosa de NH_4Cl (260 ml) y THF (65 ml). Una solución de 3-yodo-2-metilprop-1-eno (36,4 g, 0,2 moles) en THF (50 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción fue suavemente exotérmica, y empezó a hervir a reflujo espontáneamente. Después de cesar el reflujo, la mezcla se agitó durante 1 h. La CCF mostró que la 3-cloro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona no había reaccionado completamente. Se añadió una solución de 3-yodo-2-metilprop-1-eno (18,2 g, 0,1 moles) en THF (30 ml), y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con éter de petróleo/ EtOAc 50:1→30:1→5:1 dando 1-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metilhex-5-en-3-ol (17 g, rendimiento del 76 %) como un aceite.

Etapa 2

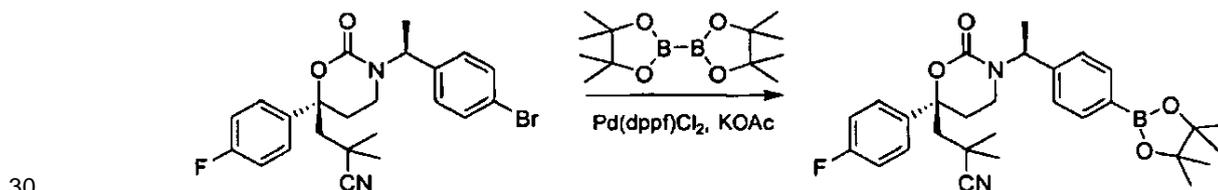
Una mezcla de 1-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metilhex-5-en-3-ol (3,15 g, 13 mmoles), isocianato de (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etil (3,5 g, 16 mmoles) y DBU (8 g, 33 mmoles) en THF (80 ml) se calentó a reflujo durante 25 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar los disolventes, el producto en bruto se purificó por columna dando (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,13 g, rendimiento: 38 %).

Etapa 3

Una mezcla de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,13 g, 4,9 mmoles), el catalizador de cobalto (II) descrito en la Preparación 3 (0,032 g, 0,053 mmoles), TsCN (1,11 g, 6,12 mmoles) y PhSiH_3 (0,6 g, 5,54 mmoles) en EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna dando 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (1,84 g, 81,1 %).

PREPARACIÓN 6

3-((R)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



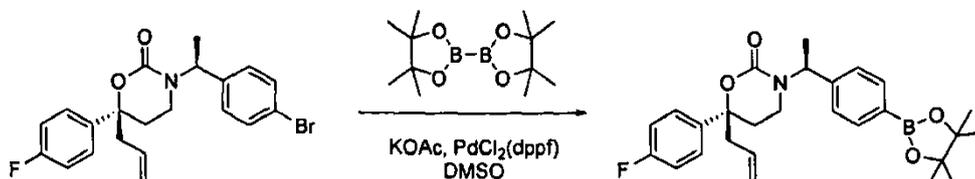
A una solución de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (730 mg, 1,59 mmoles) en DMSO (8 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (480 mg, 1,89 mmoles), KOAc (480 mg, 4,89 mmoles) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (45 mg, 0,042 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó a 90 °C durante 20 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna

dando 3-((*R*)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (191 mg, 23,7 %).

PREPARACIÓN 7

(*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

5



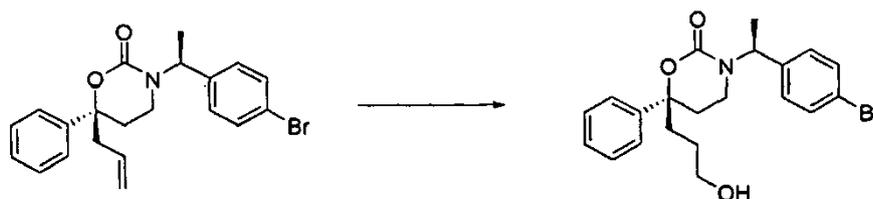
10

Una mezcla de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,4910 g, 1,17 mmoles, 1,0 equiv), bis(pinacolato)diboro (0,3925 g, 1,55 mmoles, 1,3 equiv), KOAc (0,3696 g, 3,76 mmoles, 3,2 equiv) y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,0316 g, 0,0386 mmoles, 0,033 equiv) en DMSO (6 ml) se calentó a 90 °C bajo N₂ durante 20 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexanos/acetato de etilo dando 0,4776 g (87 %) de (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona como un sólido blanco.

PREPARACIÓN 8

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

15



20

A una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 g, 12,5 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió BH₃·THF (25 ml, 1 mol/l, 25 mmoles) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua. Entonces se añadieron NaOH (3 mol/l, 10 ml) y H₂O₂ (15 ml) a la mezcla anterior. Cuando la reacción terminó, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna dando (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (2,5 g, 40 %). RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,48 (t, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 3H), 3,57 (t, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H).

25

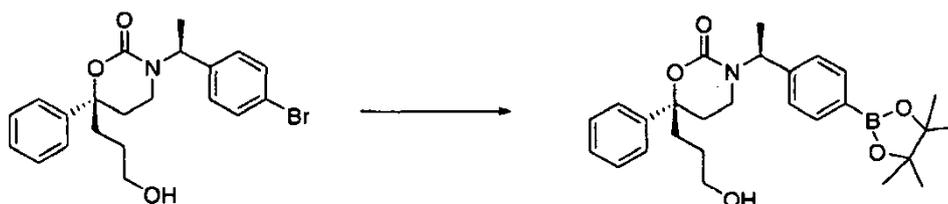
Se preparó (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

Se preparó (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

PREPARACIÓN 9

(*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

30



35

A una solución de ((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (2 g, 4,8 mmoles) en DMSO (30 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,58 g, 6,3 mmoles), KOAc (1,51 g, 15,4 mmoles) y PdCl₂ (130 mg, 0,16 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó a 90 °C durante 20 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna dando (*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,7 g, 77 %). RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (t, 1H), 1,33 (s,

11H), 1,43 (m, 2H), 1,48 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 2,1-2,3 (t, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 5,5 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,48 (m, 2H).

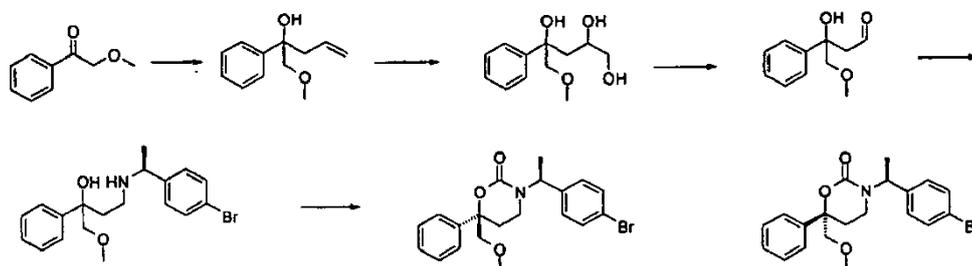
5 Se preparó (*R*)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

Se preparó (*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

10 Se preparó (*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

PREPARACIÓN 10

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



15 Etapa 1. 1-Metoxi-2-fenil-pent-4-en-2-ol

Se añadió 2-metoxi-1-fenil-etanona (5,00 g) disuelta en tetrahidrofurano (50 ml) a cloruro de alilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (21 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se añadió 10 % de solución acuosa de NH_4Cl (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con metil-*terc*-butil éter (3 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). El disolvente se evaporó proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro.

20 Rendimiento: 6,40 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 175$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$

Etapa 2. 5-Metoxi-4-fenil-pentano-1,2,4-triol

25 Se añadió OsO_4 (4 % en agua, 2 ml; alternatively puede usarse K_2OsO_4) seguido de N-óxido de N-metil-morfolina (5,20 g) a una solución de 1-metoxi-2-fenil-pent-4-en-2-ol (1,10 g) en tetrahidrofurano (10 ml) enfriado en un baño de hielo. El baño de refrigeración se eliminó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se añadió 10 % de solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 1,5 h. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, la mezcla restante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4). El disolvente se evaporó proporcionando el compuesto del título en buena pureza (aprox. 95 %). Rendimiento: 1,20 g (96 % del teórico). Espectro de masas (ESI^-): $m/z = 225$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$

30

Etapa 3. 3-Hidroxi-4-metoxi-3-fenil-butiraldehído

Se añadió NaIO_4 (5,20 g) a una mezcla de 5-metoxi-4-fenil-pentano-1,2,4-triol (1,10 g), diclorometano (10 ml) y agua (5 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó vigorosamente mientras se calentaba a temperatura ambiente en el baño de refrigeración y se agitó adicionalmente a esta temperatura durante la noche. Entonces se añadieron agua (20 ml) y diclorometano (50 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron (MgSO_4). Después de eliminar el disolvente se proporcionó el compuesto del título, que se envió directamente a la siguiente etapa de reacción (escisión del glicol).

35 Rendimiento: 0,94 g (cuantitativo)

40 Etapa 4. 4-[(*S*)-1-(4-Bromo-fenil)-etilamino]-1-metoxi-2-fenil-butan-2-ol

45 (*S*)-1-(4-Bromo-fenil)-etilamina (0,93 g), $\text{NaB}(\text{OAc})_3$ (0,98 g) y ácido acético (0,27 ml) se añadieron en el orden dado a una solución de 3-hidroxi-4-metoxi-3-fenil-butiraldehído (0,90 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a aprox. 10-15 °C. El baño de refrigeración se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se añadieron agua (50 ml) y solución acuosa de NaOH 1 M (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante otros 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. Después de secar (MgSO_4), el disolvente se eliminó dando el compuesto del título que se envió a la posterior etapa de reacción sin

más purificación. Rendimiento: 1,80 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 378/380 (Br) [M+H]⁺

Etapa 5. 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(*R*)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona y 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-(*S*)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

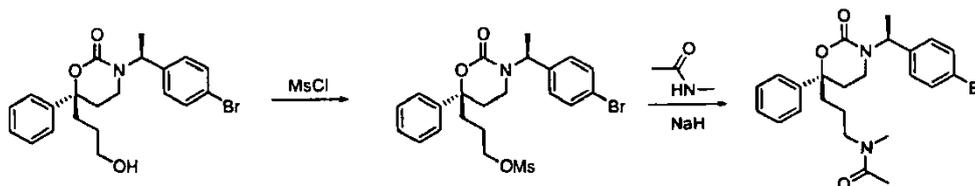
5 Se añadió trifosgeno (157 mg) a una solución enfriada en hielo de 4-[(S)-1-(4-bromofenil)-etilamino]-1-metoxi-2-fenilbutan-2-ol (mezcla diaestereomérica 1:1, 200 mg) y EtNiPr₂ (91 µl) en diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó con enfriamiento durante 2 h y a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O/NH₃) proporcionando los compuestos del título en fracciones separadas.

10 Isómero 1: 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(*R*)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona. Rendimiento: 45 mg (21 % del teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 404 [M+H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,19 (td, *J* = 11,2, 5,2 Hz, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,49 (d, parte B de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,53 (d, una parte de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,80 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,42 (m, 5H).

15 Isómero 2: 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(*S*)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona. Rendimiento: 45 mg (21 % del teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 404 [M+H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,48 (d, parte B de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,55 (d, una parte de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,45 (m, 5H), 7,53 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H).

PREPARACIÓN 11

20 N-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-N-metilacetamida



Etapa 1

25 A una solución de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 0,48 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Et₃N (240 mg, 2,4 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (164 mg, 1,4 mmoles) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se inactivó con H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se concentró dando metanosulfonato de 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propilo (234 mg, 98 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

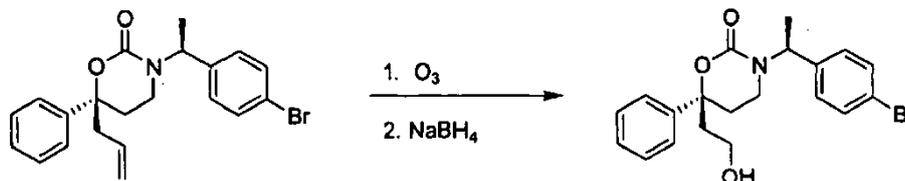
Etapa 2

30 A una solución de metanosulfonato de 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propilo (234 mg, 0,24 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió NaH (82 mg, 3,4 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Entonces se añadió *N*-metilacetamida (204 mg, 2,8 mmoles) a la mezcla anterior. La mezcla formada se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando *N*-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-*N*-metilacetamida (150 mg, 68 %).
35 Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,50 min, m/z = 497, 495, 475, 473. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 2H), 2,01 (m, 3H), 2,1-2,3 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 3H).

40 Se preparó (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo usando pirrolidín-2-ona en la Etapa 2.

PREPARACIÓN 12

(S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

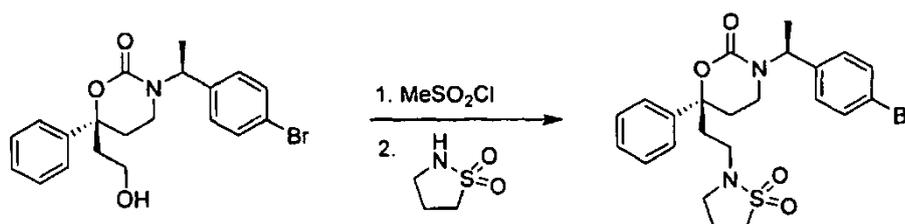


5 Una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (3 g, 7,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se trató con O₃ a -78 °C hasta que la mezcla se volvió azul. Entonces se añadió NaBH₄ (285 mg, 75 mmoles) a la solución a 0 °C, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con H₂O, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromo-fenil)etil)-6-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (2,5 g, 84 %). RMN ¹H (CDCl₃): 1,48 (t, 3H), 2,05-2,41 (m, 4H), 2,71-2,92 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,23-7,45 (m, 6H).

10 Se preparó (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito inmediatamente anteriores.

PREPARACIÓN 13

15 (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 1

20 A una solución de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (300 mg, 0,75 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadieron Et₃N (390 mg, 3,75 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (256 mg, 2,25 mmoles) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se inactivó con H₂O y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró dando metanosulfonato de 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)etilo (352,8 mg, 98 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

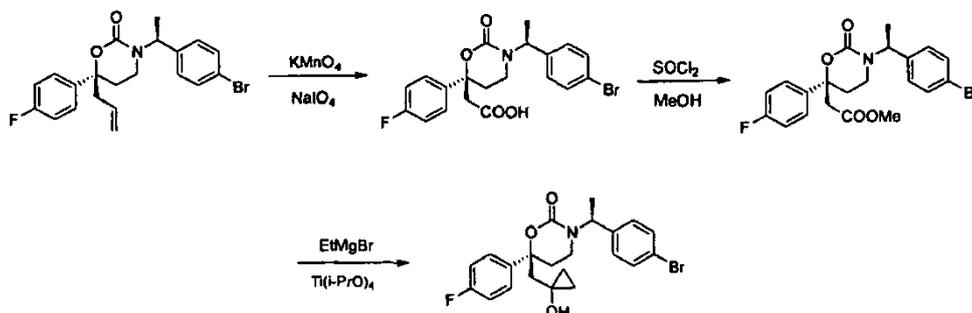
Etapa 2

25 A una solución de metanosulfonato de 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)etilo (360 mg, 0,75 mmoles) y K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 1,1-dióxido de isotiazolidina (121 mg, 4,6 mmoles), y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (2,43 mg, 1 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,37 min, m/z = 509, 507. RMN ¹H (CDCl₃): 1,48 (t, 3H), 2,05-2,41 (m, 7H), 2,71-2,92 (m, 2H), 3,11 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,23 (m, 3H); 7,35 (m, 3H).

30 Se preparó (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxi-propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

PREPARACIÓN 14

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



Etapa 1

- 5 A una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (450 mg, 1,01 mmoles) en acetona (10 ml) se añadió una solución de KMnO_4 (190 mg, 1,2 mmoles) y NaIO_4 (1,5 g, 7,2 mmoles) en agua (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se ajustó a pH 5-6 con solución acuosa de HCl ac 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró dando ácido 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético (540 mg, en bruto), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

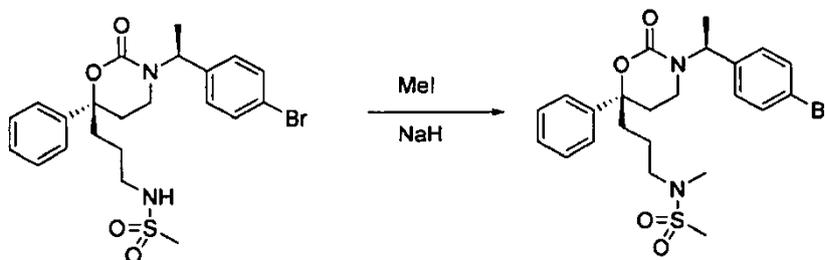
Etapa 2

- 15 A una solución de ácido 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético (540 mg, 1,24 moles) en MeOH (20 ml) se añadió SOCl_2 (5 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por CCF preparativa dando 2-((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acetato de metilo (150 mg, 27 %). RMN ^1H (CDCl_3): δ =1,49 (d, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,77-3,08 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 5,52 (m, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,98 (t, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,28 (m, 2H).

Etapa 3

- 20 A una solución de 2-((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acetato de metilo (150 mg, 0,33 mmoles) y tetraisopropoxititanio (189 mg, 0,66 mmoles) en THF (20 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio 3,0 M (4 ml, 12 mmoles) a ta bajo nitrógeno. Entonces la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl , y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa dando (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-((1-hidroxiciclopropil)metil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,51 mg, 2 %). RMN ^1H (CDCl_3): 0,03 (m, 1H), 0,18 (m, 1H), 0,49 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,97 (t, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,26 (m, 2H).

PREPARACIÓN 15

N-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-N-metilmetanosulfonamida

- 30 A una solución de metanosulfonato de 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propilo (180 mg, 0,36 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió NaH (14,6 mg, 0,36 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Entonces se añadió yodometano (153 mg, 1,1 mmoles) a la mezcla anterior. La mezcla formada se agitó a 40 °C durante 3 h. Después de terminar la reacción, la reacción se inactivó con solución de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando N-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-N-metilmetanosulfonamida (100 mg, 55 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,41 min, m/z = 511, 509. RMN ^1H (400

MHz, CDCl_3): $\delta = 1,45$ (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,83-1,97 (m, 3H), 2,1-2,2 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 5,5 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 3H).

Ejemplo 1

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

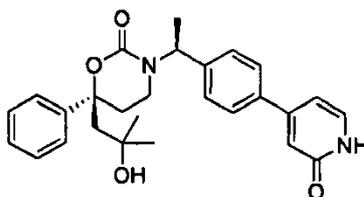


5

A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (112 mg, 0,259 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico (55 mg, 0,40 mmoles), seguido de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11 mg, 0,015 mmoles), y un solución ac de Cs_2CO_3 (0,48 ml, 2 M en H_2O). Se unió un condensador de reflujo y el aparato se desgasificó y se lavó tres veces con N_2 . La reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep proporcionando los compuestos del título (21,6 mg) como un aceite. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,25$ min, $m/z = 447, 389$; RMN ^1H (CD_3OD) 0,96 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,57 (d, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 5,57 (q, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,25-7,40 (7H), 7,66 (s, 1H), 7,90 (d, 1H).

Ejemplo 2

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

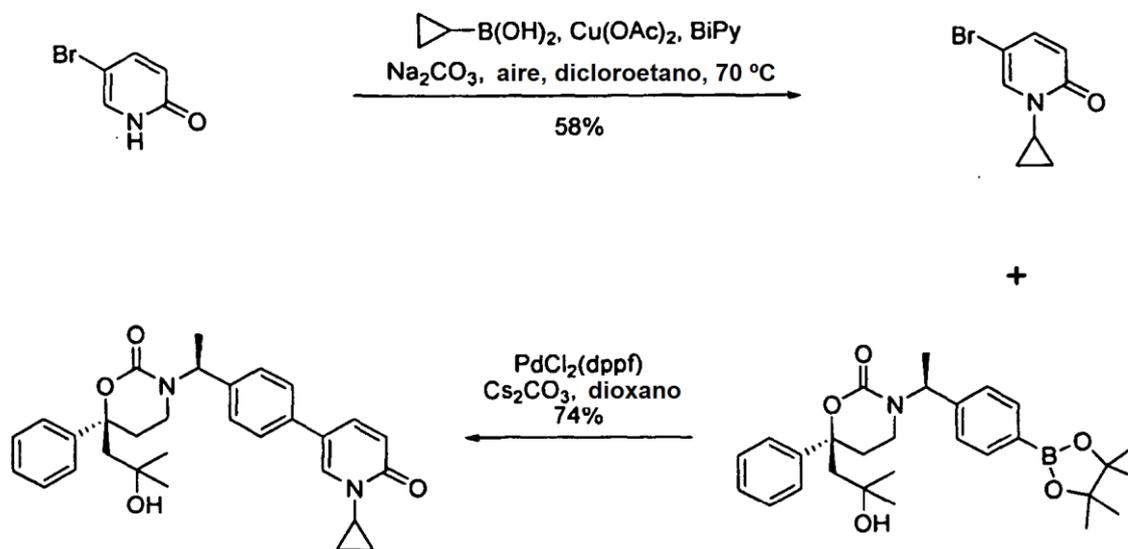


20

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,23$ min, $m/z = 389, 447$ ($M+1$); RMN ^1H (CD_3OD) 7,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,29-7,20 (m, 5H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,57-6,52 (m, 2H), 5,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo 3

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



5 Etapa 1. 5-bromo-1-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona

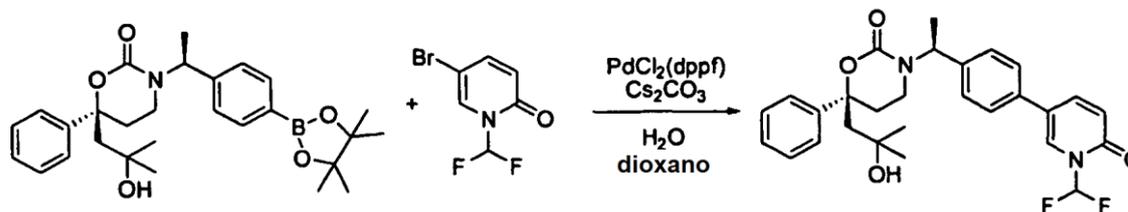
Una mezcla de 5-bromo-2-hidroxipiridina (0,8300 g, 4,77 mmoles, 1,0 equiv), Cu(OAc)₂ (0,902 g, 4,96 mmoles, 1,04 equiv), biperidina (0,785 g, 5,03 mmoles, 1,05 equiv), ácido ciclopropilborónico (0,846 g, 9,85 mmoles, 2,06 equiv) y Na₂CO₃ (1,110 g, 10,47 mmoles, 2,20 equiv) en dicloroetano (30 ml) se agitó a 70 °C durante 22 h bajo aire. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac sat, se diluyó con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexanos/EtOAc proporcionando 0,585 g (58 %) de 5-bromo-1-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona. Procedimiento 1 de CL-EM *t_R* = 1,05 min, *m/z* 214, 216 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 162,58, 142,29, 137,00, 121,77, 97,92, 32,83, 6,93.

15 Etapa 2. (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,729 g, 1,52 mmoles) en 1,4-dioxano (16 ml) se añadieron 5-bromo-1-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona (0,323 g, 1,51 mmoles), Cs₂CO₃ ac 2 M (4 ml) y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,079 g, 0,0964 mmoles). La mezcla se desgasificó y se calentó, bajo una atmósfera de nitrógeno, a 120 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con MeOH/CH₂Cl₂ proporcionando 0,543 g (74 %) de (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona. Procedimiento 1 de CL-EM *t_R* = 1,41 min, *m/z* 487 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66-7,64 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 7H), 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,52 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5,48 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,10-1,05 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 165,59, 155,82, 144,08, 141,05, 139,60, 136,60, 136,30, 129,77, 128,86, 128,64, 126,83, 126,15, 121,93, 120,53, 85,33, 71,67, 55,18, 54,78, 37,46, 34,10, 33,04, 31,79, 30,00, 15,60, 7,49, 7,47.

Ejemplo 4

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

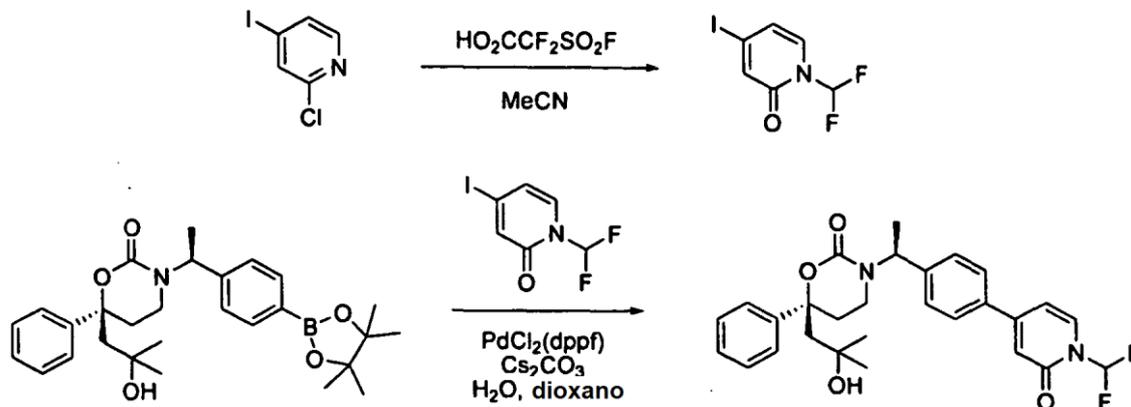


- 5 Un vial de microondas equipado con una barra de agitación de tipo pulga se cargó con (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (20 mg, 0,047 mmoles), 5-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona (25 mg, 0,113 mmoles), Cs₂CO₃ (27 mg, 0,083 mmoles), H₂O (0,1 ml) y dioxano seco (1 ml). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 10 min y se calentó a 110 °C en el microondas durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con HOAc glacial (0,1 ml) y MeOH (0,5 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por HPLC prep proporcionando (S)-3-((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (11,8 mg, 57 %) como un aceite. Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,55 min, m/z = 497, 248; RMN ¹H (CDCl₃) 1,13 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 2,15-2,35 (s, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 5,71 (q, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,30-7,40 (5H), 7,52 (1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (t, 1H).

15 Se preparó 5-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona como se describe en Ando, M.; Wada, T.; Sato, N. Org. Lett. 2006, 8, 3805-3808.

Ejemplo 5

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

**Etapa 1**

- Una mezcla con agitación de 2-cloro-4-yodopiridina (1,33 g, 5,6 mmoles) y NaHCO₃ en polvo (935 mg, 11,2 mmoles) en MeCN (2 ml) se calentó hasta 40 °C en un baño de aceite y una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (0,57 ml, 5,6 mmoles) en MeCN (10 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La CL-EM mostró conversión parcial en el producto deseado. Se añadió NaHCO₃ en polvo (935 mg, 11,2 mmoles), seguido de una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (0,57 ml, 5,6 mmoles) en MeCN (10 ml) gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ ac sat (25 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (90 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando un aceite ámbar (1,14 g). La cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluido con un gradiente de 0-40 % de EtOAc en hexanos, proporcionó 1-(difluorometil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona (255 mg, rendimiento del 16 %, pureza estimada del 45 %) como un aceite amarillo. Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,23 min, m/z = 272. El material se usó sin más purificación.

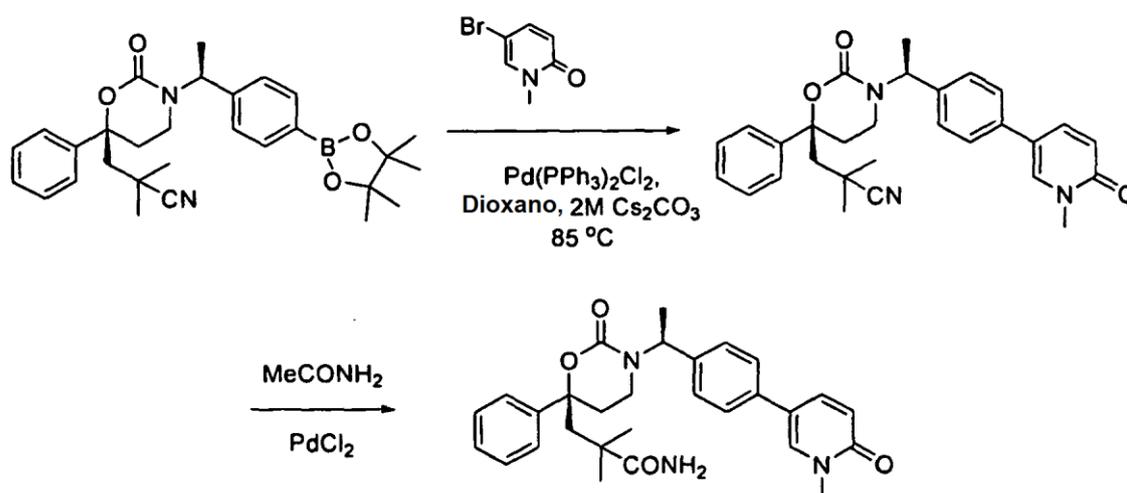
Etapa 2

- 35 Un vial de microondas equipado con una barra de agitación de tipo pulga se cargó con (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (52 mg, 0,11 mmoles), 1-

(difluorometil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona (29 mg, 0,11 mmoles), Cs₂CO₃ (71 mg, 0,22 mmoles), H₂O (0,1 ml) y dioxano seco (1 ml). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min y se añadió PdCl₂(dppf) (5 mg, 0,007 mmoles). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 min y se calentó a 110 °C en el microondas durante 1 h. La mezcla se diluyó con 5 % de HCl ac (0,2 ml) y MeOH (2 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por HPLC prep proporcionando un aceite marrón (16,2 mg) que se aplicó a un cartucho SPE de sílice de 2 g que se eluyó secuencialmente con el 25 y el 50 % de EtOAc en hexanos (15 ml de cada uno) y EtOAc (3 x 15 ml) proporcionando cinco fracciones. Las fracciones 3 y 4 se reunieron y se concentraron proporcionando (S)-3-((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (13,4 mg, 25 %) como un aceite incoloro. Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,57 min, m/z = 497, 439; RMN ¹H (CD₃OD) 0,96 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,40-2,60 (2H), 3,08 (m, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,30-7,40 (5H), 7,45 (d, 2H), 7,77 (1H), 7,79 (t, 1H).

Ejemplo 6

2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida



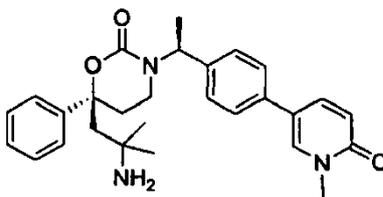
Una mezcla de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (392 mg, 0,775 mmoles), 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (220 mg, 1,5 equiv), solución ac 2 M de Cs₂CO₃ (900 µl), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (40 mg, 7 % en moles) y 1,4-dioxano anhidro (8,5 ml) se desgasificó y se recargó 3 veces con gas N₂. La mezcla se calentó entonces durante la noche a 85 °C bajo protección de gas N₂. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó por agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (2 x 10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por Gilson proporcionando 34 mg de producto (rendimiento del 9 %). CL-EM (procedimiento de 3 min) t_R = 1,44 min, m/z 470 (M+1). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,68 (dd, 1H), 7,52(d, 1H), 7,31 (q, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,07 (t, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,99 (dt, 1H), 2,47(dd, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,13 (s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Etapas 2

Una solución de THF:H₂O (2 ml, 3:1) de 2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (55 mg, 0,12 mmoles), acetamida (177 mg, 3 mmoles) y PdCl₂ (21 mg, 0,12 mmoles) se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó y el material en bruto se redisolvió en CH₃CN. El producto en bruto se purificó por HPLC prep proporcionando 2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida (28 mg). Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,25 min, m/z = 488 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) 7,55 (dd, 1H, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,29 (m, 4H), 7,14 (d, 2H, 8 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,66 (q, 1H, J = 8 Hz), 3,62 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,5 (d, 1H, J = 15 Hz), 2,26-2,1 (m, 3H), 2,2 (d, 1H, J = 15 Hz), 2,5 (d, 1H, J = 15 Hz), 2,26-2,10 (m, 3H), 2,2 (d, 1H, J = 15 Hz), 1,53 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)

Ejemplo 7

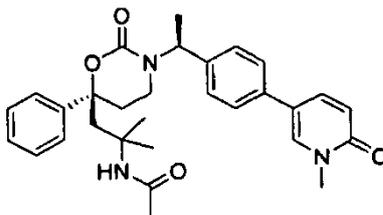
(S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



5 Un matraz cubierto con lámina cargado con 2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida (20 mg, 0,04 mmoles) en 1:1 de CH₃CN/H₂O (1 ml) se trató con PhI(O₂CCF₃)₂ (31 mg, 0,07 mmoles). La reacción se completó después de 24 h. El disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó por HPLC prep proporcionando (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (16 mg). EM/CL ES+ = 460 (M+1). Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,06 min, m/z = 460 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) 7,60 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,20 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,1 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,61 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,65 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,80 (d, 1H, J = 16Hz), 2,23 (d, 1H, J = 16 Hz), 2,19-2,08 (m, 3H), 1,54 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,41 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo 8

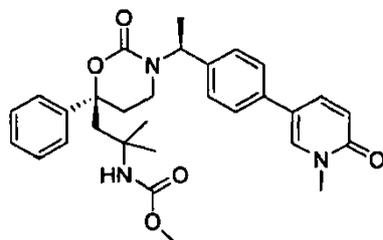
15 N-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)acetamida



20 Una solución de CH₂Cl₂ (1 ml) de (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 mg, 0,009 mmoles) se trató con DMAP (5 mg, 0,04 mmoles), i-Pr₂NEt (10 gotas) y anhídrido acético (20 gotas). La reacción se agitó durante la noche. La solución de reacción se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó y el material en bruto se purificó por HPLC prep proporcionando N-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)acetamida (0,88 mg). Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,3 min, m/z = 502 (M+1).

Ejemplo 9

25 2-Metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-ilcarbamato de metilo

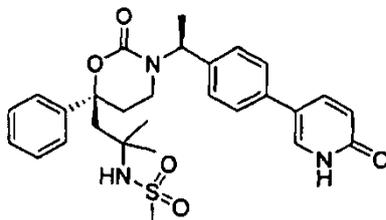


30 Una solución de CH₂Cl₂ (1 ml) de (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 mg, 0,009 mmoles) se trató con DMAP (5 mg, 0,04 mmoles), i-Pr₂NEt (10 gotas) y clorocarbato de metilo (20 gotas). La reacción se agitó durante la noche. La solución de reacción se purificó por HPLC prep proporcionando 2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-ilcarbamato de metilo (2,58 mg). Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,45 min, m/z = 518 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) 7,66 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,35-7,27 (m, 5H), 7,15 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,67 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,69 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,54 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

35

Ejemplo 10

N-(2-metil-1-((S)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida

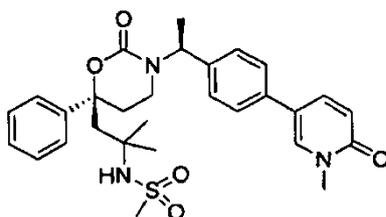


- 5 El compuesto del título se preparó a partir de N-(1-((S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropan-2-il)metanosulfonamida y ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,3$ min, $m/z = 524$ (M+1); RMN 1H (CDCl₃) 7,81 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7,63 (s a, 1 H), 7,39-7,31 (m, 5H), 7,18 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,67 (q, 1H, J = 6Hz), 2,93 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,49 (d, 1H, J = 15 Hz), 2,32 (d, 1H, J = 15 Hz), 2,28-2,18 (m, 3H), 1,54 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,36 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
- 10

Se preparó N-(1-((S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropan-2-il)metanosulfonamida a partir de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo por aplicación secuencial de procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos 6 Etapa 2, Ejemplo 7 y Ejemplo 11.

Ejemplo 11

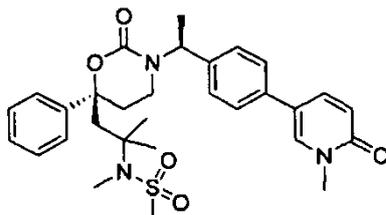
N-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida



- 20 Una solución de CH₂Cl₂ (1 ml) de (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 mg, 0,009 mmoles) se trató con DMAP (5 mg, 0,04 mmoles), i-Pr₂NEt (10 gotas) y MsCl (20 gotas). La reacción se agitó durante la noche. La solución de reacción se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó y el material en bruto se purificó por HPLC prep proporcionando N-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida (3,30 mg).
- 25 Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,39$ min, $m/z = 538$ (M+1); RMN 1H (CDCl₃) 7,61 (dd, 1H, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,40-7,27 (m, 5H), 7,17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,67 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,66 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 2H), 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 12

- 30 N-metil-N-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida

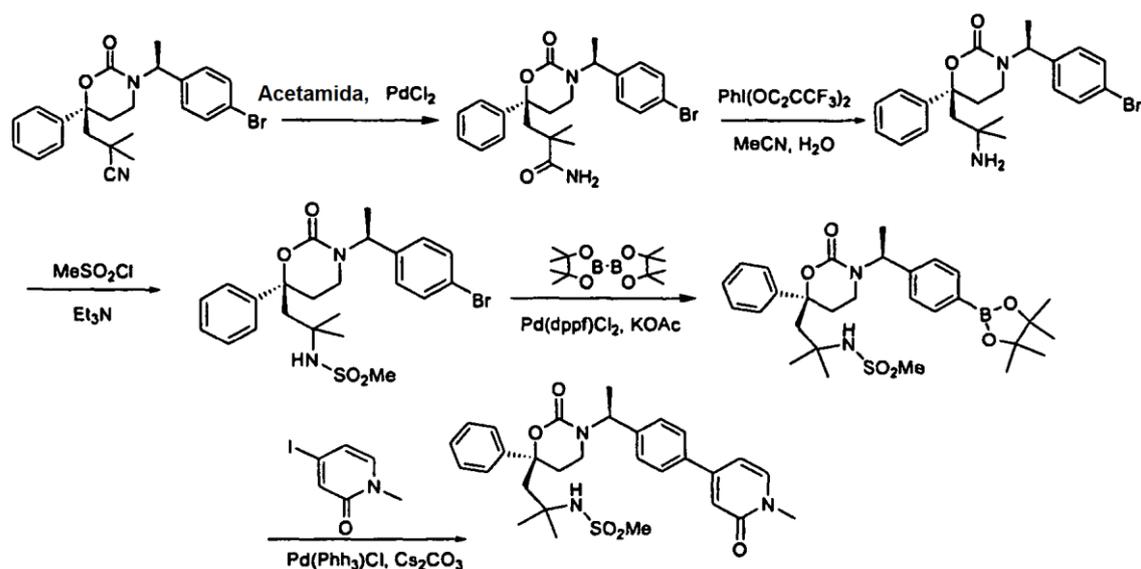


- 35 A una solución a ta de N-(2-metil-1-((S)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida (7 mg, 0,013 mmoles) en THF se añadió NaH (10 mg, 0,20 mmoles) seguido de yoduro de metilo (30 ul, 0,080 mmoles). La reacción se calentó a 60 °C durante 5 h. El matraz se enfrió a ta, luego a 0 °C antes de extinguirse con NH₄Cl ac sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y las fases orgánicas combinadas

se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron y se purificaron por HPLC prep proporcionando *N*-metil-*N*-(2-metil-1-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida (4,63 mg). Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,45$ min, $m/z = 552$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3) 7,55 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,35 -7,27 (m, 5H), 7,13 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,98 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,79 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 6,55 (q, 1H, $J = 7$ Hz), 3,62 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,73 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 2,74 (s, 3H), 2,46 (d, 1H, $J = 15\text{Hz}$), 2,39-2,36 (m, 2H), 2,25-21,6 (m, 1H), 1,53 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1,53 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Ejemplo 13

N-(2-metil-1-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida



Etapa 1

A una solución de 3-(*R*-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (1 g, 2,27 mmoles) en una mezcla de THF/ H_2O (3:1, 10 ml) se añadió acetamida (3,35 g, 56,75 mmoles) y PdCl_2 (0,402 g, 2,27 mmoles). La reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por CCF proporcionando 3-(*R*-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanamida (0,745 g, 71,6 %).

Etapa 2

A una solución de 3-(*R*-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanamida (0,74 g, 1,612 mmoles) en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (20 ml, 1:1) se añadió $\text{PhI}(\text{OC}_2\text{CCF}_3)_2$ (1,178 g, 2,74 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró proporcionando *S*-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (0,6 g, 87 %).

Etapa 3

A una solución de *S*-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (0,6 g, 1,39 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió Et_3N (0,84 g, 8,34 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C , se añadió MsCl (0,48 g, 4,17 mmoles). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se evaporó proporcionando el producto en bruto. El residuo se purificó por columna proporcionando *N*-1-*S*-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropan-2-il)-metil-sulfonamida (0,5 g, 70,4 %).

Etapa 4

A una solución de *N*-1-*S*-3-*S*-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropan-2-il)-metil-sulfonamida (0,5 g, 0,98 mmoles) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (0,399 g, 1,57 mmoles) en DMSO seco (15 ml) se añadió KOAc (0,31 g, 3,14 mmoles) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,025 g, 0,03 mmoles) bajo atmósfera de N_2 . Después de la adición, la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. Después de que la CCF mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadió agua (30 ml) y EtOAc (50 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre

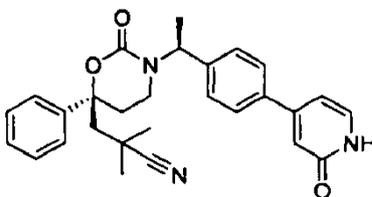
Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna proporcionando *N*-(2-metil-1-*S*-2-oxo-6-fenil-3-*S*-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)-metilsulfonamida (0,2 g, rendimiento: 37 %).

Etapa 5

- 5 A una solución de *N*-(2-metil-1-*S*-2-oxo-6-fenil-3-*S*-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)-metilsulfonamida (150 mg, 0,27 mmoles) y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en 1,4-dioxano seco (5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,3 ml, 6 mmoles) y Pd(PPh₃)Cl₂ (20 mg). Después de la adición, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 min. Después de que la CCF mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa proporcionando *N*-(2-metil-1-*S*-3-*S*-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-fenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metilsulfonamida (20 mg, 14 %). Procedimiento 2 de CL-EM *t*_R = 1,154 min, *m/z* = 538,1; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,25 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,55 (d, 3H), 2,50 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,54 (a, 1H), 5,67 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,30-7,50 (m, 8H).

Ejemplo 14

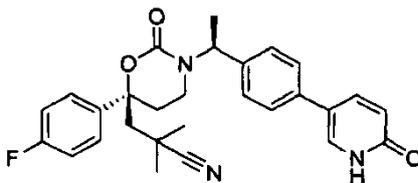
2,2-dimetil-3-((*R*)-2-oxo-3-((*S*)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetil-3-((*R*)-2-oxo-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo y 4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4. Procedimiento 1 de CL-EM *t*_R = 1,36 min, *m/z* = 456(M+1); RMN ¹H (CDCl₃) 7,77(d, 1H), 7,43-7,32 (m, 7H), 7,01 (t, 4H), 5,67 (q, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,57-2,43 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Ejemplo 15

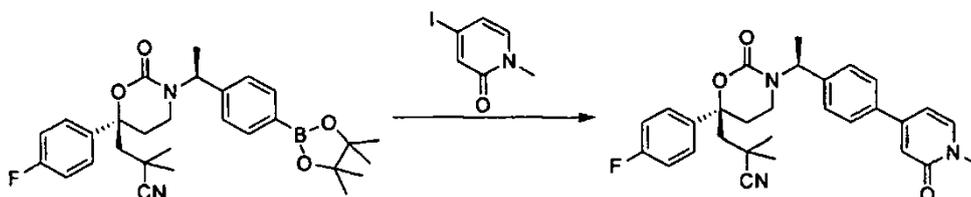
- 25 3-((*R*)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo y ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4. Procedimiento 1 de CL-EM *t*_R = 1,37 min, *m/z* = 474 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) 7,97, (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 6,98 (m, 3H), 5,67 (q, 1H), 3,00 (dt, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,13 (s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ejemplo 16

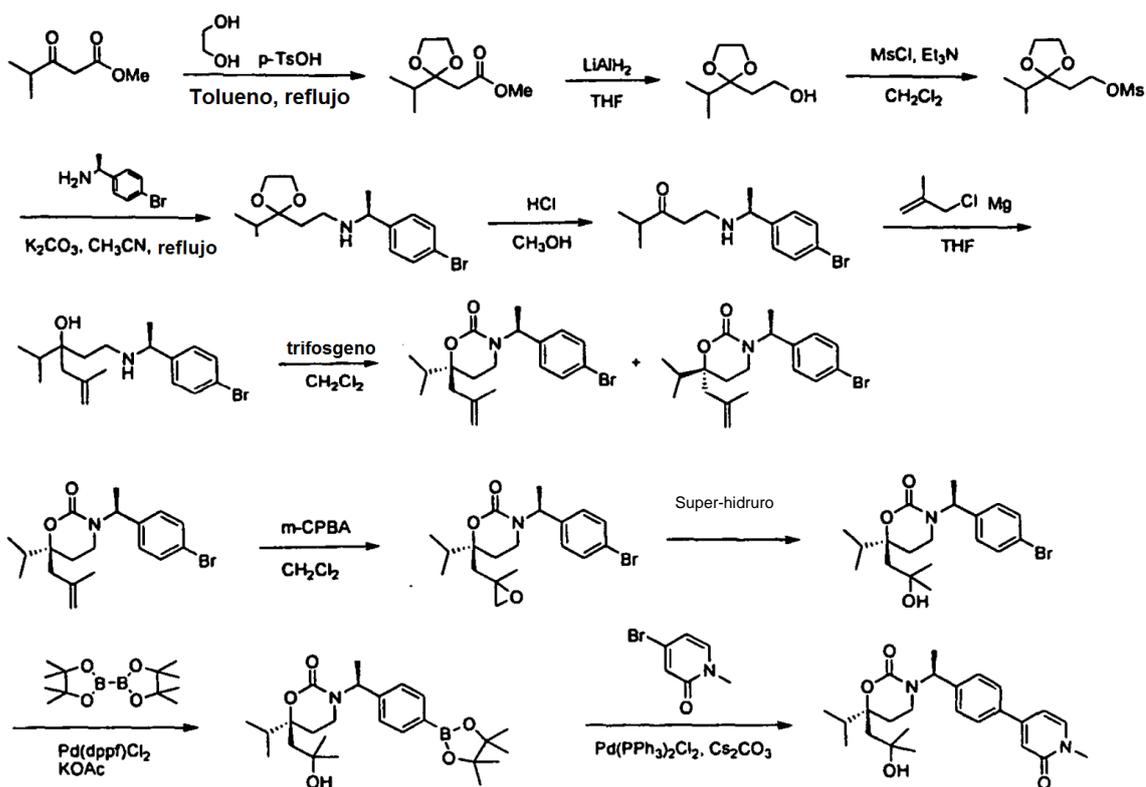
- 35 3-((*R*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



- 5 Una mezcla de 3-((*R*)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (100 mg, 0,21 mmoles) y 4-yodo-1-metil-1H-piridin-2-ona (40 mg, 0,17 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) y solución ac de Cs₂CO₃ (2,0 ml, 2M) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. La fase orgánica se separó y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando 3-((*R*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (55 mg, 66 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,096 min, m/z = 488,3; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,27 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 2,06 (s, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 5,60 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,99 (t, 2H), 7,26 (m, 5H).

Ejemplo 17

- 10 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 1

- 15 A una solución de 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (72 g, 0,5 moles) y etilenglicol (56 g, 1 mol) en tolueno (500 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (1,9 g, 0,01 moles). La mezcla se agitó a reflujo con una trampa de Dean-Stark para eliminar agua. La mezcla de reacción se lavó con una pequeña cantidad de agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío dando 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de metilo en bruto (67 g, rendimiento del 71 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2

- 20 En un matraz de tres bocas secado a la llama equipado con un embudo de adición, barra de agitación magnética, tapón de goma y una entrada de nitrógeno se dispuso LiAlH₄ (3,12 g, 82,1 mmoles) y THF (700 ml). Después de enfriarse a 0 °C se añadió gota a gota una solución de 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de metilo (12 g, 63,8 mmoles) en THF (160 ml) con agitación. La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 24 horas. La reacción se inactivó añadiendo agua (5 ml), 15 % de NaOH acuoso (10 ml) y agua (5 ml) lentamente. La fase orgánica se separó, y el residuo se extrajo con EtOAc (3x100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna dando 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)-etanol (6,8 g, 67 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,87-1,96 (m, 3H), 2,81 (s a, 1H), 3,69-3,72 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 4H).
- 25

Etapa 3

A una solución de 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)-etanol (8,0 g, 50 mmoles) y trietilamina (23,5 ml, 170 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (120 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (11,6 ml, 150 mmoles) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a ta hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el metanosulfonato de 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)etilo en bruto (12 g, bruto), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4

A una solución de metanosulfonato de 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)etilo (12 g, 50 mmoles) y (S)-1-(4-metoxifenil)-etilamina (19,9 g, 100 mmoles) en CH₃CN (250 ml) se añadió K₂CO₃ (8 g, 58 mmoles), y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 h. La solución se filtró, y el filtrado se concentró proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna dando (S)-1-(4-bromofenil)-N-(2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)etil)etanamina (6,5 g, rendimiento del 38 %).

Etapa 5

A una solución de (S)-1-(4-bromofenil)-N-(2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)etil)etanamina (6,5 g, 19 mmoles) en MeOH (60 ml) se añadió HCl conc (60 ml). La mezcla se agitó a 65 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a 0 °C, y el pH de la mezcla se ajustó a 7 añadiendo NaHCO₃ ac sat. La mezcla se concentró, y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando (S)-1-(1-(4-bromofenil)etilamino)-4-metilpentan-3-ona (5,5 g, rendimiento del 97 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,89 (sa, 1H), 2,54-2,62 (m, 4H), 2,66-2,69 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,41-7,44 (m, 2H).

Etapa 6

A una suspensión de Mg (11 g, 458 mmoles) y I₂ (0,5 g) en THF anhidro (50 ml) se añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (1 ml) para iniciar la reacción. Se añadió THF (300 ml), se añadió gota a gota más solución de 3-cloro-2-metilprop-1-eno (15 ml) en THF (20 ml) a la reacción a 0 °C bajo N₂ durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de (S)-1-(1-(4-bromofenil)-etilo amino)-4-metilpentan-3-ona (5 g) en THF (50 ml) a -78 °C durante 45 min. La reacción se agitó a ta durante 2 h, se extinguió cuidadosamente con NH₄Cl ac sat y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío dando 1-(S)-1-(4-bromofenilamino)-3-isopropil-5-metilhex-5-en-3-ol (6,4 g, rendimiento del 90 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 7

A una solución de 1-(S)-1-(4-bromofenilamino)-3-isopropil-5-metilhex-5-en-3-ol (6,4 g, 16,8 mmoles) y trietilamina (5,34 g, 52 mmoles) en CH₂Cl₂ (260 ml) se añadió trifosgeno (2,52 g, 8,5 mmoles) a 0 °C bajo N₂, y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna dando dos isómeros de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona.

Isómero 1: (1,85 g, rendimiento del 27 %) RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,83(d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,20-2,34 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,68-5,77 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Isómero 2: (1,25 g, rendimiento del 18 %) RMN ¹H (CDCl₃): 60,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,78-2,05 (m, 1H), 2,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,70-5,75 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Etapa 8

A una solución de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona, isómero 1 (500 mg, 1,32 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (64 ml) se añadió *m*-CPBA (455 g, 2,64 mmoles) a ta. La mezcla de reacción se agitó hasta que el material de partida se consumió (monitorizado por CCF). La mezcla se diluyó con (CH₃)₃COCH₃ (70 ml), se lavó con 30 % de Na₂S₂O₃ y NaHCO₃ ac (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-1,3-oxazinan-2-ona (520 mg, 99 %), que se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 9

A una solución del isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-1,3-oxazinan-2-ona (520 mg, 1,32 mmoles) en THF (32 ml) se añadió gota a gota LiEt₃BH (Super-Hydride, 13,6 ml, 13,6 mmoles) a

0 °C bajo N₂ durante 30 min, la solución resultante se agitó a 10-13 °C durante 21,5 h. A la mezcla se añadió H₂O₂ (40 ml). La solución resultante se diluyó con (CH₃)₃COCH₃ (380 ml) y se lavó con agua, 30 % de Na₂S₂O₃ ac y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna proporcionando el isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (320 mg, 61 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,51 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,91 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,36 (sa, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 1H), 5,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H).

Etapa 10

A una solución del isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (315 mg, 0,793 mmoles) en DMSO (10 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (602 mg, 2,38 mmoles), CH₃CO₂K (770 mg, 79,3 mmoles), Pd(dppf)₂Cl₂ (50 mg, 0,06 mmoles) bajo N₂, la reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando el isómero 1 de 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (250 mg, 71 %).

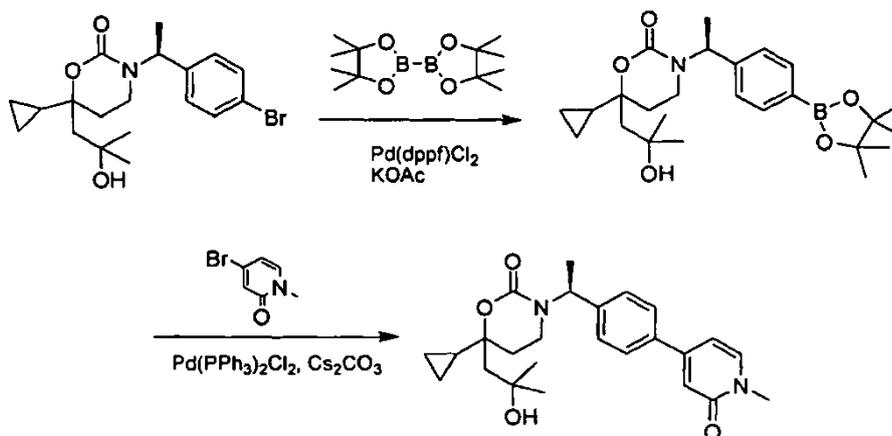
Etapa 11

A una solución del isómero 1 de 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (250 mg, 0,39 mmoles), 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (127 mg, 0,68 mmoles), Cs₂CO₃ (2 N, 4 ml) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (54 mg, 0,056 mmoles) bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa y HPLC preparativa proporcionando el isómero 1 de 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (79 mg, rendimiento del 47 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,023 min, m/z = 427,6; RMN ¹H (CDCl₃) 0,85 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,54 (m, 4H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,04 (sa, 1H), 2,01-2,18 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 5,80 (t, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,25-7,37(m, 2H), 7,50 (m, 2H).

Se preparó el isómero 2 de 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir del isómero 2 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en las Etapas 8 - 11 anteriores. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,023 min, m/z = 427,6; RMN ¹H (CDCl₃) 0,79 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,58 (d, 1H), 1,73-1,81 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 2,0 (sa, 1H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,65-2,68 (m, 1H), 3,04-3,07 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 5,75 (t, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 3H), 7,51 (m, 2H).

Ejemplo 18

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



Los dos diaestereómeros de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona se prepararon a partir de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 17 Etapas 1 - 7. El compuesto del título se preparó del siguiente modo.

Etapa 1

A una solución del isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (230 mg, 0,58 mmoles) en DMSO (15 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-

dioxaborolano (450 mg, 1,77 mmoles), $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ (800 mg, 8,16 mmoles), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,06 mmoles) bajo N_2 . La reacción se agitó a 90 °C durante 34 h, se extinguió con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando el isómero 1 de 6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (140 mg, 54,3 %).

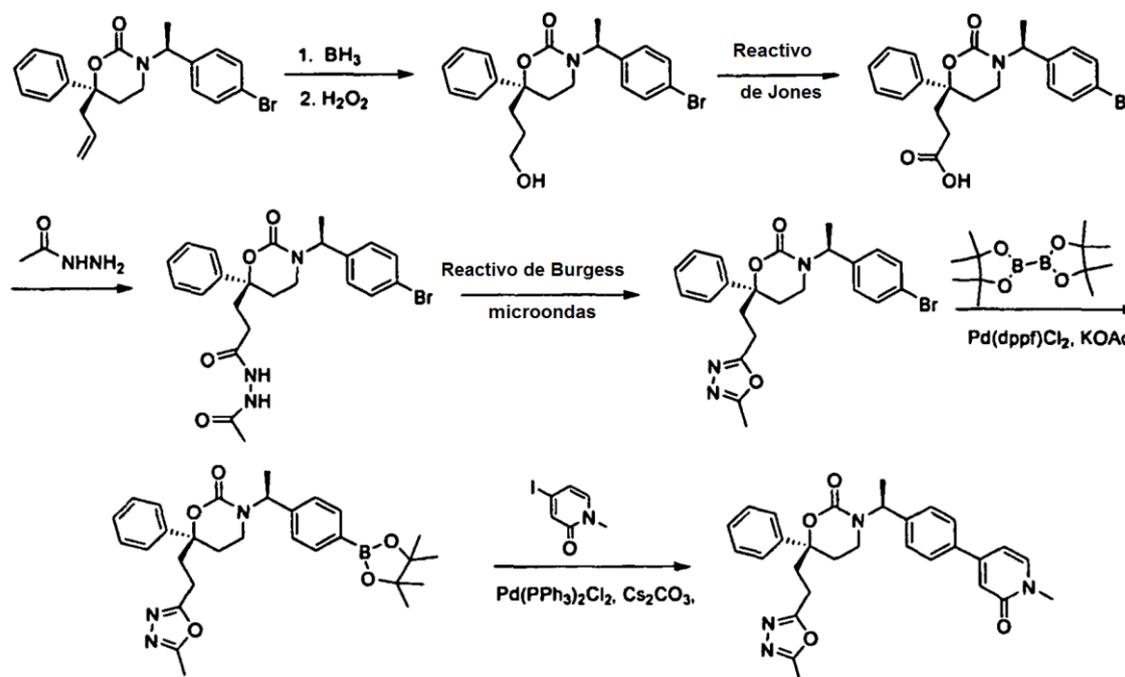
Etapa 2

A una solución del isómero 1 de 6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (140 mg, 0,316 mmoles), 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (74,3 mg, 0,316 mmoles), Cs_2CO_3 ac 2 M (3 ml) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0,043 mmoles) bajo N_2 . La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa y HPLC preparativa proporcionando el isómero 1 de 6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (49,5 mg, 37,7 %). Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,016$ min, $m/z = 367,2$; RMN ^1H (CDCl_3) 0,50 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 1,32 (m, 6H), 1,58 (d, 3H), 1,97 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,85 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)

Se preparó el isómero 2 de 6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir del isómero 2 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en las Etapas 1 y 2 inmediatamente anteriores. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 0,99$ min, $m/z = 367,1$; RMN ^1H (CDCl_3) 0,02 (m, 3H), 0,23 (m, 1H), 0,51 (m, 1H), 0,96 (s, 6H), 1,17 (d, 3H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,18 (m, 2H)

Ejemplo 19

(R)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 4

A una solución de N'-acetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanohidrazida (0,1 g, 0,21 mmoles) en THF (2 ml) se añadió reactivo de Burgess (75 mg, 0,315 mmoles). El vial cerrado se irradió en el microondas a 100 °C durante 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa proporcionando (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (58 mg, rendimiento: 59 %). RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,49-1,51 (m, 3H), 2,23-2,26 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,43-2,45 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 1H), 5,61-5,63 (m, 1H), 6,76-6,78 (d, 2H),

7,20-7,22 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 3H).

Etapa 5

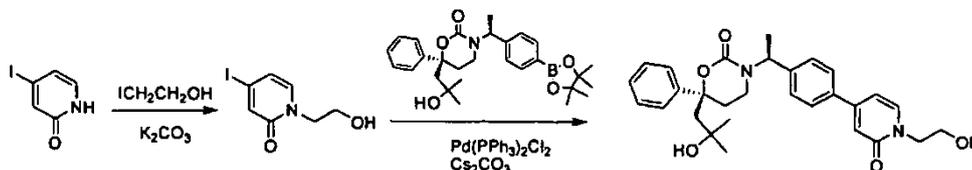
5 A una solución de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg, 1,04 mmoles) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (424 mg, 1,67 mmoles) en DMSO seco (20 ml) se añadió KOAc (326 mg, 3,33 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (25,3 mg, 0,031 mmoles) bajo N₂ atmósfera. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de que la CCF mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración, se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CCF prep proporcionando (*R*)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,395 g, rendimiento: 73,6 %).

Etapa 6

15 A una solución de (*R*)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (60 mg, 0,12 mmoles) y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (33 mg, 0,14 mmoles) en 1,4-dioxano seco (15 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (2 M, 1 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7,7 mg, 0,01 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h bajo atmósfera de N₂, el sólido se separó por filtración y la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por CCF prep proporcionando (*R*)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (25 mg, rendimiento: 41,8 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 0,984 min, m/z = 499,1; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,48-1,50 (m, 3H), 2,16-2,20 (m, 1H), 2,23-2,26 (m, 1H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,87-2,90 (m, 1H), 2,98-3,01 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,62-5,64 (m, 1H), 6,45-6,48 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,92-6,94 (d, 2H), 7,20-7,24 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H).

Ejemplo 20

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



Etapa 1

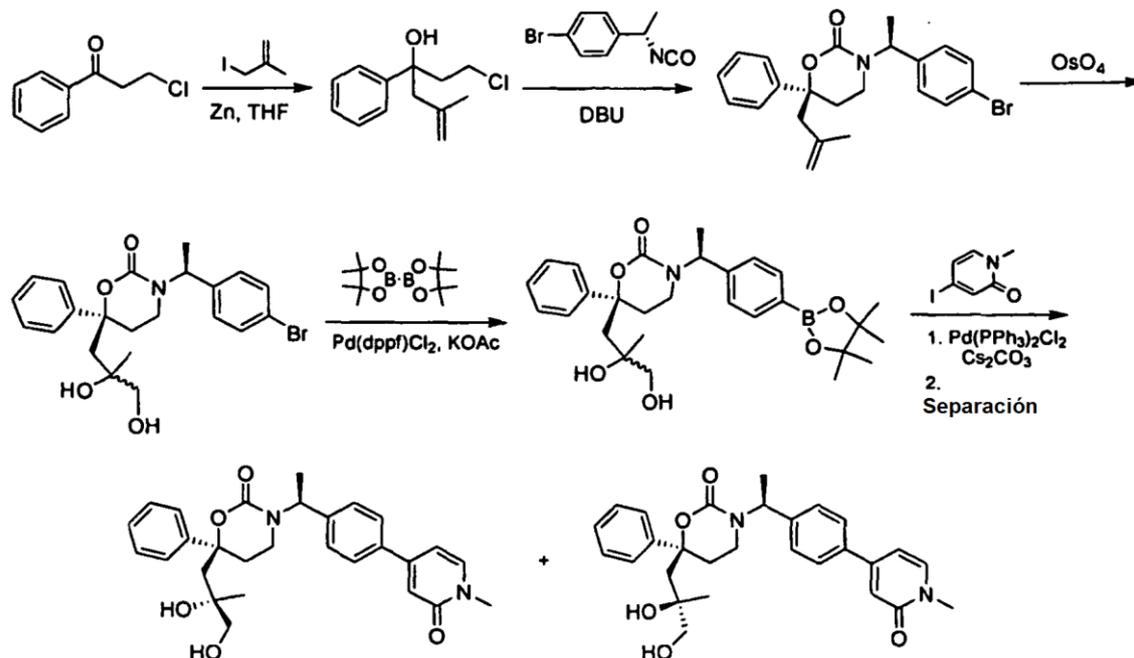
30 A la mezcla de 4-yodopiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,213 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió 2-yodoetanol (73 mg, 0,426 mmoles), K₂CO₃ (88 mg, 0,638 mmoles) a ta. La mezcla se agitó durante 2 h a ta. Después de completarse la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF proporcionando 1-(2-hidroxietil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona (60 mg, 100 %).

Etapa 2

35 Una mezcla de compuestos de (*S*)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (72 mg 0,150 mmoles), 1-(2-hidroxietil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona (48 mg 0,181 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0,020 mmoles) y Cs₂CO₃ (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para conseguir el producto en bruto, que se purificó por CCF proporcionando el compuesto (*S*)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (19,7 mg, 28 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,065 min, m/z = 491,2; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,10 (d, 6H), 1,50 (d, 3H), 2,20 (m, 5H), 2,35 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,35 (m, 8H).

Ejemplo 21

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



5 Etapa 1

Una solución de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (16,8 g, 0,1 moles) en THF (50 ml) se añadió a una suspensión bien agitada de polvo de cinc (13 g, 0,2 moles) en una mezcla de solución ac sat de NH_4Cl (260 ml) y THF (65 ml). Una solución de 3-yodo-2-metilprop-1-eno (36,4 g, 0,2 moles) en THF (50 ml) se añadió gota a gota. La reacción fue suavemente exotérmica, y la mezcla empezó a hervir a reflujo espontáneamente. Después de cesar el reflujo, la mezcla se agitó durante 1 h. La CCF mostró la 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona no había reaccionado completamente. Se añadió una solución de 3-yodo-2-metilprop-1-eno (18,2 g, 0,1 moles) en THF (30 ml), y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con éter de petróleo/EtOAc 50:1→30:1→5:1 dando 1-cloro-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (17 g, rendimiento del 76 %) como un aceite. RMN ^1H (CDCl₃): δ 1,28 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,68 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (m, 4H).

Etapa 2

Una mezcla de 1-cloro-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (2,9 g, 13 mmoles), (S)-1-bromo-4-(1-isocianatoetil)benceno (3,5 g, 16 mmoles) y DBU (8 g, 33 mmoles) en THF (80 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x), y la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar los disolventes, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna dando (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (1,62 g, rendimiento: 30 %).

Etapa 3

A una solución de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (300 mg, 0,726 mmoles), 4-óxido de 4-metilmorfolina (195 mg, 1,44 mmoles) en una mezcla de H_2O (6 ml), THF (30 ml) y *t*-BuOH (12 ml) se añadió óxido de osmio (VIII) (4 %, 0,231 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con 3 % de NaHSO_3 (15 ml x 3) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el producto en bruto (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (242 mg, 74,5 %).

30 Etapa 4

A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (235 mg, 0,524 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadieron KOAc (771,6 mg, 7,86 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg) bajo N_2 . La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa proporcionando (S)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (121 mg, 46,6 %).

Etapa 5

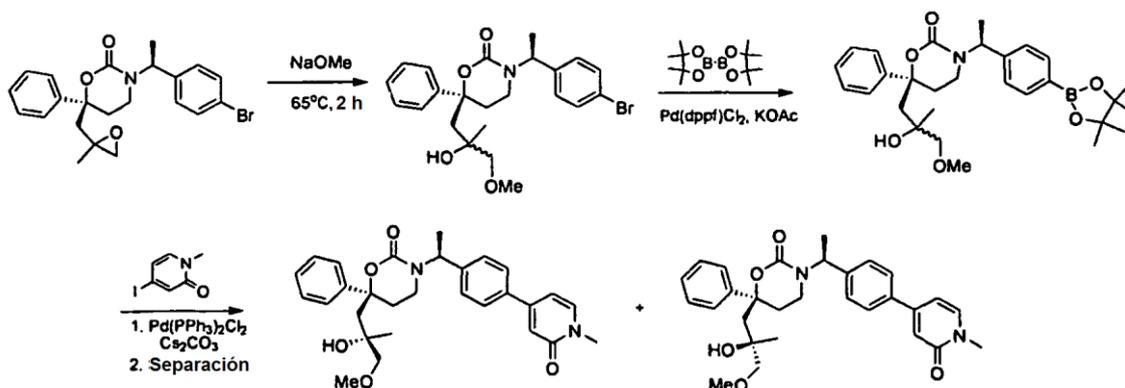
5 Una mezcla de (S)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (105 mg, 211,9 μmoles), 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (65 mg, 275,5 μmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg) en solución ac de Cs_2CO_3 (3 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa proporcionando dos isómeros de (6S)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

10 Isómero 1 (6,11 mg, 6 %): Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 0,84$ min, $m/z = 477,4$; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,97 (s, 3H), 1,55 (d, 3H), 2,27 (m, 3H), 2,38 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,68 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,36 (m, 8H).

15 Isómero 2 (6,78 mg, 6,7 %): Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 0,832$ min, $m/z = 477$; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,14 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,50 (s, 3H), 5,62 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,27 (m, 8H).

Ejemplo 22

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



20

Etapa 1

25 Se añadió sodio (90 mg) a MeOH (5 ml). Cuando el sodio había desaparecido se añadió una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-((2-metiloxiran-2-il)-metil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (500 mg, 1,16 μmoles) a la mezcla. La mezcla se agitó a 65 °C durante 5 h. A la mezcla se añadió H_2O y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa (2:1 de EP/EtOAc) proporcionando (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (227 mg, 42,3 %).

Etapa 2

30 A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (205 mg, 0,443 μmoles) en DMSO (5 ml) se añadió KOAc (435,13 mg, 4,43 μmoles), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (45 mg) bajo N_2 . La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa (EP:AE=1:2) proporcionando (S)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (113 mg, 50 %).

Etapa 3

35 Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 196,29 μmoles), 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (60,49 mg, 255,2 μmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg) y solución ac de Cs_2CO_3 (2 mol/l, 3 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa proporcionando dos isómeros de (6S)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-

40

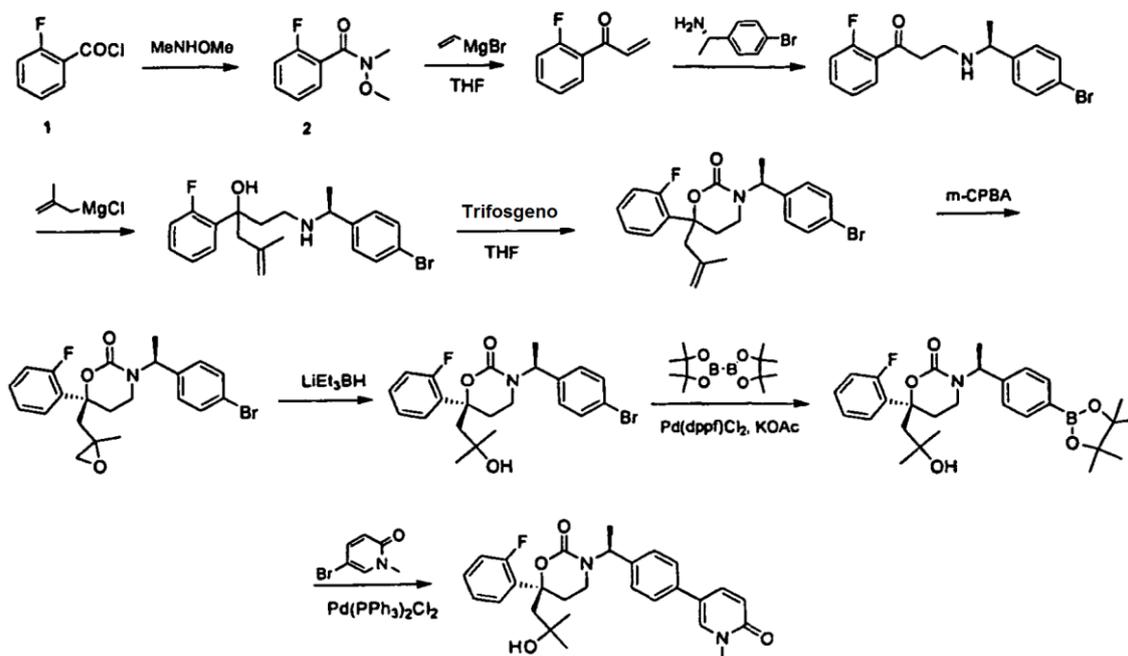
fenil-1,3-oxazinan-2-ona.

Isómero 1 (5,25 mg, 5,6 %): Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 0,921$ min, $m/z = 403,2$; RMN 1H ($CDCl_3$): δ 0,94 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 2,28 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,25 (d, 1H), 3,50 (s, 3H), 5,62 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,25 (m, 8H).

- 5 Isómero 2 (5,40 mg, 5,8 %): Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 0,923$ min, $m/z = 513,1$; RMN 1H ($CDCl_3$): δ 1,18 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,81 (d, 2H), 2,96 (d, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 5,62 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,26 (m, 8H).

Ejemplo 23

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



Etapas 1

- 15 A una solución de cloruro de 2-fluorobenzilo (50 g, 0,31 moles) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió *N,O*-dimetilhidroxilamina (46 g, 0,47 moles) y una solución de trietilamina (127 g, 1,26 moles) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a *ta*, y se agitó durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró proporcionando 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (48 g, rendimiento: 84,6 %).

Etapas 2

- 20 Una solución de 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (16 g, 87,4 mmoles) en THF (150 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente bromuro de vinilmagnesio (120 ml, 120 mmoles), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, se calentó lentamente a *ta* y se agitó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl ac 1 N (100 ml) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna proporcionando 1-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (7,6 g, rendimiento: 58,4 %) como un aceite incoloro.

Etapas 3

A una solución de 1-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (5,6 g, 37,3 mmoles) en CH_3CN (50 ml) se añadió (S)-1-(4-bromofenil)-etilamina (7,4 g, 37 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 h a 40 °C. La solución se concentró proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna dando (S)-3-(1-(4-bromofenil)-etilamino)-1-(2-fluorofenil)-propan-1-ona (4 g, rendimiento: 30,7 %) como un líquido amarillo.

30

Etapa 4

5 A una suspensión de Mg (2,5 g, 104 mmoles), I₂ (0,1 g) en THF anhidro (15 ml) se añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (0,6 ml, 6 mmoles). Después se añadió gota a gota una solución de 3-cloro-2-metilprop-1-eno (9 ml, 90 mmoles) en THF (120 ml) a 0 °C bajo N₂ en 30 min. Se añadió gota a gota (S)-3-(1-(4-bromofenil)-etilamino)-1-(2-fluorofenil)-propan-1-ona (3 g, 8,6 mmoles) en THF (50 ml) a -78 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se extinguió cuidadosamente mediante la adición de NH₄Cl ac sat. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío dando 1-(S-1-(4-bromofenil)-etilamino)-3-(2-fluorofenil)-5-metilhex-5-en-3-ol (3,3 g, rendimiento: 94,5 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

10 Etapa 5

15 A una mezcla de 1-(S-1-(4-bromofenil)etilamino)-3-(2-fluorofenil)-5-metilhex-5-en-3-ol (2 g, 5 mmoles) en una solución de trietilamina (1,5 g, 15 mmoles) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió trifosgeno (1,46 g, 5 mmoles) a 0 °C bajo N₂, y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando el producto en bruto (2,1 g, rendimiento: 99 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 6

20 A una solución de (S)-3-(1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona (3,2 g, 7,4 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) se añadió *m*-CPBA (2,6 g, 14,8 mmoles) a ta y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con (CH₃)₃COCH₃ (100 ml), se lavó con 30 % de Na₂S₂O₃ ac y NaHCO₃ ac, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 3-(S-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-metiloxiran-2-il-metil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,8 g, rendimiento: 84,3 %), que se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 7

25 A una solución de 3-(S-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-metiloxiran-2-il)-metil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,2 g, 4,92 mmoles) en THF (100 ml) se añadió gota a gota LiEt₃BH (Super-Hydride, 50 ml, 50 mmoles) a 0 °C bajo N₂ durante 30 min, y la mezcla resultante se agitó a 2-3 °C durante 1,5 h, y se agitó durante 2,5 h a 10-13 °C. Se añadió gota a gota H₂O₂ (20 ml) y la mezcla de reacción se diluyó con (CH₃)₃COCH₃ (280 ml). La mezcla se lavó con agua, 30 % de Na₂S₂O₃ ac y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna proporcionando (S)-3-(S-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (550 mg, 23,9 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,03 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,21-2,22 (m, 1H), 2,31 (dd, *J* = 0,8, 15,2 Hz, 1H), 2,77-2,81 (m, 1H), 5,56 (q, *J* = 2,8 Hz, 2H), 6,82-6,83 (m, 2H), 6,85-6,94 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,26-7,40 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H).

Etapa 8

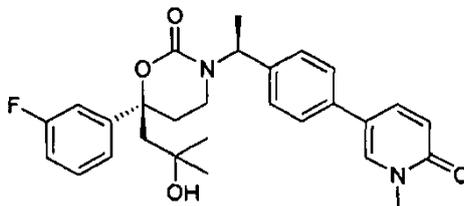
35 A una solución de (S)-3-(S-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (540 mg, 1,2 mmoles) en DMSO (15 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (900 mg, 3,3 mmoles), CH₃CO₂K (1,5 g, 16 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (108 mg, 0,13 mmoles) bajo N₂, y la reacción se agitó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla se inactivó con agua, y se extrajo con EtOAc (90 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa proporcionando (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (360 mg, 62 %) como un líquido amarillo.

Etapa 9

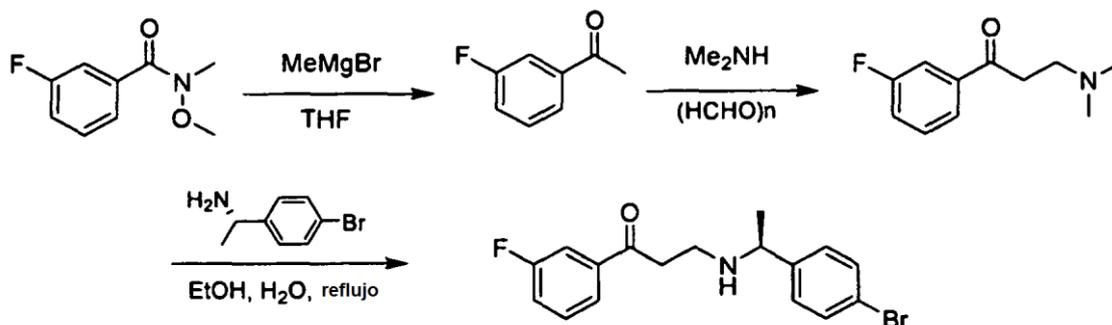
45 A una solución de (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (120 mg, 0,24 mmoles), 5-bromo-1-metilpiridin-2-(1H)-ona (54 mg, 0,28 mmoles), Cs₂CO₃ ac 2 N (2 ml) en dioxano (8 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 0,024 mmoles) bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h y se extinguió mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml), y la fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa y HPLC preparativa proporcionando (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (14 mg, rendimiento: 10 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,2 min, m/z = 473,9; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,21 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,15-2,26 (m, 3H), 2,33 (dd, *J* = 11,2, 26,4 Hz, 1H), 2,43-2,46 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 5,62 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,48-7,70 (m, 2H).

Ejemplo 24

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



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-(1-(4-bromofenil)etilamino)-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en las Etapas 4-9 en el Ejemplo 23. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,416$ min, $m/z = 500,9$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,18 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 2,05-2,28 (m, 4H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,64 (q, 1H), 6,57-6,59 (m, 1H), 6,88-7,19 (m, 5H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H)
- 10 Se preparó (S)-3-(1-(4-bromofenil)etilamino)-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona como se muestra a continuación.

**Etapas 1**

- 15 Una solución de 3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (16 g, 87,4 mmoles) en THF (150 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente bromuro de vinilmagnesio (120 ml, 120 mmoles). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, a ta durante 3 h, y se extinguió mediante la adición de HCl ac 1 N (100 ml) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna proporcionando 1-(3-fluorofenil)etanona (9,7 g, rendimiento: 75 %) como un aceite incoloro.

Etapas 2

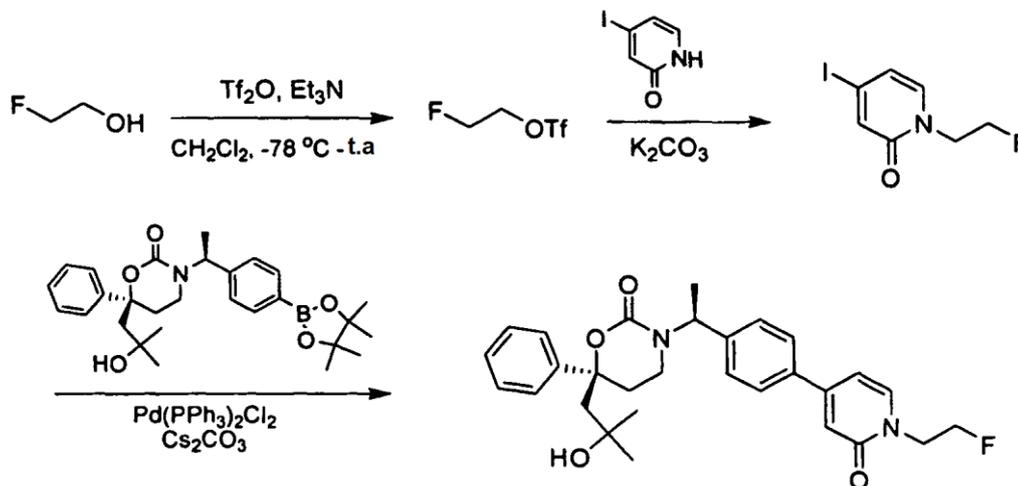
- 20 Se suspendieron 1-(3-fluorofenil)etanona (17 g, 0,123 moles), dimetilamina (13,7 g, 0,172 moles) y paraformaldehído (5,5 g, 0,185 moles) en etanol (50 ml), y se añadió solución conc de HCl (0,3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se lavó con EtOAc (3 x) dando 3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona (20,7 g, 88 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 3

- 25 Una solución de 3-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-propan-1-ona (17 g, 0,087 moles) y (S)-1-(4-bromofenil)-etanamina (17 g, 0,087 moles) en una mezcla de EtOH (50 ml) y H_2O (50 ml) se sometió a reflujo a 80 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna proporcionando (S)-3-(1-(4-bromofenil)-etilamino)-1-(3-fluorofenil)-propan-1-ona (6,2 g, 20 %).

Ejemplo 25

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



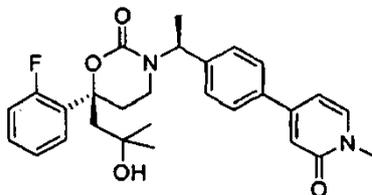
- 5 Se preparó 1-(2-fluoroetil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona a partir de 4-yodopiridin-2(1H)-ona y trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 20 Etapa 1.

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 1-(2-fluoroetil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,09$ min, $m/z = 515, 493, 475, 435$.

10

Ejemplo 26

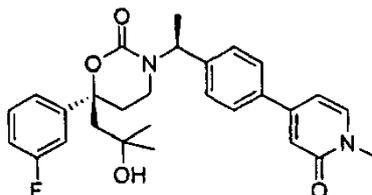
(S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 Etapa 9. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,58$ min, $m/z = 501, 479, 421$.

Ejemplo 27

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

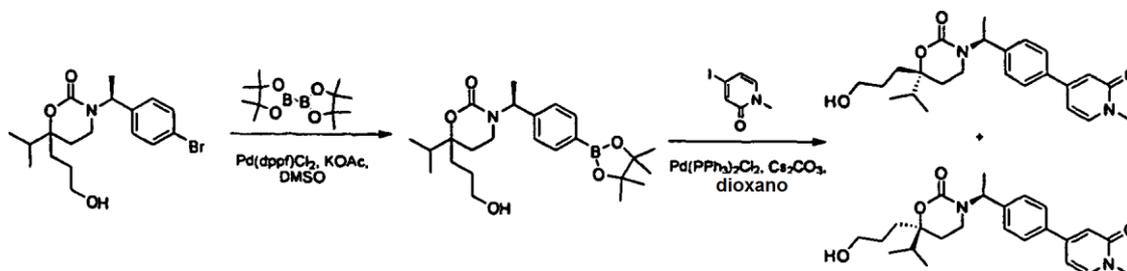


- 25 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(3-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 Etapa 9. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,57$ min, $m/z = 501, 479, 421$.

25

Ejemplo 28

6-(3-hidroxiopropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

**Etapa 1**

- 5 A una mezcla de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,26 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (198 mg, 0,783 mmoles), acetato de potasio (256 mg, 2,61 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,0261 mmoles) bajo N₂. La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h, se trató con EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró dando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa dando 6-(3-hidroxiopropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 35 %),

Etapa 2

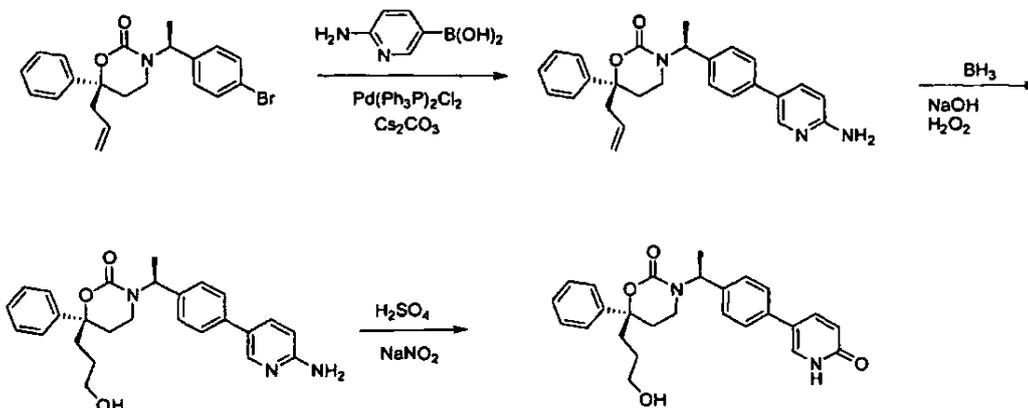
- 15 Una mezcla de 6-(3-hidroxiopropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 0,092 mmoles), 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,085 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6 mg, 0,0085 mmoles) y Cs₂CO₃ (2 N, 0,425 ml, 0,85 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se sometió a reflujo durante 3 h bajo N₂. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), y la fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando dos isómeros.

- 20 Isómero 1: (2,20 mg, 6 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,06 min, m/z = 413; m/z = RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,00 (m, 6H), 1,62 (m, 7H), 1,82 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 5,71 (q, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,75 (m, 3H),

Isómero 2: (2,10 mg, 6 %) Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,03 min, m/z = 413; RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,86 (m, 6H), 1,53 (m, 5H), 1,71 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,49 (t, 2H), 3,52 (s, 3H), 5,59 (q, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,63 (m, 3H),

Ejemplo 29

25 4108.1002-007 EJEMPLO 221

(R)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona**Etapa 1**

- 30 Una mezcla de *(R)*-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (150 mg, 0,375 mmoles) y ácido 6-aminopiridin-3-ilborónico (56 mg, 0,45 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg) y solución acuosa de Cs₂CO₃ (0,5 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La fase orgánica se separó y se concentró dando el

producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa dando (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (90 mg, 60 %).

Etapa 2

- 5 A una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (90 mg, 0,23 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (3,0 ml, 1 mol/l, 4 mmoles) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua. Entonces se añadió NaOH (2 ml, 3 mol/l) y H_2O_2 (1 ml) a la mezcla anterior. Cuando la reacción terminó, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa dando (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 41 %).

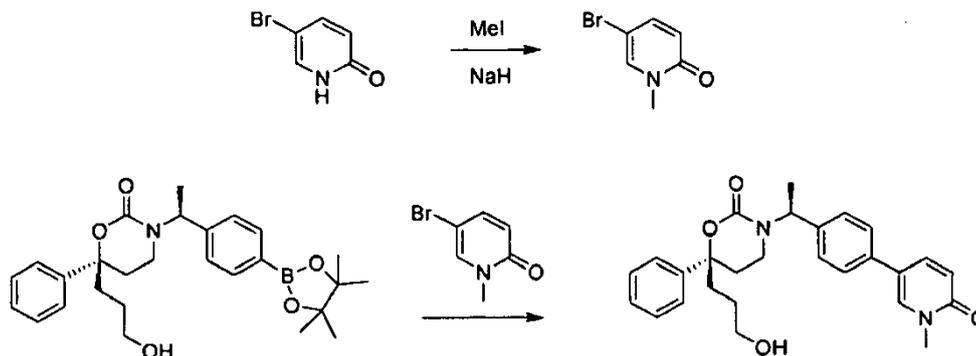
10 Etapa 3

- Se disolvió (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 0,09 mmoles) en H_2SO_4 3,5 M (10 ml) y se añadió NaNO_2 2 M (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se trató con solución de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró proporcionando el residuo, que se purificó por HPLC preparativa dando (*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (10 mg, 20 %). Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,66$, min, $m/z = 433, 455$; RMN ^1H (CDCl_3): 1,36 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,18-7,32 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 7,62 (m, 1H).

Ejemplo 30

20 4108.1002-007 EJEMPLO 313

(*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 1

- 25 A una suspensión de NaH (4,8 g, 0,2 moles) en THF (10 ml) se añadió una solución de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (8,6 g, 0,05 moles) en THF (120 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se añadió CH_3I (35,5 g, 0,25 moles). La mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl . La fase orgánica se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna dando 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (8,9 g, 96,78 %). RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,5$ (s, 3H), 6,52 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,45 (m, 1H).

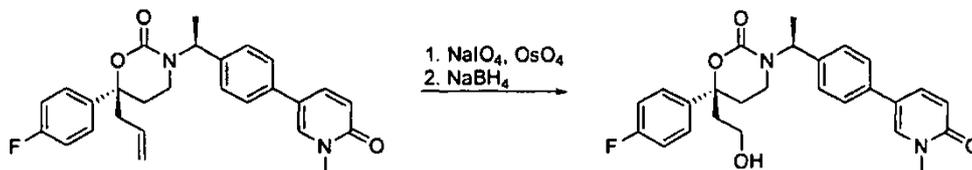
Etapa 2

- 30 Una mezcla de (*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,7 g, 3,7 mmoles) y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (816 mg, 4,4 mmoles), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (200 mg) y solución ac de Cs_2CO_3 (4 ml, 2M) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. Cuando la reacción terminó, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró dando producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando (*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (614 mg, 37 %). Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,075$ min, $m/z = 447, 1$; RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,38$ (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 5,63 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 6H), 7,48 (m, 1H).

Ejemplo 31

4108.1002-007 EJEMPLO458]

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



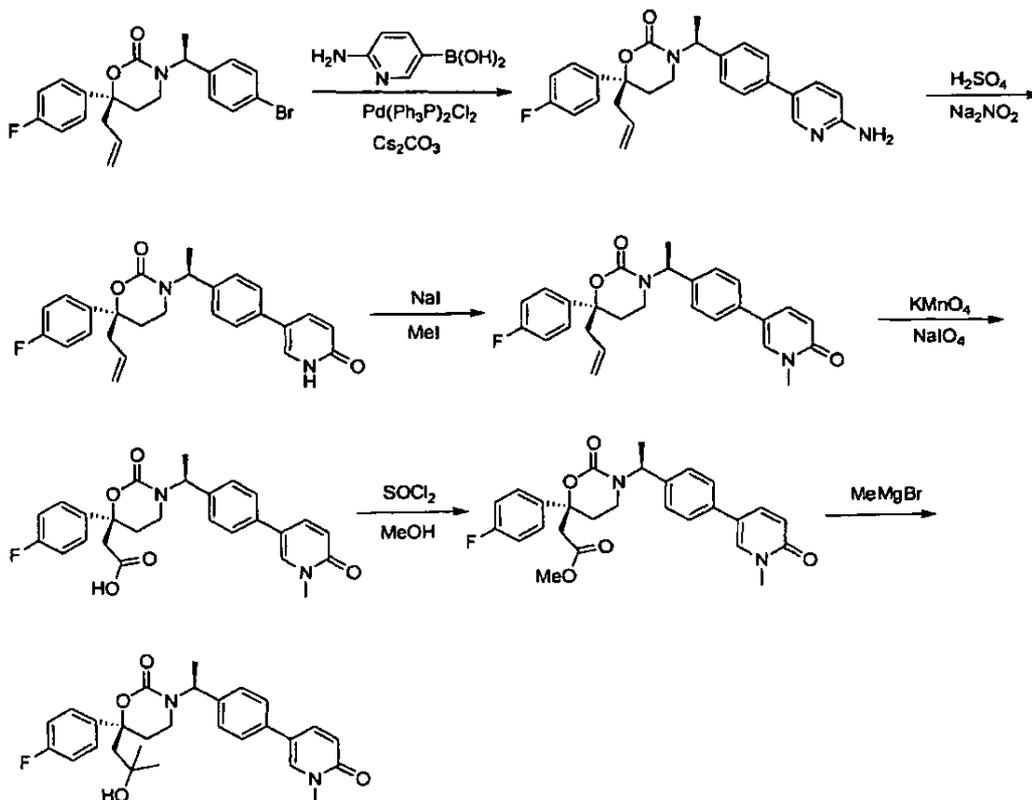
- 5 A una solución de (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,064 g, 0,144 mmoles, 1,0 equiv) en THF-H₂O (1:1, 6 ml) se añadieron NaIO₄ (0,145 g, 0,678 mmoles, 4,7 equiv) y OsO₄ (2,5 % en peso de solución en t-BuOH, 0,048 g, 0,0047 mmoles, 0,033 equiv), y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió NaBH₄ (0,100 g). Después de agitar la mezcla durante 0,5 h a ta se añadió acetona. Los disolventes se eliminaron a vacío, el residuo se trató con salmuera saturada, se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 µm 19 x 50 mm, 10 % →90 % de CH₃CN/H₂O, 0,1 % de CF₃COOH durante 8 min y luego 90 % de CH₃CN/H₂O, 0,1 % de CF₃COOH durante 2 min, velocidad de flujo 20 ml/min) proporcionando (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-etil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona.
- 15 Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,21 min, m/z = 451 (M+1); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (m, 1H), 7,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 4H), 7,00-6,92 (m, 4H), 6,52 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,45 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,01 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -117,19 (m).

Ejemplo 32

20 4108.1002-007 EJEMPLO 459]

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

Procedimiento 1



Etapa 1

Una mezcla de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,6 g, 3,84 mmoles) y ácido 6-aminopiridin-3-ilborónico (1,0 g, 4,61 mmoles), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (150 mg) y solución ac de Cs₂CO₃ (3,84 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (150 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il) fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,5 g, 90 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,51 (d, 3H), 2,17-2,31 (m, 3H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,99-5,09 (m, 2H), 5,65-5,71 (m, 2H), 6,54 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,03 (t, 2H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

10 Etapa 2

A una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,5 g, 3,47 mmoles) en H₂SO₄ 3,5 M (25 ml) se añadió NaNO₂ 2 M (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se trató con solución acuosa de NaOH (8 %), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (891 mg, 59 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,52 (d, 3H), 2,15-2,38 (m, 3H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 4,99-5,11 (m, 2H), 5,65-5,74 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,20-7,27 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,77 (m, 1H).

Etapa 3

A una suspensión de NaH (330 mg, 8,24 mmoles) en THF (20 ml) se añadió una solución de (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (891 mg, 0,174 mmoles) en THF (30 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió CH₃I (2 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se separó y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (634 mg, 69 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,52 (d, 3H), 2,16-2,35 (m, 3H), 2,52-2,64 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 5,00-5,11 (m, 2H), 5,66-5,74 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,02 (t, 2H), 7,11-7,14 (d, 2H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,53 (m, 1H).

Etapa 4

A una solución de (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (320 mg, 0,717 mmoles) en acetona (20 ml) se añadió solución acuosa de KMnO₄ y NaIO₄ (15 ml). Entonces la mezcla formada se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se ajustó a pH = 5-6 con solución de HCl ac 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando ácido 2-((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético.

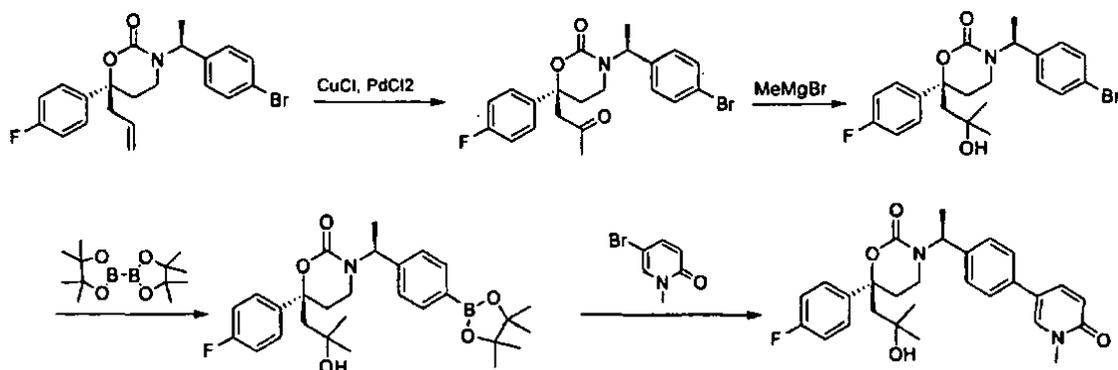
35 Etapa 5

A una solución de ácido 2-((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético (290 mg, 0,625 moles) en MeOH (20 ml) se añadió SOCl₂ (2 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró dando el residuo, que se purificó por CCF preparativa dando 2-((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acetato de metilo (130 mg, 43,5 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,52 (d, 3H), 2,36-2,55 (m, 3H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,90-3,04 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,66 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,03 (t, 2H), 7,13-7,15 (d, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,56 (m, 1H).

Etapa 6

A una solución de 2-((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acetato de metilo (130 mg, 0,22 mmoles) en THF seco (20 ml) se añadió MeMgBr (2 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó bajo N₂ a ta durante la noche. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando el residuo, que se purificó por HPLC preparativa dando (*S*)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (24 mg, 30 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,116 min, m/z = 479,1; RMN ¹H (CDCl₃): 1,1 (m, 6H), 1,18 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,21 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,18 (m, 4H).

Procedimiento 2



Etapa 1

5 A una solución de (*R*)-6-*alil*-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (5 g, 12 mmoles) y CuCl (2,75 g, 27,8 mmoles) en DMF seca (50 ml) se añadió H₂O (20 ml) y PdCl₂ (950 mg, 3,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó vigorosamente bajo un balón de oxígeno durante 24 h. Después de que la CCF mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadió agua (200 ml) y EtOAc (50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-oxopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (5,25 g, 92 %), que se purificó por cromatografía en columna. RMN ¹H (CDCl₃): 1,47 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,10-2,36 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,19-7,33 (m, 4H).

Etapa 2

15 A una solución de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-oxopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (5,25 g, 12,1 mmoles) en THF anhidro (100 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (20 ml, 60 mmoles) a -78 °C bajo nitrógeno. Entonces la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se extinguió con NH₄Cl acuoso. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral proporcionando (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,5 mg, 46 %). RMN ¹H (CDCl₃): 1,08 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,48 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,15-7,28 (m, 5H).

Etapa 3

25 Una mezcla de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (640 mg, 1,42 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (470 mg, 1,85 mmoles), PdCl₂dppf (40 mg, 0,047 mmoles), KOAc (490 mg, 4,97 mmoles) en DMSO (8 ml) se calentó a 90 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa proporcionando (*S*)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (700 mg, 99 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,08 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,51 (t, 3H), 1,94 (m, 2H), 2,16 (m, 5H), 2,33 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 6,99 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,61 (m, 2H).

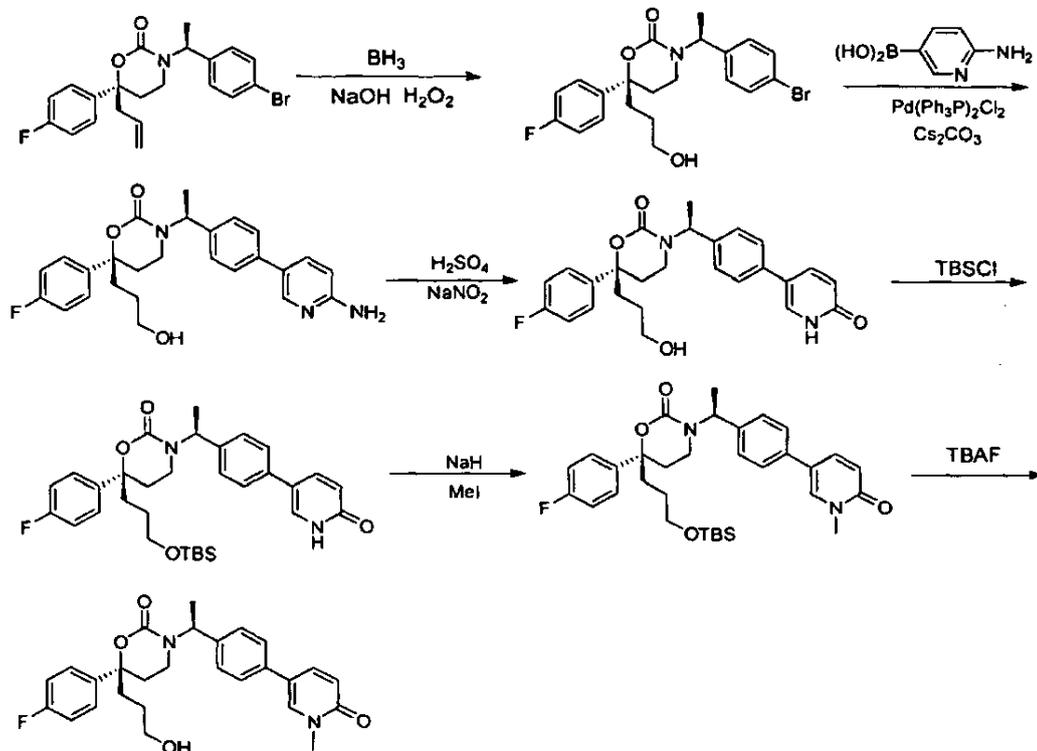
Etapa 4

35 Una mezcla de (*S*)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (700 mg, 1,41 mmoles), 5-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (398 mg, 2,12 mmoles), PdCl₂(Ph₃P)₂ (70 mg), Cs₂CO₃ (1,5 ml, 3,0 mmoles) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa proporcionando (*S*)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (150 mg, 22 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,12 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,51 (t, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 5,69 (q, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,99 (m, 4H), 7,18 (m, 2H) δ 7,27 (m, 2H) δ 7,42 (m, 1H), 7,52 (m, 1H).

40

Ejemplo 33

4108.1002-007 EJEMPLO 460

(R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

5 Etapa 1

A una solución de *(R)*-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,19 g, 2,8 mmoles) en THF (30 ml) se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (8,5 ml, 1 mol/l, 8,5 mmoles) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua. Entonces se añadieron NaOH (1 mol/l, 6 ml) y H_2O_2 (5 ml) a la mezcla anterior. Cuando la reacción terminó, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando *(R)*-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,13 g, 92 %).

Etapa 2

Una mezcla de *(R)*-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (520 mg, 1,2 mmoles) y ácido 6-aminopiridin-3-ilborónico (280 mg, 1,44 mmoles), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (100 mg) y solución acuosa de Cs_2CO_3 (3 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La fase orgánica se separó y se concentró dando producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando *(R)*-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (400 mg, 74 %).

Etapa 3

Se disolvió *(R)*-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (400 mg, 0,88 mmoles) en H_2SO_4 3,5 M (10 ml), y se añadió NaNO_2 2 M (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se trató entonces con solución acuosa de NaOH (8 %) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró dando producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando *(R)*-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (350 mg, 0,78 mmoles). RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,10-1,25 (m, 8H), 1,37 (m, 1H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,78-1,93 (m, 2H), 2,10-2,38 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,31-3,97 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 5,53-5,63 (m, 1H), 6,85-7,15 (m, 3H), 7,35-7,55 (m, 1H), 7,75-7,89 (m, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H).

Etapa 4

Una mezcla de *(R)*-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,78 mmoles), imidazol (142,8 mg, 2,1 mmoles) y *tert*-butilclorodimetilsilano (350 mg, 2,34 mmoles)

en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando (*R*)-6-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propil)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona en bruto (120 mg), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

5 Etapa 5

A una suspensión de NaH (18 mg, 0,72 mmoles) en THF (0,5 ml) se añadió una solución de (*R*)-6-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propil)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,18 mmoles) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. Luego se añadió CH₃I (613 mg, 43,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con solución ac de NH₄Cl. La fase orgánica se separó y se concentró dando (*R*)-6-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propil)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (104 mg, 100 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

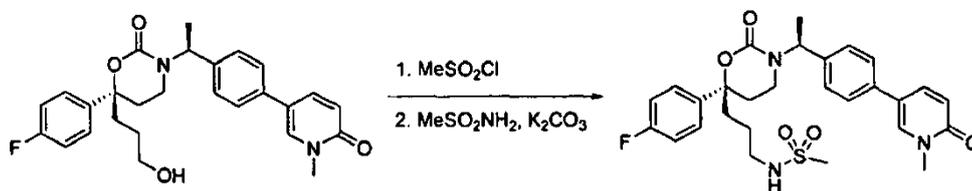
Etapa 6

Una mezcla de (*R*)-6-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propil)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 0,35 mmoles) y TBAF (182 mg, 0,7 mmoles) en CH₃CN se agitó y se calentó a reflujo durante 15 min. Cuando la reacción terminó, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa dando (*R*)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxi)propil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (5,01 mg, 4 %). Procedimiento 2 de CL-EM *t*_R = 1,065 min, *m/z* = 464,21; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,38 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 5,63 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,87-6,98 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,29(m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,55 (m, 1H).

Ejemplo 34

4108.1002-007 EJEMPLO 461

25 N-(3-((*R*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propil)metanosulfonamida

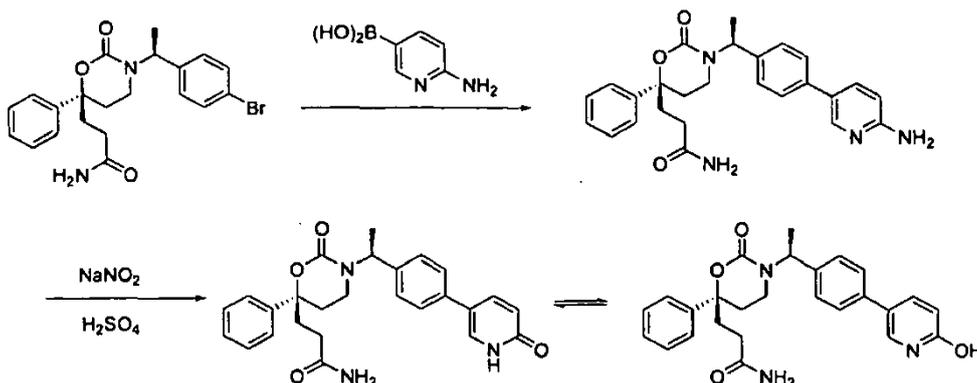


El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxi)propil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona mediante tratamiento con (i) MeSO₂Cl y (ii) MeSO₂NH₂. Procedimiento 2 de CL-EM *t*_R = 1,02 min, *m/z* = 542,3; RMN ¹H (CDCl₃) 1,35 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,17-2,33 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,38 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,99 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,63 (d, 1H).

Ejemplo 35

4108.1002-007 EJEMPLO 484

35 3-((*R*)-2-oxo-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil)-1,3-oxazinan-6-il)propanamida



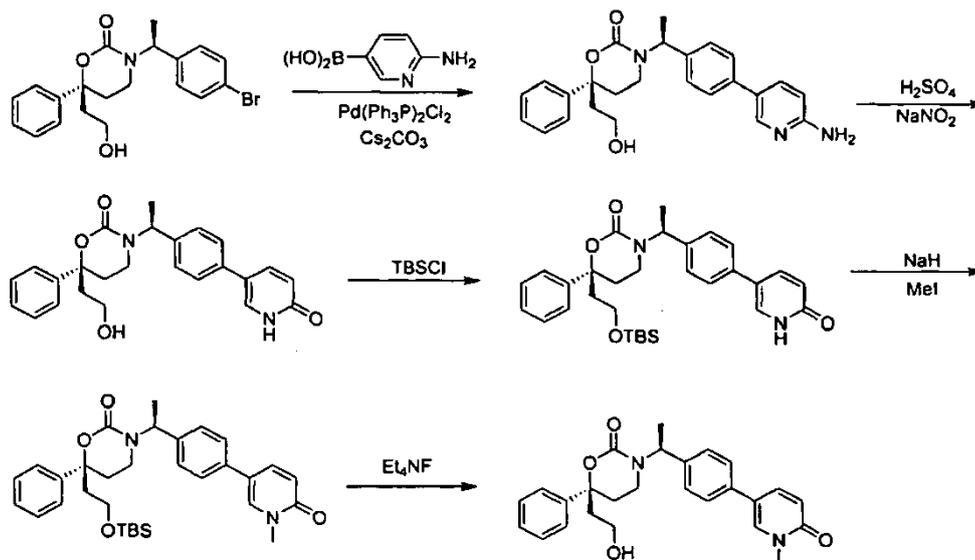
El compuesto del título se preparó a partir de 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 33 Etapas 2 y 3. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 0,999$ min, $m/z = 446,1$; RMN 1H (CD_3OD) 1,53 (d, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,18-2,34 (m, 4H), 2,35-2,51 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,24-7,44 (m, 7H), 7,59 (m, 1H), 7,87 (m, 1H).

5

Ejemplo 36

4108.1002-007 EJEMPLO 485

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

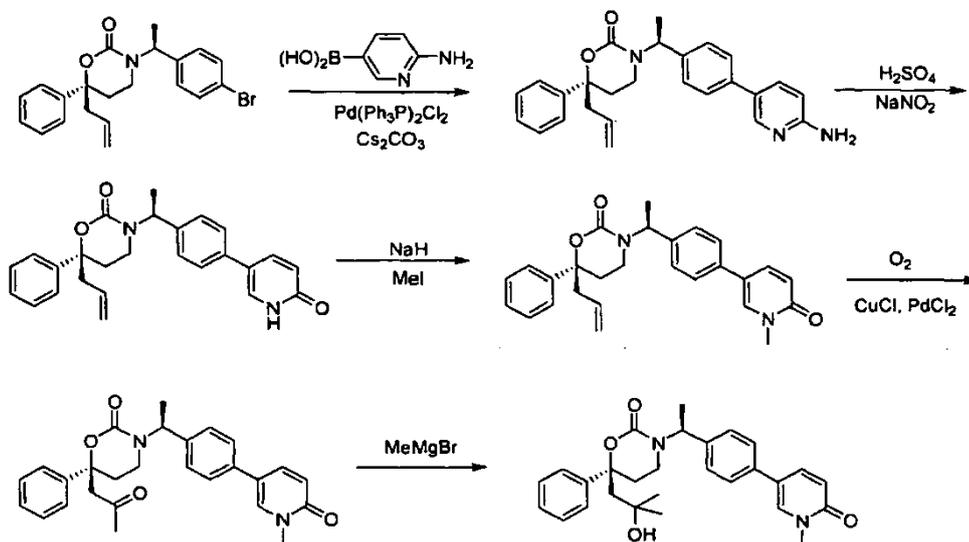


10 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 33 Etapas 2 a 6. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,038$ min, $m/z = 433,1$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,48 (d, 3H), 2,06-2,19 (m, 2H), 2,11-2,31 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 7,47 (d, 1H).

Ejemplo 37

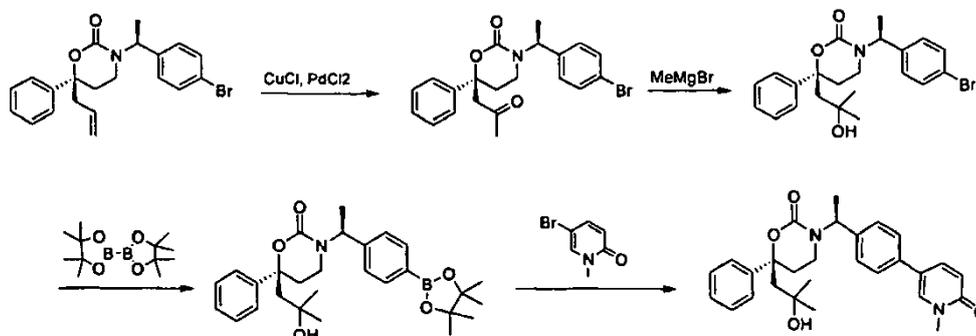
4108.1002-007 EJEMPLO 486

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

Procedimiento 1

El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-6-*alil*-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 33 Etapas 2, 3 y 5, seguido de procedimientos análogos a aquellos descritos en la Preparación 1 Procedimiento 1 Etapas 4 y 6. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,116$ min, $m/z = 461,1$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,09 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,51 (m, 3H), 2,05-2,20 (4H), 2,40 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 5,64 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 7,50 (m, 1H).

Procedimiento 2



Etapas 1

A una solución de (*R*)-6-*alil*-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (20 g, 50 mmoles) y CuCl (12,4 g, 125 mmoles) en DMF seca (50 ml) se añadió H_2O (12 ml) y $PdCl_2$ (2,66 g, 15 mmoles) a 0 ~ -5 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a ta gradualmente durante 48 h bajo O_2 . Después de que la CCF mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadieron agua (200 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna dando (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromo-fenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (12 g, 58 %).

Etapas 2

A una solución de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (12 g, 28,8 mmoles) en THF anhidro (100 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (48 ml, 144 mmoles) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl (50 ml) en un baño de agua con hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío dando el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral proporcionando (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6,6 g, 53 %).

Etapas 3

A una solución de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6,6 g, 15,2 mmoles) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,1 g, 24,3 mmoles) en DMSO seco (20 ml) se añadió KOAc (4,8 g, 48,6 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (372 mg, 0,46 mmoles). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 100 °C durante 20 h. Después de que la CCF mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadieron agua (60 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna dando (*S*)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (4,4 g, 60 %).

Etapas 4

A una solución de (*S*)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,2 g, 4,58 mmoles) y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,37 g, 7,33 mmoles) en 1,4-dioxano seco (4 ml) se añadió solución acuosa de $CsCO_3$ (10 ml, 10 mmoles) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (967 mg, 1,38 mmoles). Después de la adición, la mezcla se calentó a 110 °C durante 30 min en un microondas. Después de que la CCF mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se separó por filtración. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró dando un residuo, que se purificó por HPLC preparativa dando (*S*)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (730 mg, 35 %). RMN 1H ($CDCl_3$): 1,09 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,51 (m, 3H), 2,05-2,20 (4H), 2,40 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 5,64 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 7,50 (m, 1H). El compuesto se recrystalizó por dos procedimientos.

45

Procedimiento A de recristalización

Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (aprox. 2,94 g) y acetato de isopropilo (160 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente o se calentó a 50 °C hasta que la mayoría del sólido se disolvió. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de HPLC y luego el filtrado se agitó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a *ta* bajo alto vacío proporcionando 1,43 g (49 %) de un sólido cristalino. P.f. 95-101 °C. Se determinó que esta forma era un hidrato que liberó 3,6 % de agua en peso al ser calentado.

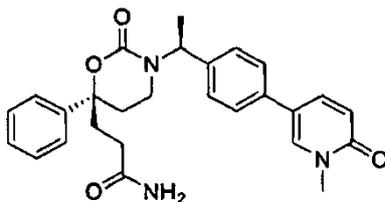
Procedimiento B de recristalización

Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (aprox. 10,03 g) y acetato de isopropilo (600 ml) se calentó a reflujo en una bañía de aceite de 130 °C hasta que el sólido se disolvió completamente formando una solución homogénea. El calentamiento se detuvo y la solución resultante se agitó lentamente mientras que se enfriaba lentamente a temperatura ambiente en el bañía de aceite durante la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a *ta* bajo alto vacío proporcionando 7,30 g (73 %) de sólido cristalino. P.f. 180 ~ 181 °C. Se determinó que esta forma era anhidra.

Ejemplo 38

4108.1002-007 EJEMPLO 487

3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida

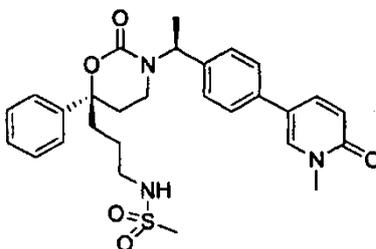


El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 29 Etapa 2, seguido de tratamiento con (i) reactivo de Jones y (ii) NH₃, EDC, HOBT. Procedimiento 2 de CL-EM *t_R* = 1,028 min, *m/z* = 460,2; RMN ¹H (CDCl₃) 1,53 (d, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,11-2,42 (m, 5H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,95-7,03 (d, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,24-7,41 (m, 5H), 7,52 (m, 1H).

Ejemplo 39

4108.1002-007 EJEMPLO 488

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)metanosulfonamida

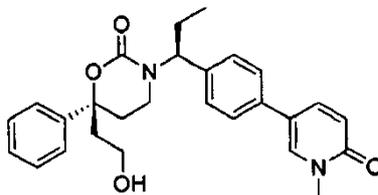


El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona mediante tratamiento con (i) MeSO₂Cl y (ii) MeSO₂NH₂, K₂CO₃. Procedimiento 2 de CL-EM *t_R* = 1,095 min, *m/z* = 524,1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,30-1,41 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 3H), 2,09-2,20 (m, 3H), 2,22-2,32 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H).

Ejemplo 40

4108.1002-007 EJEMPLO 499

(S)-6-(2-hidroxietyl)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

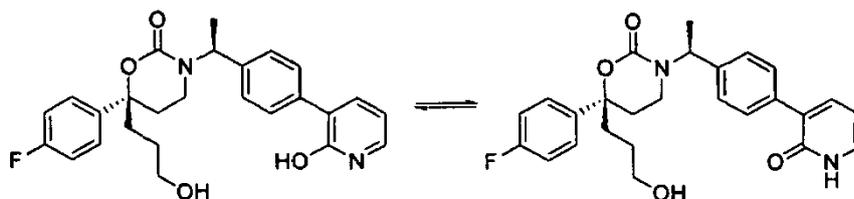


- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(2-hidroxietyl)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 18 usando 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 2. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,627$ min, $m/z = 447,1$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,06 (m, 3H), 1,87-2,06 (m, 2H), 2,11-2,28 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,56 (m, 1H) .

10 Ejemplo 41

4108.1002-007 EJEMPLO 501

(R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

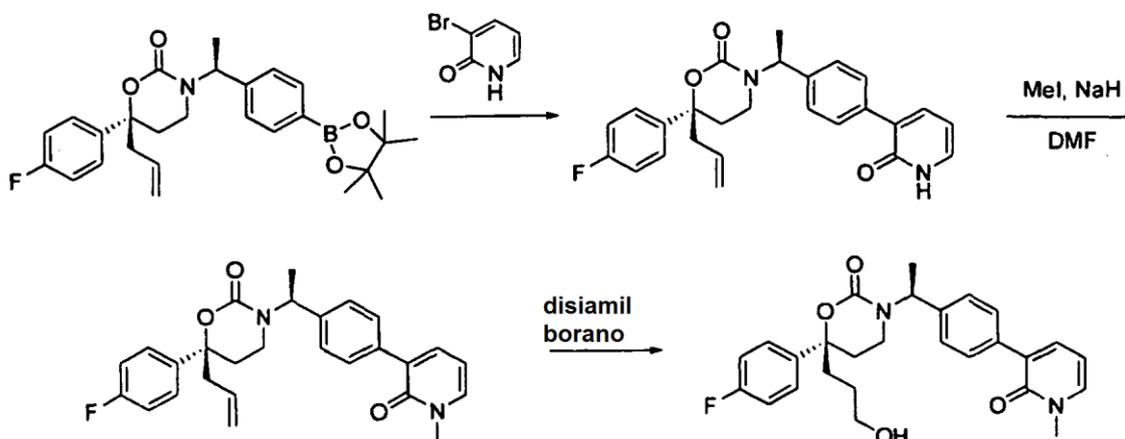


- 15 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 3-bromo-2-hidroxi-piridina usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3 Etapa 2, seguido de un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 29 Etapa 2. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,24$, $m/z = 452$ (M+1); RMN 1H ($CDCl_3$) 7,76 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,75 (t, 1H), 5,70 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,54 (d, 3H).

Ejemplo 42

20 4108.1002-007 EJEMPLO 538

(R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

**Etapa 1**

- 25 Se mezclaron (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (18 mg, 0,039 mmoles), 3-bromo-2-hidroxi-piridina (14 mg, 2 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (3 mg, 10 % en moles),

solución ac de Na₂CO₃ 2 M (800 µl) y 1,4-dioxano (1,5 ml). La mezcla se evacuó y se recargó con gas N₂ (3 x) antes de calentarse durante la noche a 85 °C. Después de enfriarse a ta, la mezcla se filtró y se acidificó con 5 % de solución ac de HCl antes de purificarse por HPLC prep proporcionando (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (7,2 mg, rendimiento del 43 %). Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,57 min, m/z 433 (M+1).

Etapa 2

Una solución de (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (15,5 mg, 0,036 mmoles) en DMF seca (1 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 3 mg, 2 equiv). Después de 20 min se añadió yodometano (4,5 µl, 2 equiv). La mezcla se agitó otros 20 min antes de calentarse lentamente a ta y se agitó durante 2 h. CL-EM encontró la reacción completa. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac sat (1 ml) y se purificó por HPLC prep proporcionando (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (13,3 mg, rendimiento del 83 %). Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,63 min, m/z 447 (M+1).

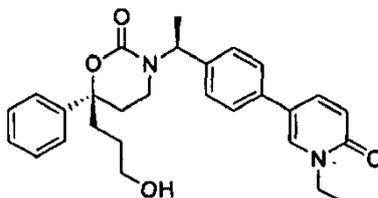
Etapa 3

Una solución de (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (13,3 mg, 0,030 mmoles) en THF seco (1,5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió disiamilborano (0,5 M en THF, 500 µl, exceso). Después de 10 min, la mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo, se extinguió con agua (1 ml) y NaBO₃ (10 mg). La mezcla se concentró y se purificó por HPLC prep proporcionando (*R*)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (4,2 mg, rendimiento del 30 %). Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,33 min, m/z = 487 (M+1); RMN ¹H (CD₃Cl) δ 7,47 (dd, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,39 (t, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,40-2,14 (m, 3H), 1,54 (d, 3H).

Ejemplo 43

4108.1002-007 EJEMPLO 540

(*R*)-3-((*S*)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

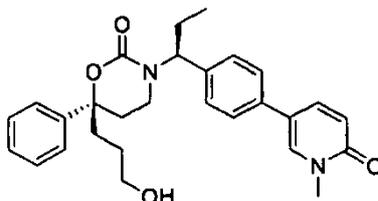


El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 30 usando yoduro de etilo en la Etapa 1, proporcionando 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona que se usó en la Etapa 2. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,297 min, m/z = 461,1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,31 (m, 1H), 1,36 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 6,91 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,18-7,33 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,61 (d, 1H).

Ejemplo 44

4108.1002-007 EJEMPLO 541

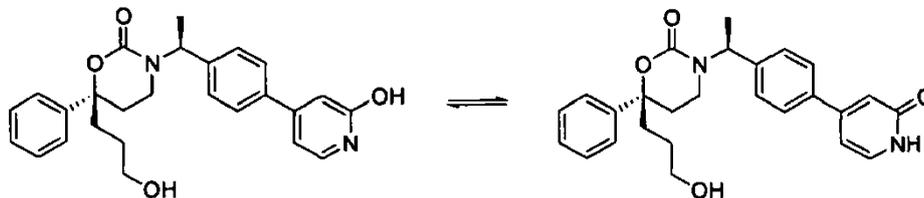
(*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 30 Etapa 2. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,113 min, m/z = 461,1; RMN ¹H (CDCl₃) 0,95 (t, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 2H), 2,11-2,32 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (m, 1H).

Ejemplo 45

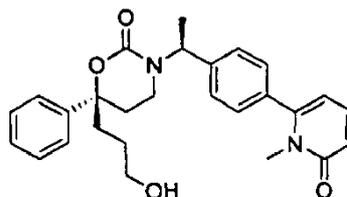
4108.1002-007 EJEMPLO 560

(R)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(2-hidroxipiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de *(R)*-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-2-hidroxipiridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 30 Etapa 2. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,019$ min, $m/z = 865,4$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,29-1,40 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,83-2,01 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,21-2,37 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 5,63 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,21-7,33 (m, 7H), 7,39 (d, 1H).

10 Ejemplo 46

4108.1002-007 EJEMPLO 565

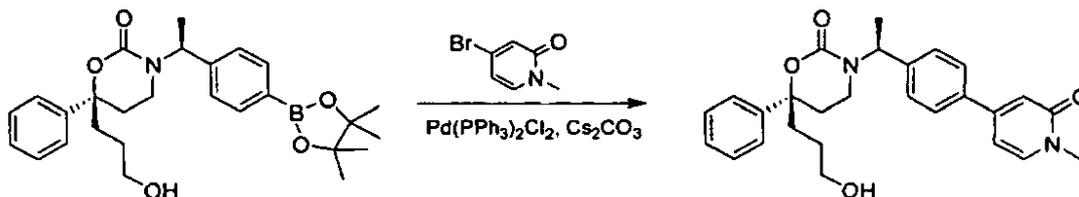
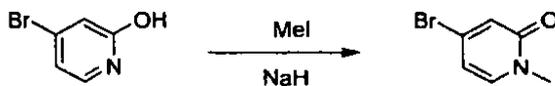
(R)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de *(R)*-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 30 Etapa 2. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,088$ min, $m/z = 447$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,38 (m, 1H), 1,56 (d, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,37 (s, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 4H), 7,21-7,39 (m, 5H), 7,53 (t, 1H).

- 20 Se preparó 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona a partir de 6-bromopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

Ejemplo 47

4108.1002-007 EJEMPLO 566

(R)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona**25 Etapa 1**

A una suspensión de NaH (80 mg, 2 mmoles) en THF (10 ml) se añadió 4-bromopiridin-2-ol (80 mg, 0,46 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. Entonces se añadió CH_3I (355 mg, 2,5 mmoles) a la mezcla anterior, y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl . La fase orgánica se

concentró dando el producto en bruto, que se purificó por columna dando 4-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (42,3 mg, 50 %).

Etapa 2

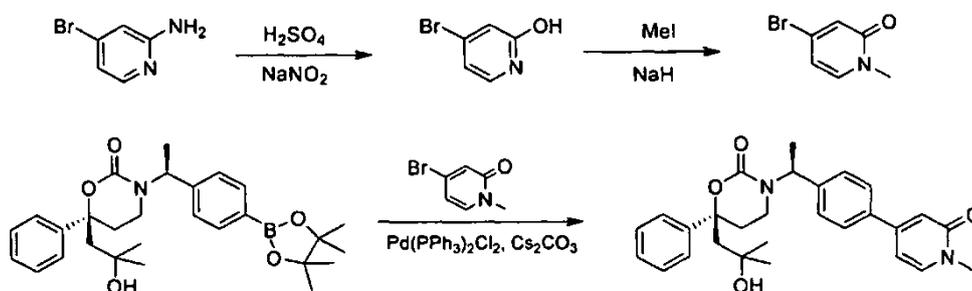
5 Una mezcla de (*R*)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (50 mg, 0,11 mmoles) y 4-bromo-1-metilpiridin-2(*H*)-ona (30 mg, 0,16 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg) y solución ac de Cs₂CO₃ (4 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. Cuando la reacción terminó, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando (*R*)-6-(3-hidroxipropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (25 mg, 51 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,35 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,51 (m, 5H), 5,63 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 8H).

Ejemplo 48

4108.1002-007 EJEMPLO 588

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

15 Procedimiento 1



Etapa 1

20 Una solución de 4-bromopiridin-2-amina (600 mg, 3,5 mmoles) en una mezcla de H₂SO₄ 2 M (20 ml) y Na₂NO₂ 2 M (10 ml) se agitó a 0-5 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa dando 4-bromopiridin-2-ol (303 mg, 50 %).

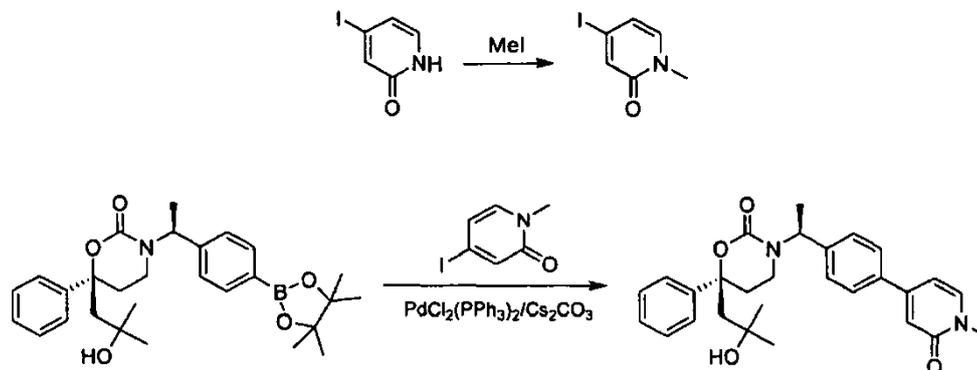
Etapa 2

25 A una suspensión de NaH (300 mg, 7,5 mmoles) en THF (10 ml) se añadió 4-bromopiridin-2-ol (303 mg, 1,73 mmoles) a 0 °C. Después de agitar la mezcla resultante durante 1 h se añadió CH₃I (491 mg, 3,46 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se concentró dando el producto en bruto, que se purificó en columna dando 4-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (161 mg, 50 %).

Etapa 3

30 Una mezcla de (*S*)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 0,42 mmoles), 4-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (118 mg, 0,63 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) y solución ac 2 M de Cs₂CO₃ (5 ml, 10 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. Cuando se completó la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa dando (*S*)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (83 mg, 43 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,16 min, m/z = 921,5; RMN ¹H (CDCl₃) 1,11 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,22 (t, 1H), 1,52 (m, 3H), 2,21 (s, 2H), 2,22-2,34 (m, 2H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,29-7,41 (m, 8H); RMN ¹H (CD₃OD) 0,98 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,58 (d, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,30-7,40 (5H), 7,42 (d, 2H), 7,70 (d, 1H).

40

Procedimiento 2

Etapa 1

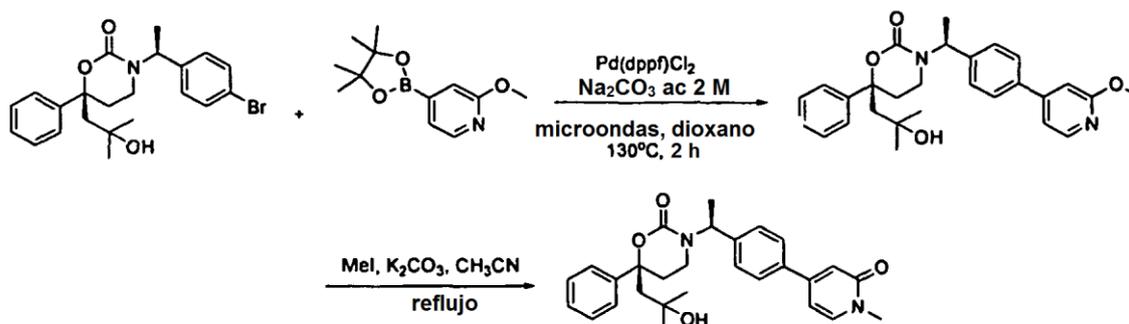
5 A una solución de 4-yodopiridin-2(1H)-ona (3 g, 0,013 moles) y K_2CO_3 (3,55 g, 0,026 moles) en DMF (30 ml) se añadió yodometano (4,7 g, 0,033 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,6 g, 53 %).

Etapa 2

10 Una mezcla de 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,909 g, 3,76 mmoles), (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,5 g, 3,13 mmoles), Cs_2CO_3 ac 2 M (3 ml, 6 mmoles) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,201 g, 0,282 mmoles) en 1,4-dioxano (15 ml) se sometió a reflujo bajo N_2 durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral para obtener (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (399 mg, 28 %). CL-EM y RMN 1H (CD_3OD) fueron los mismos que aquellos del producto preparado por el Procedimiento 1. El compuesto se recristalizó usando los procedimientos de más adelante.

20 El compuesto se obtuvo como un monohidrato cristalino mediante la adición de 60 ml de agua a una solución de 7,6 g de compuesto en 15 ml de metanol. Después de agitar durante 1 h, el sólido se filtró por succión, se lavó con agua y éter dietílico y se secó en un desecador sobre ácido sulfúrico conc./hidróxido potásico. El compuesto también se recristalizó en agua/etanol (80:20) dando también el monohidrato. Punto de fusión: 118-122 °C.

25 El compuesto se recristalizó en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito por el Ejemplo 37 en el Procedimiento B de recristalización dando un sólido cristalino con p.f. 106-116 °C. El compuesto también se recristalizó por este procedimiento en EtOAc (p.f. 90-93 °C, p.f. 102-122 °C), en acetato de isobutilo (p.f. 108-126 °C), en EtOH/TBME (p.f. 108-126 °C) y en 2-butanona.

Procedimiento 3

Etapa 1

30 Una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,23 mmoles), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (68 mg, 1,25 equiv), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (19 mg, 10 % en moles), Na_2CO_3 ac 2 M (1 ml), 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó, se recargó con gas N_2 durante 3

5 veces antes de ponerse en horno microondas durante 2 h a 130 °C. CL-EM encontró la reacción completa. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (8 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 12 g eluido con un gradiente de 0 al 10 % de MeOH en CH₂Cl₂ proporcionando (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (112 mg, rendimiento cuant). Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,66 min, m/z = 461(M+1).

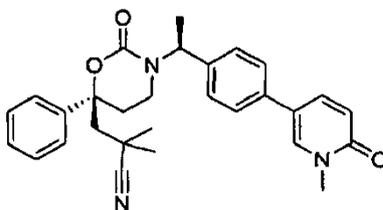
Etapa 2

10 Se mezclaron (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (28 mg, 0,061 mmoles), carbonato de potasio (17 mg, 2 equiv) y yodometano (40 µl, 10 equiv) con acetonitrilo (2,5 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se acidificó con 5 % de HCl ac y se purificó por HPLC prep proporcionando (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (14,4 mg, 52 %). CL-EM y RMN ¹H (CD₃OD) fueron los mismos que aquellos del producto preparado por el Procedimiento 1.

Ejemplo 49

15 4108.1002-007 EJEMPLO 593

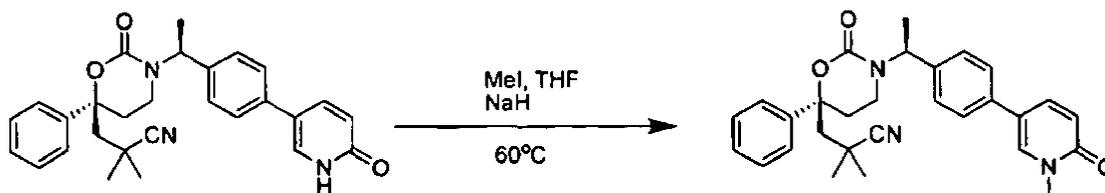
2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo



Procedimiento 1

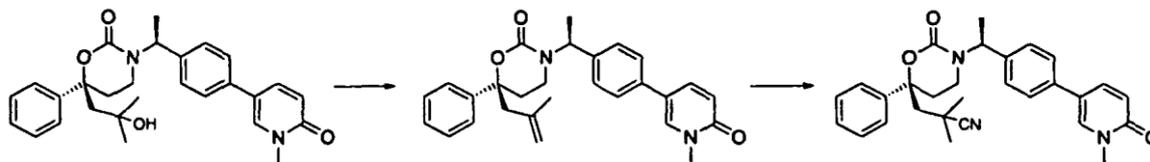
20 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,231 min, m/z = 470,1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,28 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 5,56 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,43 (m, 1H).

25 Procedimiento 2



30 Una solución de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (202 mg, 0,444 mmoles) y MeI (110 µl, 4equiv) en THF seco (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 36 mg, 2equiv). Después de 10 min, la mezcla se calentó a ta lentamente y se agitó durante 3 h. La CL-EM mostró aproximadamente el 50 % de conversión. La mezcla se calentó durante 1 h a 60 °C. CL-EM encontró la reacción completa. Después de enfriarse a ta, la mezcla se enfrió a 0 °C y se extinguió con NH₄Cl ac sat (3 ml). La mezcla entonces se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con 1 % de HCl ac (5 ml) y salmuera (4 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por HPLC prep proporcionando el producto 2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (177,4 mg, rendimiento del 85 %) como aceite marrón claro.

35

Procedimiento 3

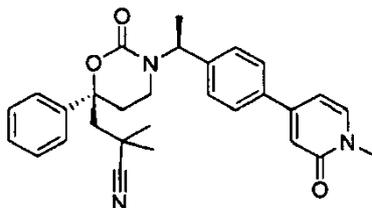
Espectro de masas (ESI+): $m/z = 443 [M+H]^+$ Espectro de masas (ESI+): $m/z = 470 [M+H]^+$

5 Se preparó 2,2-dimetil-3-(3-((S)-1-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-2-oxo-(S)-6-fenil-[1,3]oxazinan-6-il)-propionitrilo a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 71 Procedimiento 2 para preparar 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo. (S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona se obtiene del acoplamiento de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona con 5-yodo-1-metil-1H-piridin-2-ona por la acción de $Pd(PPh_3)_4$ y solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 en una mezcla de metanol y dioxano (1:3) a 80 °C. El compuesto que se había obtenido como una espuma se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se agitó durante la noche a ta. El sólido se filtró por succión, se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico y se secó. Punto de fusión: 143-145 °C

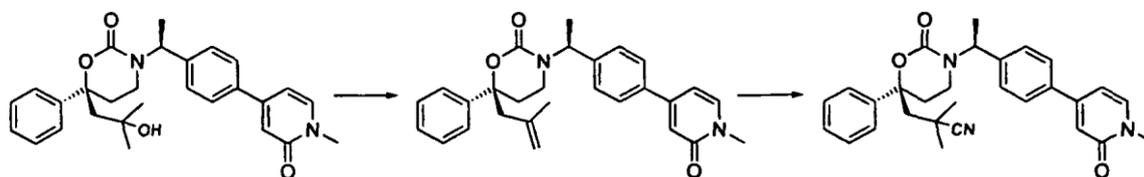
Ejemplo 50

4108.1002-007 EJEMPLO 594[

15 2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo

Procedimiento 1

20 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo y 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,103$, $m/z = 470,4$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,26 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,31 (m, 6H).

Procedimiento 2

Espectro de masas (ESI+): $m/z = 443 [M+H]^+$ Espectro de masas (ESI+): $m/z = 470 [M+H]^+$

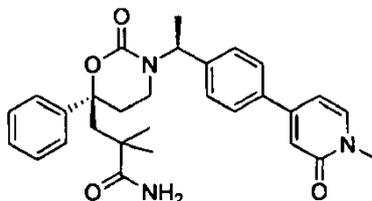
25 Se preparó (S)-2,2-dimetil-3-(3-{1-[(S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil}-2-oxo-6-fenil-[1,3]oxazinan-6-il)-propionitrilo a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 71 Procedimiento 2 para preparar 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo. El compuesto de partida, (S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona, se obtiene del acoplamiento de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona con éster 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico de ácido trifluorometanosulfónico empleando las condiciones convencionales, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 , DMF, 90 °C, 2 h. El compuesto que se había obtenido como una resina se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc y se agitó durante la noche a ta. El sólido se filtró por succión, se lavó con una pequeña cantidad

de éter dietílico y se secó. Punto de fusión: 195-198 °C.

Ejemplo 51

4108.1002-007 EJEMPLO 603

2,2-dimetil-3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida

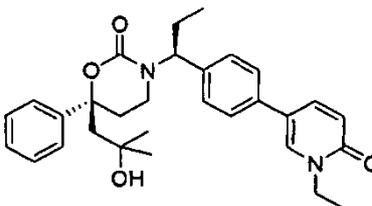


El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetil-3-((*R*)-2-oxo-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo y 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1, seguido de tratamiento con H₂O₂, K₂CO₃. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,133 min, m/z = 488,1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,12 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 2,09-2,28 (m, 3H), 2,32-2,58 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 5,61 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,97-7,10 (m, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,42 (m, 1H), 7,53 (m, 1H).

Ejemplo 52

4108.1002-007 EJEMPLO 614

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

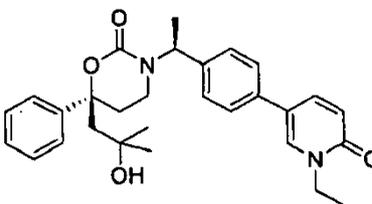


El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 32 Procedimiento 2 usando 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,732 min, m/z = 475,1; RMN ¹H (CDCl₃) 0,95 (s, 3H), 1,01 (t, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,18-2,31 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,20-7,33 (m, 7H), 7,76 (d, 1H), 7,88 (s, 1H).

Ejemplo 53

4108.1002-007 EJEMPLO 615

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

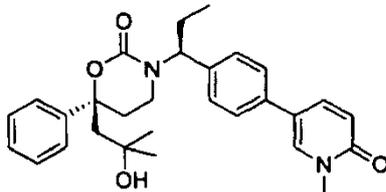


El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,224 min, m/z = 475,1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,11 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,56 (d, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,36-2,57 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,28-7,51 (m, 6H), 7,50 (d, 1H). La recristalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito por el Ejemplo 37 en el Procedimiento B de recristalización proporcionó un sólido cristalino con p.f. 167-168 °C.

Ejemplo 54

4108.1002-007 EJEMPLO 616

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

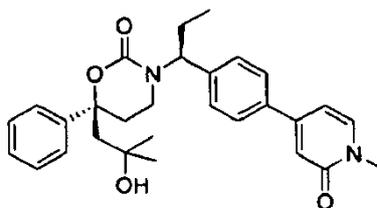


- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 32 Procedimiento 2 usando 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,746$ min, $m/z = 475,2$; RMN 1H (CD_3OD) 1,04 (t, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 5,36 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,10-7,33 (m, 8H), 7,42 (s, 1H), 7,55 (d, 1H).

10 Ejemplo 55

4108.1002-007 EJEMPLO 618

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

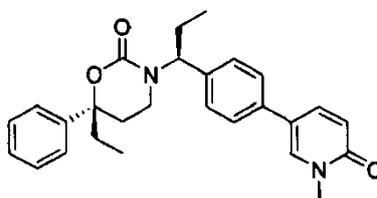


- 15 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 2. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,203$ min, $m/z = 971,4$; RMN 1H ($CDCl_3$) 0,97 (t, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,79-2,02 (m, 2H), 2,11-2,24 (m, 4H), 2,29-2,42 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 5,40 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 3H).

Ejemplo 56

20 4108.1002-007 EJEMPLO 622

(R)-6-etil-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 32 Procedimiento 2 Etapas 3 y 4. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,6$ min, $m/z = 431$ (M+1).

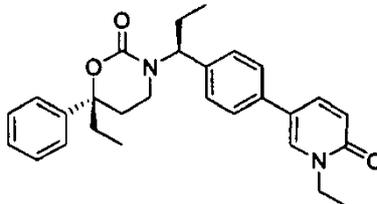
Se preparó (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de 1-cloro-3-fenilpentan-3-ol y (S)-1-(4-bromofenil)propan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 71 Etapa 2.

Se preparó 1-cloro-3-fenilpentan-3-ol a partir de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona y bromuro de etilmagnesio siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 1 Procedimiento 1 Etapa 2.

30

Ejemplo 57

4108.1002-007 EJEMPLO 623

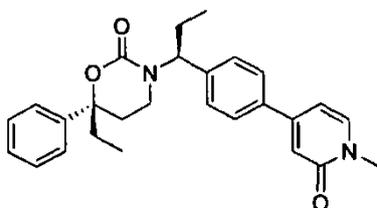
(R)-6-etil-3-((*S*)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de *(R)*-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 32 Procedimiento 2 Etapas 3 y 4 usando 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,68$ min, $m/z = 445$ (M+1).

Ejemplo 58

4108.1002-007 EJEMPLO 624

- 10 *(R)*-6-etil-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

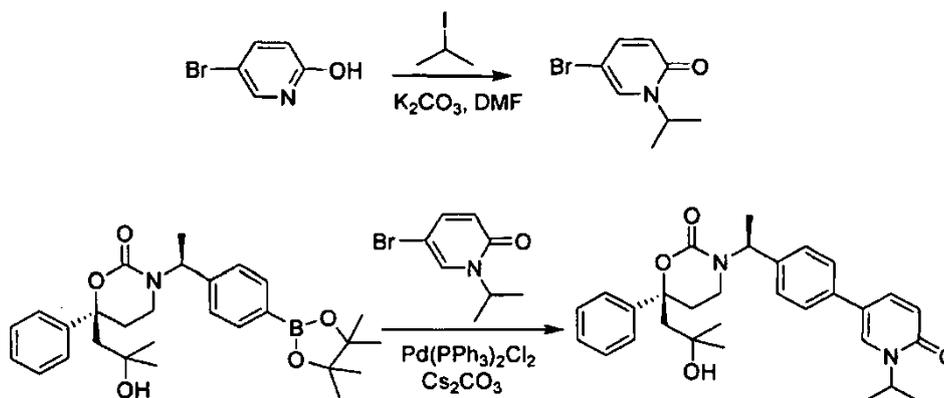


- 15 El compuesto del título se preparó a partir de *(R)*-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 32 Procedimiento 2 Etapas 3 y 4 usando 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,58$ min, $m/z = 431$ (M+1); RMN 1H (CDCl₃) 7,33 (1 H, d, J = 7,03 Hz), 7,29-7,21 (7H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,20 Hz), 6,75 (1 H, d, J = 2,05), 6,39 (1H, dd, J = 2,05, 7,03), 5,48 (1H, dd ap, J = 6,44, 9,66), 3,58 (3H, s), 2,95-2,87 (1H, m), 2,37-2,14 (3H, m), 2,06-1,81 (m, 4H), 1,00 (3H, t, J = 7,32), 0,82 (3H, t, J = 7,61).

Ejemplo 59

4108.1002-007 EJEMPLO 628

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

**Etapas 1**

- 25 A una solución de 5-bromopiridin-2-ol (1 g, 5,75 mmoles) en DMF (10 ml) se añadieron 2-yodopropano (4,9 g, 28,75 mmoles) y K₂CO₃ (4 g, 28,75 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por CCF prep dando 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona (380 mg, 31 %). RMN 1H (CDCl₃): 1,35 (d, 6H), 5,65-5,75 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (d, 1H).

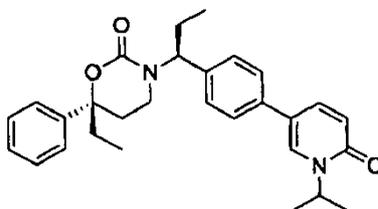
Etapa 2

A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,21 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona (54,2 mg, 0,25 mmoles). Entonces se añadieron catalizadores de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0,02 mmoles), Cs₂CO₃ (1 ml, 2 M). El recipiente se cerró con un tapón y se dispuso en la cavidad del microondas. Se usó irradiación de microondas de 100 W, aumentándose la temperatura de temperatura ambiente a 120 °C. Una vez se alcanzó esta temperatura, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Después de enfriar la mezcla a ta, la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml x 4), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa dando (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (22 mg, 21 %). RMN ¹H (CDCl₃): 1,13 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,40 (6H), 1,53 (d, 3H), 2,18-2,30 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,27-7,38 (m, 5H), 7,43 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

Ejemplo 60

4108.1002-007 EJEMPLO 630

(R)-6-etil-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



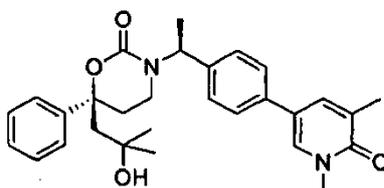
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 32 Procedimiento 2 Etapas 3 y 4 usando 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,75 min, m/z = 459 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) 7,49 (1H, dd, J = 2,34, 9,37 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,34 Hz), 7,32-7,24 (5H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,20), 7,04 (1H, d, J = 8,49), 6,66 (1H, d, J = 9,37), 5,49 (1H, aq q, J = 6,44, 9,37), 5,33 (1H, m), 2,96-2,91 (1H, m), 2,39-2,32 (1H, m), 2,29-2,17 (2H, m), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,41 (6H, dd, J = 1,17, 6,73), 1,01 (3H, t, J = 7,32 Hz), 0,832 (3H, t, J = 7,32 Hz).

Se preparó 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona y yoduro de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

Ejemplo 61

4108.1002-007 EJEMPLO 637

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

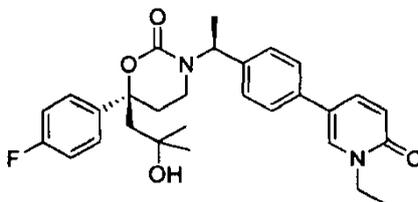


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 usando 1,5-bromo-3-metilpiridin-2(1H)-ona y yoduro de metilo en la Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,197 min, m/z = 475,1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,04 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,46 (d, 3H), 2,18 (m, 5H), 2,21 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 5,60 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,21-7,40 (m, 7H).

35

Ejemplo 62

4108.1002-007 EJEMPLO 638

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

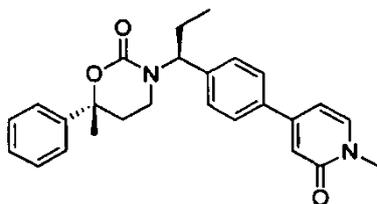
5

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 usando 5-bromopiridin-2(1H)-ona y yoduro de etilo en la Etapa 1 y (*S*)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona en la Etapa 2. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,205$ min, $m/z = 493,2$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,16 (d, 6H), 1,39 (t, 3H), 1,52 (d, 3H), 2,19 (s, 4H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,00 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,51 (d, 1H). La recristalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito por el Ejemplo 37 en el Procedimiento B de recristalización proporcionó un sólido cristalino con p.f. 172-173,6 °C.

10

Ejemplo 63

4108.1002-007 EJEMPLO 639

(R)-6-metil-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

15

El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-metil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 32 Procedimiento 2 Etapas 3 y 4 usando 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,55$ min, $m/z = 417$ ($M+1$); RMN 1H ($CDCl_3$) 7,41 (1H, d, $J = 7,03$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,20$ Hz), 7,29-7,19 (5H, m), 7,10 (1H, d, $J = 8,20$), 6,95 (1H, d = 1,76), 6,55 (1H, dd, $J = 2, 7,03$ Hz), 5,51 (1H, q, $J = 6,49, 9,66$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,00-2,95 (1H, m), 2,44-2,36 (1H, m), 2,33-2,15 (2H, m), 2,06-1,86 (2H, m), 1,64 (3H, s), 1,02 (3H, t, $J = 7,32$ Hz).

20

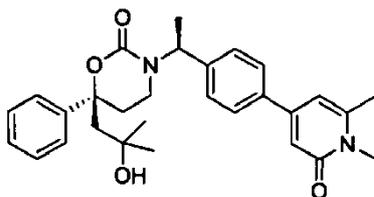
Se preparó (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-metil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de 4-cloro-2-fenilbutan-2-ol y (*S*)-1-(4-bromofenil)propan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 71 Etapa 2.

Se preparó 4-cloro-2-fenilbutan-2-ol a partir de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona y bromuro de metilmagnesio siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 1 Procedimiento 1 Etapa 2.

25

Ejemplo 64

4108.1002-007 EJEMPLO 641

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

30

El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,173$ min, $m/z = 475,2$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,10 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 2,18 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,54

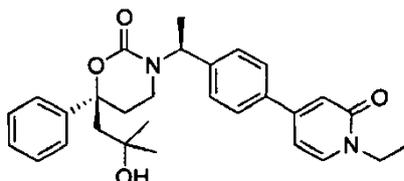
(s, 3H), 5,66 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 7H).

Se preparó 4-bromo-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona por metilación de 4-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona con yoduro de metilo usando K_2CO_3 siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

Ejemplo 65

5 4108.1002-007 EJEMPLO 642

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



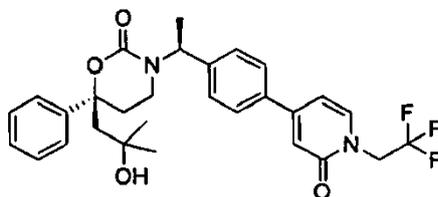
10 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 1-etil-4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,228$ min, $m/z = 971,4$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,10 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,36 (m, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,32-2,48 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,27-7,38 (m, 8H).

Se preparó 1-etil-4-yodopiridin-2(1H)-ona a partir de 4-yodopiridin-2(1H)-ona y yoduro de etilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

15 Ejemplo 66

4108.1002-007 EJEMPLO 643

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



20 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,871$ min, $m/z = 471,1$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,11 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,16-2,33 (m, 4H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 4,58-4,70 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,19-7,38 (m, 8H). La recristalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito por el Ejemplo 37 en el Procedimiento B de recristalización proporcionó un sólido cristalino con p.f. 144-145,5 °C.

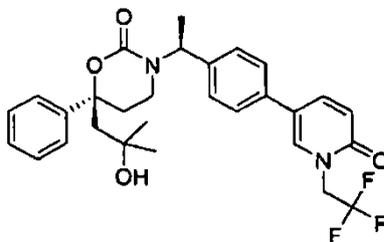
25 Se preparó 4-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona a partir de 4-yodopiridin-2(1H)-ona y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

30

Ejemplo 67

4108.1002-007 EJEMPLO 646

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



5

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,323$ min, $m/z = 471,1$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,13 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,19-2,30 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,29-7,38 (m, 6H), 7,55 (d, 1H).

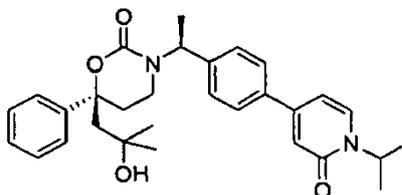
10

Se preparó 5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

Ejemplo 68

15 4108.1002-007 EJEMPLO 647

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



20

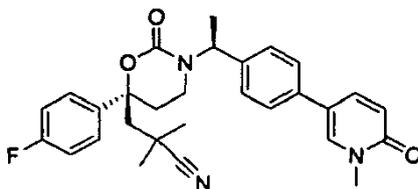
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,846$ min, $m/z = 489,2$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,10 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,39 (d, 6H), 1,52 (d, 3H), 2,17-2,31 (m, 4H), 2,35-2,46 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,29-7,38 (m, 7H), 7,40 (d, 1H). La recristalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito por el Ejemplo 37 en el Procedimiento B de recristalización proporcionó un sólido cristalino con p.f. 134-139 °C.

25 Se preparó 4-yodo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona a partir de 4-yodopiridin-2(1H)-ona y yoduro de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

Ejemplo 69

4108.1002-007 EJEMPLO 651

30 3-((R)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



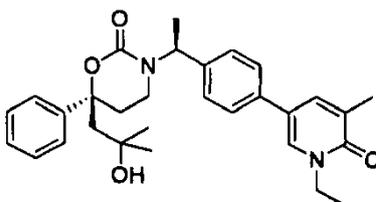
El compuesto del título se preparó a partir de 3-((R)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo

un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3 Etapa 2. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,45$ min, $m/z = 488$; RMN 1H ($CDCl_3$) 7,68 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (q, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,06 (t, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,99 (dt, 1H), 2,48 (dd, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ejemplo 70

5 4108.1002-007 EJEMPLO 655

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



10 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-etil-3-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,314$ min, $m/z = 489$; RMN 1H ($CDCl_3$) 1,09 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,50 (d, 3H), 2,15-2,25 (m, 7H), 2,35 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 5,66 (q, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,25-7,36 (m, 7H).

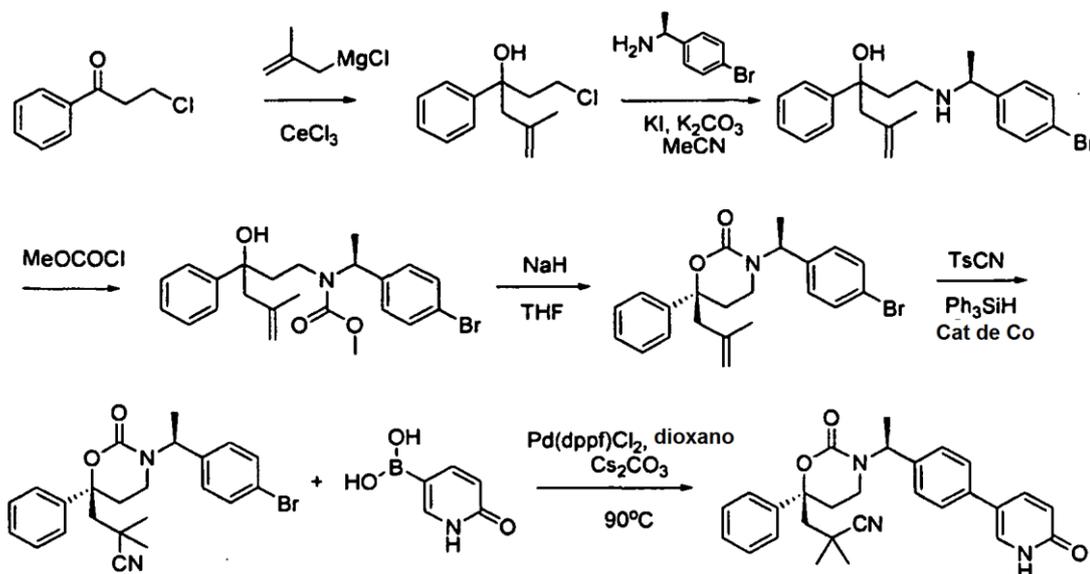
15 Se preparó 5-bromo-1-etil-3-metilpiridin-2(1H)-ona por alquilación de 5-bromo-3-metilpiridin-2(1H)-ona con yoduro de etilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

Ejemplo 71

4108.1002-007 EJEMPLO 658

2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo

Procedimiento 1



20

Etapa 1

25 Un matraz de 250 ml se cargó con $CeCl_3$ anhidro (7,1890 g, 29,2 mmoles) y THF (55 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h a ta. La suspensión se enfrió entonces a -78 °C y se añadió una solución de cloruro de 2-metilalilmagnesio (0,5 M en THF, 56 ml, 28,0 mmoles). Después de agitar durante 2 h a -78 °C se añadió una solución de 3-cloropropiufenona (3,350 g, 19,8 mmoles) en THF (30 ml) mediante cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 8 °C mientras se agitaba durante la noche (18 h). La reacción se inactivó entonces con $NaHCO_3$ ac sat, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar los disolventes, el 1-cloro-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. Procedimiento 1

de CL-EM $t_R = 1,91$ min, m/z 248, 207 (M-OH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,22 (m, 5H), 4,92 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,29 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144,55, 141,72, 128,32, 126,88, 125,07, 116,50, 74,44, 51,46, 46,34, 40,19, 24,22.

5 Etapa 2

Se mezclaron 1-cloro-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (1,28 g, 5,7 mmoles), (S)-1-(4-bromofenil)etanamina (1,37 g, 1,2 equiv), KI (995 mg, 1,05 equiv), K₂CO₃ (1,57 g, 2 equiv) con acetonitrilo (15 ml) y se calentó a reflujo (baño de aceite a 96 °C) durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 40 g eluido con 0~8 % de MeOH en CH₂Cl₂, proporcionando 1-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (1,33 g, 60 %).

10 Etapa 3

A una solución de 1-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (1,33 g, 3,43 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió piridina (277 μ l, 1 equiv) y trietilamina (717 μ l, 1,5 equiv). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cloroformiato de metilo (397 μ l, 1,5 equiv). Después de 15 min, la mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó entonces con éter (200 ml), se lavó con 5 % de HCl ac (2 x 25 ml), NaHCO₃ ac sat (25 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el (S)-1-(4-bromofenil)etil(3-hidroxi-5-metil-3-fenilhex-5-enil)carbamato de metilo en bruto se usó para las siguientes etapas sin más purificación.

15 Etapa 4

El (S)-1-(4-bromofenil)etil(3-hidroxi-5-metil-3-fenilhex-5-enil)carbamato de metilo en bruto del procedimiento anterior se disolvió en THF seco (75 ml), se añadió lentamente NaH (60 % en aceite mineral, 274 mg, 2 equiv) a ta. Después de 10 min, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. CL-EM encontró la reacción completa. La mezcla se enfrió a 0 °C, se extinguió con NH₄Cl ac sat (10 ml), se diluyó con éter (100 ml), se lavó con 1 % de HCl ac (25 ml) y salmuera (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 40 g eluido con 10 ~ 35 % de EtOAc en hexanos. El segundo pico activo para UV se recogió proporcionando (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg, rendimiento global del 34,5 % para las Etapas 3 y 4).

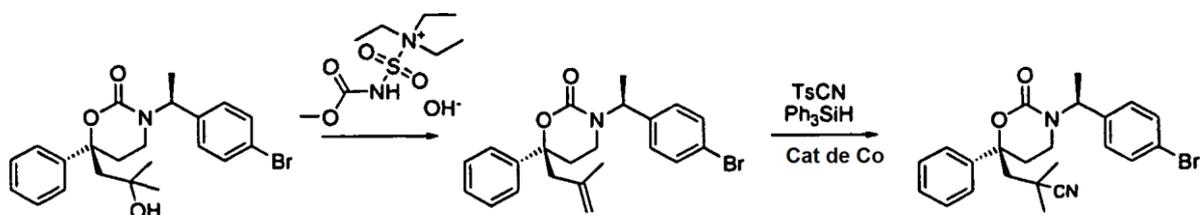
20 Etapa 5

Una mezcla de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg, 1,18 mmoles), TsCN (257 mg, 1,2 equiv), PhSiH₃ (157 μ l, 1,07 equiv) y el catalizador de *N,N*-bis(3,5-di-*tert*-butilsaliciliden)-1,1,2,2-tetrametiletendiamina de cobalto preparado como se describe en la Preparación 3 (7,5 mg, 0,01 equiv) y etanol (20 ml) se agitó 4 h a ta. CL-EM encontró la reacción completa. La mezcla se concentró y se purificó por ISCO (columna de 40 g, 25 ~ 80 % de EtOAc en hexanos) proporcionando 267 mg de producto (rendimiento del 51 %). Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,89$ min., m/z 441, 443 (M+1).

25 Etapa 6

A una solución de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (208 mg, 0,47 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico (98 mg, 1,5 equiv), solución ac 2,0 M de Cs₂CO₃ (500 μ l) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,06 equiv). La mezcla se desgasificó y se recargó 3 veces con gas N₂ antes de calentarse a 90 °C (baño de aceite) durante 3 h. CL-EM encontró la reacción completa. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (8 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía (cartucho de gel de sílice de 12 g, 0 ~ 10 % MeOH en CH₂Cl₂, pico de UV principal) proporcionando 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (202 mg, 94 %) como un aceite marrón. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,34$ min, $m/z = 456$ (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) 8,01 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,36 (dt, 6H), 7,19 (d, 2H), 6,98 (m, 3H), 5,65 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Procedimiento 2



Etapa 1. 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(S)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

5 Se añadió hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (1,38 g) a 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (2,0 g) disuelta en tetrahidrofurano (30 ml) y tolueno (15 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y a 75 °C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y se añadió acetato de etilo al residuo. La mezcla resultante se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera y se secó (MgSO₄). El compuesto del título se obtuvo después de eliminar del disolvente. Rendimiento: 1,9 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 414/416 (Br) [M+H]⁺

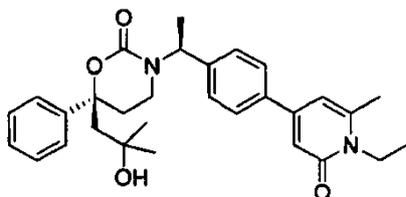
10 Etapa 2. 3-{3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-2-oxo-(S)-6-fenil-[1,3]oxazinan-6-il}-2,2-dimetil-propionitrilo

15 Se añadieron 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-(S)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (0,21 g), cianuro de p-toluenosulfonilo (143 mg), *tert*-BuOOH (5,5 M en decano, 27 µl) y fenilsilano (64 µl) en el orden dado a un matraz cargado con una barra de agitación, (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-ciclohexanodiamino-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsaliciliden)cobalto (II) (3 mg) y etanol (15 ml) en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 60:40->0:100) proporcionando el compuesto del título como un sólido similar a resina. Rendimiento: 0,16 g (70 % del teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 441/443 (Br) [M+H]⁺

Ejemplo 72

4108.1002-007 EJEMPLO 659

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



25 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,211 min, m/z = 489,2; RMN ¹H (CDCl₃) 1,10 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,57 (d, 3H), 2,22 (m, 4H), 2,37 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,68 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

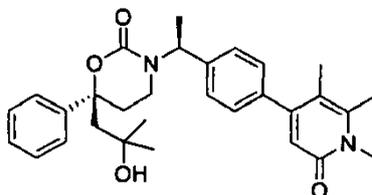
Se preparó 4-bromo-1-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona por alquilación de 4-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona con yoduro de etilo usando K₂CO₃ siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

30

Ejemplo 73

4108.1002-007 EJEMPLO 664

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



5

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1,5,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,187$ min, $m/z = 489,2$; RMN 1H (CDCl₃) 1,10 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,32 (m, 3H), 1,52 (m, 3H), 1,72 (s, 1H), 2,18 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 7H).

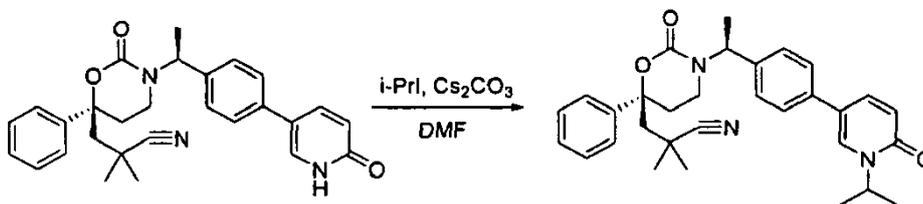
10

Se preparó 4-bromo-1,5,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona por alquilación de 4-bromo-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona con yoduro de metilo usando K₂CO₃ siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1. Se preparó 4-bromo-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona siguiendo el procedimiento descrito en McElroy, W. T. y DeShong, P. Org. Lett. 2003, 5, 4779.

Ejemplo 74

4108.1002-007 EJEMPLO 690

3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



Se disolvió 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (6 mg, 0,013 mmoles) en DMF (2,5 ml). Se añadieron Cs₂CO₃ (aprox. 15 mg, exceso) y *i*-PrI (100 μ l, exceso). La mezcla se agitó durante 3 h a ta. CL-EM encontró la reacción completa. La mezcla se purificó por HPLC prep proporcionando 3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (1,99 mg, 30 %). Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 2,03$ min, $m/z = 498$; RMN 1H (CDCl₃) 8,35 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,22 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 5,22 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,16 (s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (d, 6H), 1,33 (s, 3H).

20

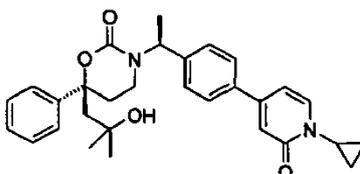
25

Ejemplo 75

4108.1002-007 EJEMPLO 674

3-((S)-1-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil)-((S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

30

**Procedimiento 1**

Se añadió solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,23 ml) a una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona (0,11 g) y éster 1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (74 mg; alternatively se usó 4-bromo-1-ciclopropil-1H-

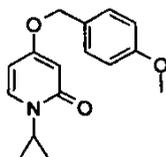
35

piridin-2-ona) en dimetilformamida (3 ml). La mezcla resultante se burbujeó con argón durante 15 min, antes se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II)-diclorometano (10 mg). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 99:1->90:10) proporcionando el compuesto del título como un sólido similar a espuma que se cristalizó con poco acetato de etilo. Rendimiento: 30 mg (27 % del teórico); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 487 [M+H]⁺. El compuesto (1,3 g) se recristalizó en 30 ml de acetato de isopropilo. La solución caliente, mientras que se agitaba, se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche en el baño de aceite dando el monohidrato cristalino. Pf 108-110 °C.

El compuesto del Ejemplo 75 (2,0 g) también se recristalizó en una mezcla de 30 ml de metil-*tert*-butil éter y 15 ml de isopropanol. El sólido se filtró por succión, se lavó con metil-*tert*-butil éter y se secó a 45 °C y luego a 65 °C durante la noche. 100 mg de este sólido se agitaron en 3 ml de agua para formar primero un material resinoso que después se convirtió en un sólido blanco. Éste se agitó durante otra hora, se filtró por succión y se secó durante la noche a temperatura ambiente y luego a 65 °C durante 3 horas en una secadora de recirculación de aire dando un monohidrato cristalino. Pf 102-108 °C.

Producto intermedio XX

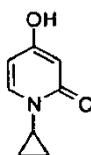
1-Ciclopropil-4-(4-metoxi-benciloxi)-1H-piridin-2-ona



Un recipiente adecuado para microondas se cargó con una barra de agitación, se burbujeó 4-(4-metoxi-benciloxi)-1H-piridin-2-ona (0,60 g), ácido ciclopropilborónico (0,45 g), piridina (1,50 ml), trietilamina (1,50 ml) y tolueno (4 ml) con argón durante 5 min. Entonces se añadió Cu(OAc)₂ (0,94 g) y la mezcla se agitó en un horno microondas bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 45 min. Entonces, el disolvente se evaporó y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución acuosa de NaHCO₃. Después de secar (MgSO₄) y eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 99:1->95:5) proporcionando el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 0,17 g (25 % del teórico); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 272 [M+H]⁺.

Producto intermedio XXI

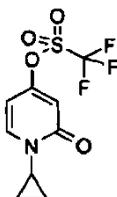
1-Ciclopropil-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a un matraz cargado con una barra de agitación y 1-ciclopropil-4-(4-metoxi-benciloxi)-1H-piridin-2-ona (0,17 g) y se enfrió en un baño de hielo/EtOH. La mezcla resultante se agitó con enfriamiento durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante otras 4,5 h. Entonces, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con metil-*tert*-butil éter y se secó dando el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 0,10 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 152 [M+H]⁺.

Producto intermedio XXII

Éster 1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico de ácido trifluorometanosulfónico

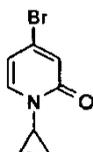


Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,12 ml) a un matraz cargado con una barra de agitación, 1-ciclopropil-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (0,10 g), NEt₃ (0,24 ml) y diclorometano (8 ml) y se enfrió en un baño de hielo/EtOH. La

mezcla resultante se agitó con enfriamiento durante 2 h y a temperatura ambiente durante otras 2 h. Entonces, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de NaHCO_3 y agua. La solución orgánica se secó (MgSO_4), el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99:1-90:10) proporcionando el compuesto del título como un sólido similar a resina. Rendimiento: 0,07 g (36 % del teórico). Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 284$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

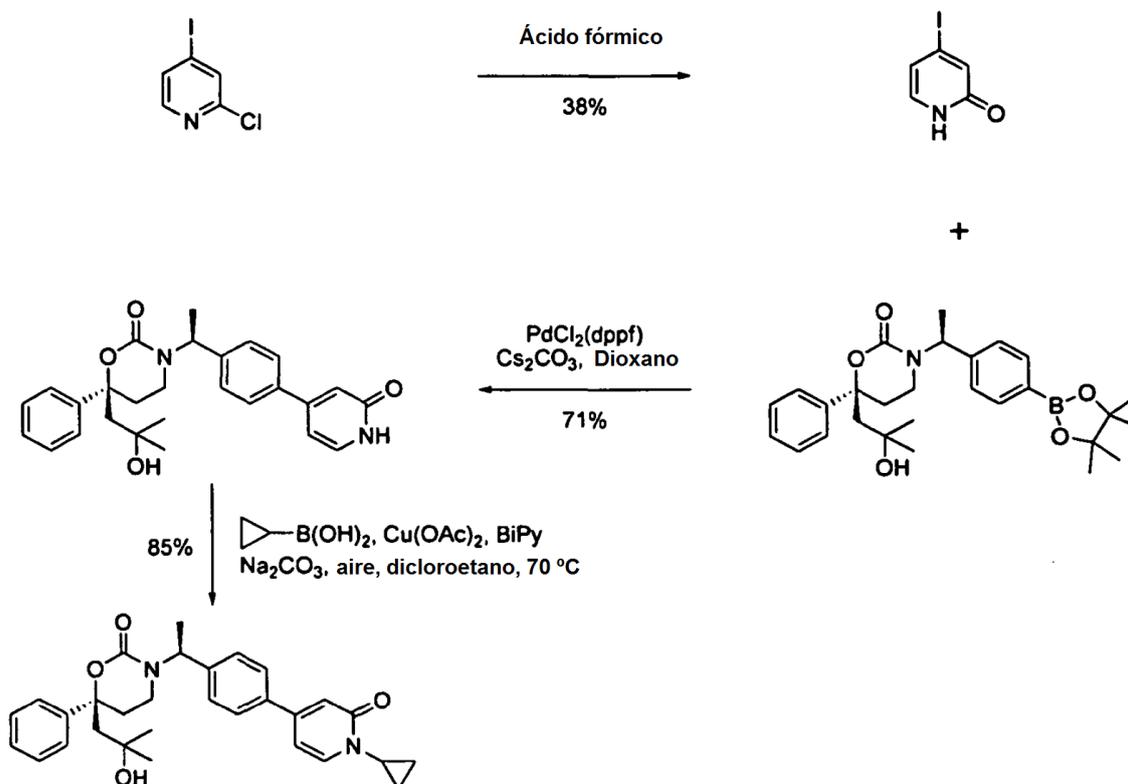
Producto intermedio XXIII

4-Bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona



Un matraz cargado con una barra de agitación, 4-bromo-1H-piridin-2-ona (1,80 g), ácido ciclopropilborónico (2,00 g), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2,00 g), 2,2'-bipiridina (1,70 g), Na_2CO_3 (2,47 g) y 1,2-dicloroetano (75 ml) se calentó a 70 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura en aire durante la noche. Entonces se añadió otra porción de ácido ciclopropilborónico (0,50 g) y Na_2CO_3 (0,55 g) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura de reflujo durante otras 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente se añadió solución acuosa de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 50:50-35:65) proporcionando el compuesto del título como un aceite que cristalizó al reposar. Rendimiento: 0,82 g (37 % del teórico); espectro de masas (ESI^+): $m/z = 214/216$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento 2



Etapa 1. 4-Yodopiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 2-cloro-4-yodopiridina (4,943 g, 20,6 mmoles) y ácido fórmico (88 %, 10 ml) se agitó a 105 °C durante 21 h. El exceso de ácido fórmico se eliminó a vacío, y la mezcla se inactivó con Na_2CO_3 ac 2 M, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ proporcionando 1,716 g (38 %) de 4-yodopiridin-2(1H)-ona como un sólido. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 0,82$ min, $m/z = 222$ (MH^+); RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H).

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

A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,646 g, 5,52 mmoles) en 1,4-dioxano (60 ml) se añadieron 4-yodopiridin-2(1H)-ona (1,200 g, 5,43 mmoles), Cs₂CO₃ 2 M (14,5 ml) y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,230 g, 0,28 mmoles). La mezcla se desgasificó y se calentó, bajo una atmósfera de nitrógeno, a 120 °C durante 15 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con MeOH/CH₂Cl₂ proporcionando 1,717 g (71 %) de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona. Procedimiento 1 de CL-EM t_R = 1,23 min, m/z 389, 447 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29-7,20 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,57-6,52 (m, 2H), 5,49 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

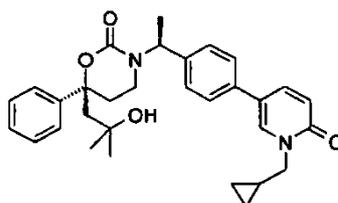
Etapa 3. (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (1,683 g, 3,77 mmoles, 1,0 equiv), Cu(OAc)₂ (0,692 g, 3,81 mmoles, 1,01 equiv), biperidina (0,599 g, 3,83 mmoles, 1,02 equiv), ácido ciclopropilborónico (0,681 g, 7,93 mmoles, 2,10 equiv) y Na₂CO₃ (0,890 g, 8,40 mmoles, 2,23 equiv) en dicloroetano (40 ml) se agitó a 70 °C durante 22 h bajo aire. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac sat, se diluyó con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con MeOH/CH₂Cl₂ proporcionando 1,560 g (85 %) de (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona. CL-EM t_R = 1,41 min en cromatografía de 3 min, m/z 429, 487 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,29-7,18 (m, 7H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 5,47 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,05-1,00 (m, 2H), 0,87 (s, 3H), 0,83-0,79 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 166,17, 155,63, 152,88, 144,03, 142,27, 138,90, 136,91, 129,71, 128,70, 128,58, 127,67, 126,09, 116,08, 107,10, 85,19, 71,49, 55,13, 54,62, 37,44, 33,24, 32,71, 31,86, 30,03, 15,60, 7,27. Se calentó (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (aprox. 1,5 g) y acetato de isopropilo (30 ml) en un baño de aceite a 120 °C, proporcionando una solución homogénea. El calentamiento se detuvo y la solución resultante se agitó lentamente mientras que se enfriaba lentamente a ta en el baño de aceite durante la noche. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de isopropilo, se secaron a temperatura ambiente bajo alto vacío proporcionando sólido cristalino. Pf 91-94 °C.

Ejemplo 76

4108.1002-007 EJEMPLO 676

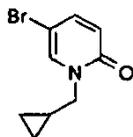
3-((S)-1-[4-(1-Ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



Se añadió solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,84 ml) a una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,40 g) y 5-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-piridin-2-ona (0,24 g) en dimetilformamida (4 ml). La mezcla resultante se burbujeó con argón durante 10 min, antes de añadir el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio(II)-diclorometano (34 mg). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99:1->95:5) proporcionando el compuesto del título que se cristalizó con poco acetato de etilo. Rendimiento: 0,19 g (46 % del teórico); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

Producto intermedio XXIV

5-Bromo-1-ciclopropilmetil-1H-piridin-2-ona

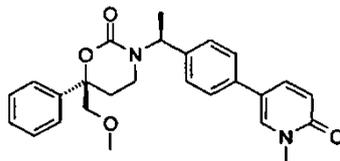


- 5 Se añadió KO^tBu (0,68 g) a una solución de 5-bromo-1H-piridin-2-ona (1,00 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min se añadieron bromuro de ciclopropilmetilo (0,77 ml) y dimetilformamida (3 ml) a la suspensión y la mezcla resultante se calentó hasta 70 °C. Después de agitar la mezcla a 70 °C durante 2 h, la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2x 20 ml) y salmuera (20 ml). Entonces, la solución se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó dando el compuesto del título como un aceite incoloro. Rendimiento: 1,18 g (90 % del teórico).
- 10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 228/230 (Br) [M+H]⁺

Ejemplo 77

4108.1002-007 EJEMPLO 678

(R)-6-Metoximetil-3-((S)-1-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

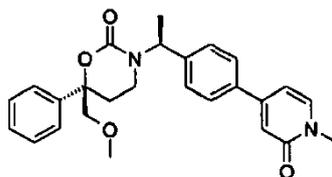


- 15 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(metoximetil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 76. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺

Ejemplo 78

4108.1002-007 EJEMPLO 679

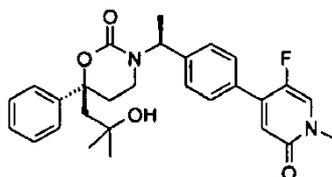
- 20 (R)-6-Metoximetil-3-((S)-1-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(metoximetil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y éster 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico de ácido trifluorometanosulfónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 76. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

3-((S)-1-[4-(5-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil)-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

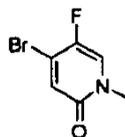


- 30 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-5-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 76. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺. El compuesto que

se había obtenido como un aceite cristalizó al reposar. El sólido se secó a 80 °C a vacío. Puntos de fusión: 120-125 °C con desprendimiento de gas, seguido de recrystalización y fusión a 183-184 °C.

Producto intermedio XXV

4-Bromo-5-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona



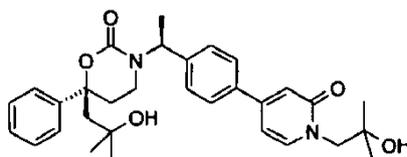
5

Se añadió yoduro de metilo (0,9 ml) a una mezcla de carbonato de potasio (2,34 g) y 4-bromo-5-fluoro-1H-piridin-2-ona (2,50 g) en dimetilformamida (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó proporcionando el compuesto en bruto del título que se recrystalizó en Et₂O. Rendimiento: 1,22 g (45 % del teórico); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 206/208 (Br) [M+H]⁺.

10

Ejemplo 80

(S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-{4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

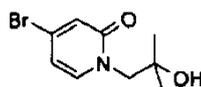


15

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 75. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺.

Producto intermedio XXVI

4-Bromo-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona

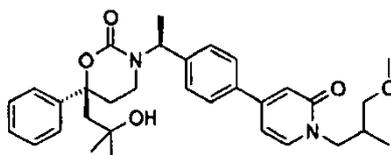


25

Una mezcla de 4-bromo-1H-piridin-2-ona (0,25 g), 2,2-dimetil-oxirano (0,26 ml) y carbonato de potasio (0,40 g) en dimetilformamida (2,5 ml) se agitó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa (acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 0,34 g (96 % del teórico); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 246/248 (Br) [M+H]⁺.

Ejemplo 81

(S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-{4-[1-(3-metoxi-2-metil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



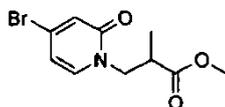
30

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-(3-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 75 Procedimiento 1. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 533 [M+H]⁺.

35

Producto intermedio XXVII

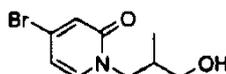
Éster metílico de ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-metil-propiónico



- 5 Una mezcla de 4-bromo-1H-piridin-2-ona (0,50 g), 2-bromoisobutirato de metilo (0,45 ml) y carbonato de potasio (0,68 g) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 70:30->50:50) proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 0,53 g (67 % del teórico); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 274/276 (Br) [M+H]⁺. Adicionalmente se obtuvo éster metílico de ácido 2-
- 10 (4-bromo-piridin-2-iloxi)-2-metil-propiónico {Rendimiento: 0,15 g; espectro de masas (ESI⁺): m/z = 274/276 (Br) [M+H]⁺}

Producto intermedio XXVIII

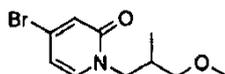
4-Bromo-1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona



- 15 Se añadió LiAlH₄ (solución 1 M en tetrahidrofurano, 1,16 ml) a una solución de éster metílico de ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-metil-propiónico (0,53 g) en tetrahidrofurano (6 ml) enfriado en un baño de hielo. Después de agitar la solución con enfriamiento durante 2 h se añadió otra porción de LiAlH₄ (1 M en tetrahidrofurano, 0,29 ml). Después de agitar con enfriamiento durante 1 más hora, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó dando el compuesto del título. Rendimiento: 0,37 g (78 % del teórico); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 246/248 (Br) [M+H]⁺.
- 20

Producto intermedio XXIX

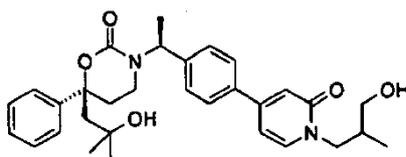
4-Bromo-1-(3-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona



- 25 Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 57 mg) a una solución de 4-bromo-1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona (0,53 g) en dimetilformamida (6 ml) enfriada en un baño de hielo. Después de agitar la solución con enfriamiento durante 0,5 h se añadió yoduro de metilo (110 µl). El baño de refrigeración se eliminó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (acetonitrilo/agua) dando el compuesto del título como un aceite. Rendimiento: 70 mg (30 % del teórico); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 260/262 (Br) [M+H]⁺.
- 30

Ejemplo 82

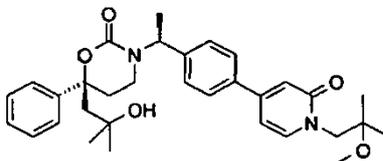
- 35 (S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-(4-[1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil)-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 75. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

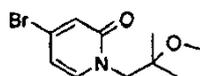
(S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-(1-{4-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 75 Procedimiento 1. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 533 [M+H]⁺.

Producto intermedio XXX

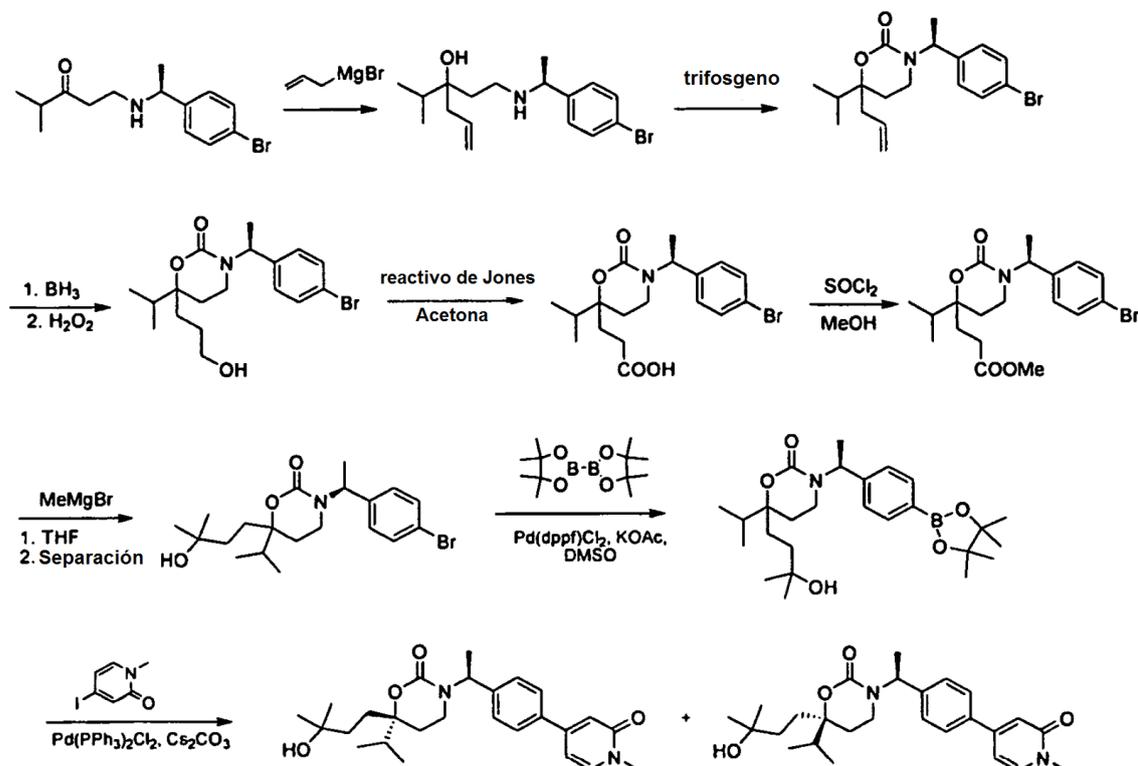
- 10 4-Bromo-1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona y yoduro de metilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Producto intermedio XXIX. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 260/262 (Br) [M+H]⁺.

15 Ejemplo 84

6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 1

- 20 A una solución de (S)-1-(1-(4-bromofenil)etilamino)-4-metilpentan-3-ona (740 mg, 2,5 mmoles) en THF (25 ml) se añadió gota a gota bromuro de alilmagnesio (25 ml, 25 mmoles) bajo N₂ a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, se extinguió mediante la adición de NH₄Cl ac sat y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a vacío dando 1-((S)-1-(4-

bromofenil)etilamino)-3-isopropilhex-5-en-3-ol (802 mg, rendimiento del 95 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2

- 5 A una solución de 1-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)-3-isopropilhex-5-en-3-ol (802 mg, 2,366 mmoles) y trietilamina (139 mg, 2,366 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió trifosgeno (348 mg, 1,18 mmoles) a 0 °C bajo N₂, y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna dando 6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (480 mg, rendimiento del 56 %),

Etapa 3

- 10 A una solución de 6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (480 mg, 1,315 mmoles) en THF (5 ml) se añadió BH₃·THF (5,3 ml, 5,3 mmoles) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se extinguió con agua, NaOH ac 3 M (1 ml) y H₂O₂ (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando el producto en bruto, que se purificó por CCF prep dando 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (110 mg, rendimiento del 22 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,88 (m, 6H), 1,45 (m, 3H), 1,60 (m, 4H), 1,71 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,40 (d, 2H),

Etapa 4

- 20 A una mezcla de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona. (41 mg, 0,1 mmoles) en acetona (10 ml) se añadió reactivo de Jones (2,5 M, 1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró dando el producto en bruto ácido 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoico (51 mg, rendimiento del 95 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 5

- 25 A una solución de ácido 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoico (41 mg, 0,1 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió SOCl₂ (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró y se purificó por CCF preparativa dando 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoato de metilo (42 mg, rendimiento del 96 %).

Etapa 6

- 30 A una solución de 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoato de metilo (42 mg, 0,1 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió MeMgBr (2,5 ml, 2,5 mmoles, 1 M en THF) a -78 °C. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, se extinguió con NH₄Cl ac sat y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró, proporcionando 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona en bruto.

Los dos isómeros podrían separarse por HPLC preparativa.

- 35 Isómero 1: (1,1 mg, rendimiento del 12 %), RMN ¹H (CDCl₃): δ 0-91 (m, 6H), 1,25 (m, 6H), 1,44 (d, 3H), 1,70 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,50 (d, 2H),

Isómero 2: (0,9 mg, rendimiento del 10 %), RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,89 (m, 6H), 1,15 (s, 6H), 1,45 (m, 5H), 1,55 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,40 (d, 2H),

Etapa 7

- 40 A una solución de compuesto 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (105 mg, 0,255 mmoles) en DMSO (8 ml) se añadió el compuesto 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (198,5 mg, 0,781 mmoles), KOAc (351,6 mg, 3,587 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (21,9 mg, 0,027 mmoles) bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3,5 h, se añadió H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por CCF preparativa dando los dos isómeros de 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

Isómero 1 (17 mg, 15 %).

Isómero 2 (10,3 mg, 9 %).

Etapa 8

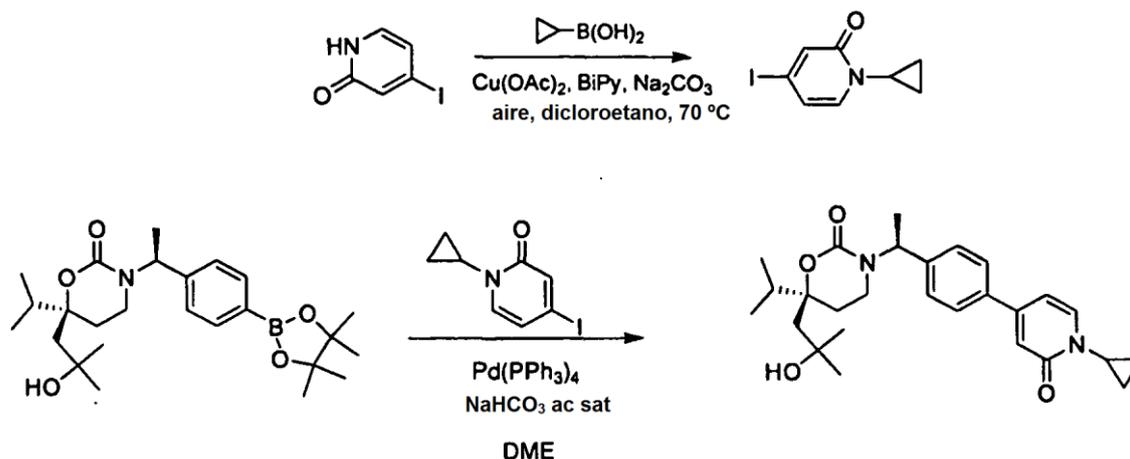
- 50 A una solución del compuesto 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (17 mg, 0,074 mmoles) en DME (4,6 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (6,7 mg, 0,007 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se

añadió una solución del compuesto isómero 1 de 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (17 mg, 0,037 mmoles) en EtOH (2 ml) y NaHCO₃ ac sat (1,5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando el compuesto isómero 1 de 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (10,73 mg, 65,8 %). Procedimiento 2 de CL-EM Procedimiento 2 t_R = 1,03 min, m/z = 463, 441; RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,89 (m, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,42 (m, 2H), 1,51 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,82-2,02 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 5,79 (m, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,49 (m, 2H).

Se preparó isómero 2 de 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir del isómero de 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 8 inmediatamente anterior. Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,00 min, m/z = 463, 441; RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,89 (m, 6H), 1,18 (m, 6H), 1,43 (m, 1H), 1,51 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 5,79 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,51 (m, 2H).

15 Ejemplo 85

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



Etapa 1

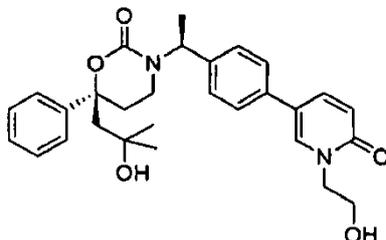
20 Una mezcla de 4-yodopiridin-2(1H)-ona (0,2425 g, 1,10 mmoles, 1,0 equiv), Cu(OAc)₂ (0,2146 g, 1,18 mmoles, 1,07 equiv), biperidina (0,1832 g, 1,17 mmoles, 1,07 equiv), ácido ciclopropilborónico (0,2122 g, 2,47 mmoles, 2,25 equiv) y Na₂CO₃ (0,2638 g, 2,49 mmoles, 2,27 equiv) en dicloroetano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac sat, se diluyó con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexanos/acetato de etilo proporcionando 0,2309 g (81 %) de 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona.

Etapa 2

A una solución del compuesto 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona (17,60 mg, 0,067 mmoles) en DME (2,5 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (6,12 mg, 0,006 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadieron una solución del compuesto (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (15 mg, 0,034 mmoles) en EtOH (1 ml) y NaHCO₃ ac sat (1 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando el producto final en bruto, que se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (6,50 mg, 43 %). Procedimiento 2 de CL-EM t_R = 1,00 min, m/z = 453; RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,82 (d, 3H), 0,89 (m, 2H), 0,99 (d, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,35 (m, 6H), 1,58 (d, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,96 (d, 1H), 2,09-2,18 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 6,40 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,31-7,42(m, 3H), 7,58 (d, 2H).

Ejemplo 86

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

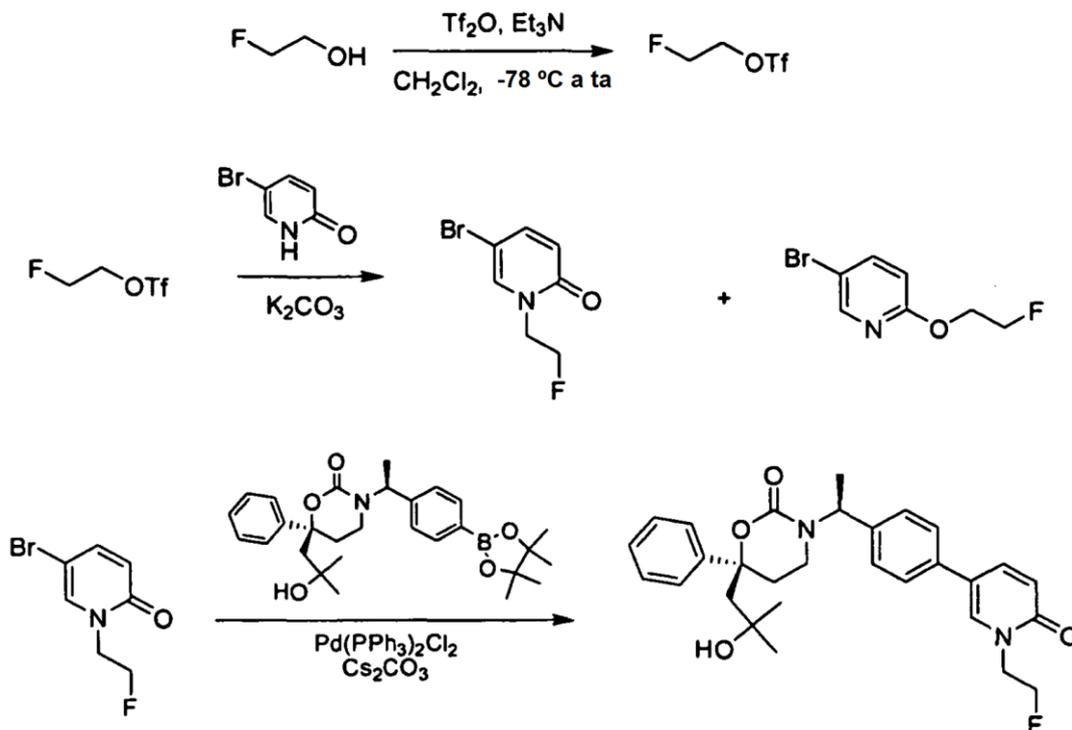


- 5 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-(2-hidroxi-etil)piridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 20 Etapa 2. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,08$ min, $m/z = 513, 491$; RMN 1H (CD_3OD) δ 0,95 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 1H), 1,52 (d, 3H), 2,12 (s, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,52 (m, 0,5H), 3,64 (m, 0,5H), 3,83 (t, 1H), 4,15 (t, 1H), 5,53 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,25-7,40 (m, 7H), 7,79 (m, 2H).
- 10

Se preparó 5-bromo-1-(2-hidroxi-etil)piridin-2(1H)-ona a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona y 2-yodoetanol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 20 Etapa 1.

Ejemplo 87

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

**Etapa 1**

- 20 A una solución de 2-fluoroetanol (3,2 g, 50 mmoles) y trietilamina (5,5 g, 55 mmoles) en diclorometano (60 ml) se añadió gota a gota $(CF_3SO_2)_2O$ (15,5 g, 55 mmoles) a -78 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a $10 \sim 20$ °C durante 1 h, y se trató con agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac sat (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó y se concentró dando trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo (8 g, rendimiento del 82 %).

Etapa 2

Una solución de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,58 mmoles), trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo (1,1 g, 5,8 mmoles) y K_2CO_3 (800 mg, 5,8 mmoles) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante la noche. Se añadieron trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo (1,1 g, 5,8 mmoles) y K_2CO_3 (800 mg, 5,8 mmoles), y la mezcla se trató con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por CCF preparativa (1:1 de éter de petróleo/EtOAc) dando dos isómeros.

5-bromo-1-(2-fluoroetil)piridin-2(1H)-ona (30 mg, rendimiento del 24 %). RMN 1H (CD_3OD): δ 4,25 (t, 1H), 4,32 (t, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,74 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H).

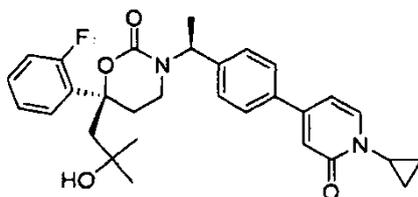
5-bromo-2-(2-fluoroetoxi) piridina (30 mg, rendimiento del 24 %). RMN 1H (CD_3OD): δ 4,46 (t, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H),

Etapa 3

A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (20 mg, 0,041 mmoles), 5-bromo-1-(2-fluoroetil)piridin-2(1H)-ona (9,2 mg, 0,041 mmoles) y Cs_2CO_3 (2 N, 0,2 ml, 0,41 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3 mg, 0,0041 mmoles) bajo N_2 . La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, se trató con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando (S)-3-((S)-1-(4-(1-(2-fluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (4,20 mg, 20 %). Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,01$ min, $m/z = 515, 493$; RMN 1H (CD_3OD): δ 0,97 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 4,37 (t, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,81 (t, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,33 (m, 7H), 7,82 (m, 2H).

Ejemplo 88

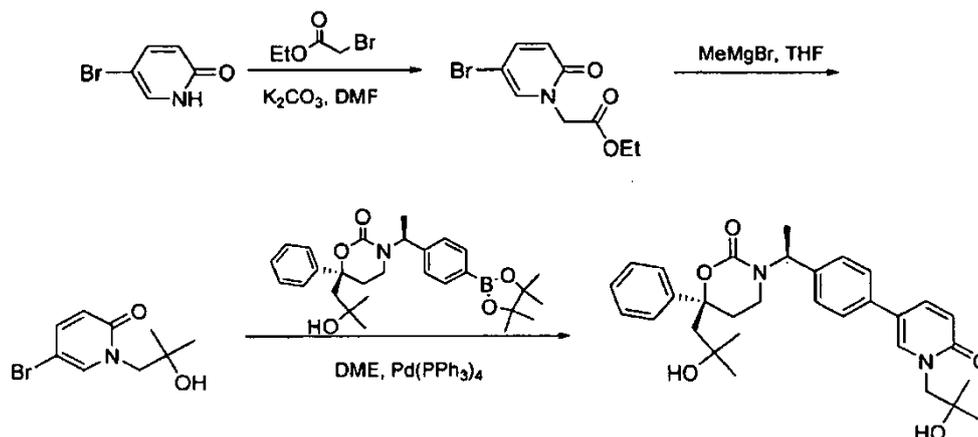
(S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 Etapa 9. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 1,05$ min, $m/z = 505$; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 0,88 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,15 (s, 1H), 1,17 (s, 1H), 1,21 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,42 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,25-7,36 (m, 4H), 7,50 (t, 1H).

Ejemplo 89

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



Etapa 1

A una solución del compuesto 5-bromopiridin-2(1H)-ona (348 mg, 2,0 mmoles) y K_2CO_3 (830 mg, 6,0 mmoles) en DMF (15 ml) se añadió gota a gota bromoacetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por CCF prep (1:1 de EP/EtOAc) proporcionando 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (300 mg, 57,7 %). RMN 1H $CDCl_3$: δ 7,41-7,26 (m, 2H), 6,53-6,5 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,28-4,21 (q, 2H), 1,32-1,23 (q, 3H).

Etapa 2

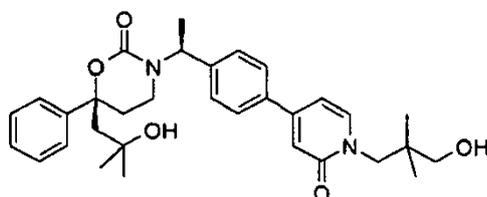
A una solución de 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (130 mg, 0,5 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se añadió MeMgBr 1 M (5 ml, 5 mmoles) gota a gota con agitación a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, se extinguió con NH_4Cl ac (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró dando el producto final en bruto, que se purificó por CCF preparativa (1:1 de EP/EtOAc) proporcionando la 5-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2(1H)-ona (65 mg, 52,9 %).

Etapa 3

A una solución de 5-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2(1H)-ona (20 mg, 81,3 mmoles) en DME (6 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a ta, y se añadieron una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (38,95 mg, 81,3 mmoles) en EtOH (2 ml) y $NaHCO_3$ ac sat (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró dando el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa y HPLC preparativa proporcionando (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6,5 mg, 15,5 %). Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 0,99$ min, $m/z = 519$; RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,60-7,57 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 2,85 (m, 1H), 5,69-5,66 (m, 1H), 4,13-4,09 (s, 2H), 4,05-3,98 (s, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 5H), 1,58-1,53 (d, 3H), 1,33-1,30 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

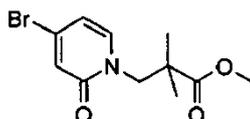
Ejemplo 90

3-((S)-1-(4-[1-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil)-etil)-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



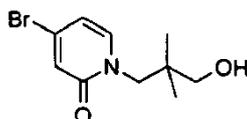
Se añadió solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (0,32 ml) a una mezcla de 4-bromo-1-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1H-piridin-2-ona (0,13 g) y (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,15 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla resultante se burbujeó con argón durante 5 min, antes de añadirse el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II)-diclorometano (26 mg). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (metanol/agua/ NH_4OH) proporcionando el compuesto del título como un sólido beis. Rendimiento: 0,10 g (60 % del teórico); espectro de masas (ESI $^+$): $m/z = 533$ $[M+H]^+$.

Éster metílico de ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2,2-dimetil-propiónico



Se añadió éster metílico de ácido 3-bromo-2,2-dimetil-propiónico (0,75 g) a una mezcla de 4-bromo-1H-piridin-2-ona (0,55 g) y carbonato de potasio (0,75 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Después de agitar a 80 °C durante otras 8 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1) proporcionando el compuesto del título; también se obtuvo éster metílico de ácido 3-(4-bromo-piridin-2-iloxi)-2,2-dimetil-propiónico (0,35 g) de esta reacción. Rendimiento: 0,29 g (32 % del teórico); espectro de masas (ESI $^+$): $m/z = 288/300$ (Br) $[M+H]^+$.

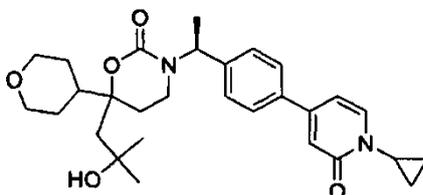
4-Bromo-1-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1H-piridin-2-ona



5 Se añadió borohidruro de litio (25 mg) a una solución de éster metílico de ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2,2-dimetil-propiónico (0,29 g) en tetrahidrofurano (3 ml) enfriado en un baño de hielo. Entonces se añadió metanol (45 μ l) y la mezcla se agitó en el baño de refrigeración durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano y se añadió MgSO_4 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. Rendimiento: 0,13 g (49 % del teórico); espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 260/262$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 91

3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazinan-2-ona



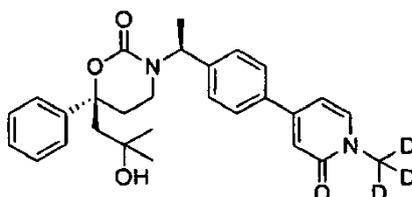
15 El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 23 con los siguiente cambios. En la Etapa 1 se usaron ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico y carbonildiimidazol en lugar de cloruro de 2-fluorobenzoilo y en la Etapa 9 se usó 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona en lugar de 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona. Se aislaron dos isómeros.

Isómero 1. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 0,95$ min, $m/z = 495$.

Isómero 2. Procedimiento 2 de CL-EM $t_R = 0,93$ min, $m/z = 495$.

20 Ejemplo 92

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



25 El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 48 Procedimiento 2 con los siguiente cambios. En la Etapa 1 se usó yoduro de trideuterometilo en lugar de yoduro de metilo y en la Etapa 2 se usó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ en lugar de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Procedimiento 1 de CL-EM $t_R = 1,30$ min, $m/z = 464$.

Ejemplo 1 de prueba biológica

30 La inhibición de una preparación microsómica de 11 β -HSD1 por compuestos de la invención se midió esencialmente como se ha descrito previamente (K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici, y W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384). Todas las reacciones se llevaron a cabo a ta en placas Microbeta de PET flexibles transparentes de 96 pocillos (PerkinElmer). El ensayo empieza dispensando 49 μ l de solución de sustrato (HEPES 50 mM, pH 7,4, KCl 100 mM, NaCl 5 mM, MgCl_2 2 mM, NADPH 2 mM y $[\text{}^3\text{H}]$ cortisona 160 nM (1 Ci/mmol)) y mezclando en 1 μ l de los compuestos de prueba en DMSO previamente diluidos en incrementos semilogarítmicos (8 puntos) empezando en 0,1 mM. Después de una pre-incubación de 10 minutos se añadieron 50 μ l de solución de enzima que contenía microsomas aislados de células CHO que expresan en exceso 11 β -HSD1 humano (10-20 μ g/ml de proteína total), y las placas se incubaron durante 90 minutos a ta. La reacción se detuvo añadiendo 50 μ l de la suspensión de perlas de SPA que contenía ácido 18 β -glicirretínico 10 μ M,

5 mg/ml de perlas de SPA YSi recubiertas con proteína A (GE Healthcare) y 3,3 µg/ml de anticuerpo anti-cortisol (East Coast Biologics) en tampón Superblock (Bio-Rad). Las placas se agitaron durante 120 minutos a ta y se midió la señal de SPA correspondiente a [³H]cortisol en un lector de placas Microbeta.

Ejemplo 2 de prueba biológica

5 La inhibición de 11β-HSD1 por compuestos de la presente invención se midió en células completas del siguiente modo. Las células para el ensayo se obtuvieron de dos fuentes: adipocitos omentales humanos completamente diferenciados de Zen-Bio, Inc.; y pre-adipocitos omentales humanos de Lonza Group Ltd. Los adipocitos omentales humanos pre-diferenciados de Zen-Bio Inc. se compraron en placas de 96 pocillos y se usaron en el ensayo al menos dos semanas después de la diferenciación de preadipocitos precursores. Zen-Bio indujo diferenciación de pre-adipocitos suplementando medio con hormonas adipogénicas y lipogénicas (insulina humana, dexametasona, isobutilmetilxantina y agonista de PPAR-gamma). Las células se mantuvieron en medio de adipocitos completo (DMEM/Ham's F-12 (1:1, v/v), HEPES pH 7,4, suero bovino fetal, penicilina, estreptomycin y anfotericina B, suministrado por Zen-Bio, Inc.) a 37 °C, 5 % de CO₂.

15 Los pre-adipocitos se compraron de Lonza Group Ltd. y se dispusieron en cultivo en medio 2 de crecimiento de preadipocitos complementado con suero bovino fetal, penicilina y estreptomycin (suministrado por Lonza) a 37 °C, 5 % de CO₂. Los pre-adipocitos se diferenciaron mediante la adición de insulina, dexametasona, indometacina e isobutilmetilxantina (suministrada por Lonza) al medio 2 de crecimiento de preadipocitos. Las células se expusieron a los factores de diferenciación durante 7 días, momento en el que las células se diferenciaron y estuvieron listas para el ensayo. Un día antes de realizar el ensayo, los adipocitos omentales diferenciados se transfirieron a medio sin suero y rojo de fenol para incubación durante la noche. El ensayo se realizó en un volumen total de 200 µl. Las células se preincubaron con medio sin suero sin rojo de fenol que contenía 0,1 % (v/v) de DMSO y diversas concentraciones de los compuestos de prueba al menos 1 h antes de añadir [³H]-cortisona en etanol (50 Ci/mmol, ARC, Inc.) para lograr una concentración final de cortisona de 100 nM. Las células se incubaron durante 3-4 h a 37 °C, 5 % de CO₂. Los controles negativos se incubaron sin sustrato radiactivo y recibieron la misma cantidad de [³H]-cortisona al final de la incubación. La formación de [³H]-cortisol se monitorizó analizando 25 µl de cada sobrenadante en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA). (Solly, K.; Mundt, S. S.; Zokian, H.J.; Ding, G. J.; Hermanowski-Vosatka, A.; Strulovici, B.; Zheng, W. *Assay Drug Dev. Technol.* 2005, 3, 377-384). Muchos compuestos de la invención mostraron actividad significativa en este ensayo.

TABLA DE RESULTADOS DEL ENSAYO BIOLÓGICO

Compuesto	Ejemplo de prueba biológica	
	Intervalo de CI ₅₀ ^a	% de inhibición promedio a 100 nM
EJEMPLO 1	++	90,3
EJEMPLO 2	++	89,1
EJEMPLO 3	++	95,6
EJEMPLO 4	++	95,2
EJEMPLO 5	++	95,6
EJEMPLO 6	++	92,6
EJEMPLO 7	++	75,9
EJEMPLO 8	++	84,5
EJEMPLO 9	++	86,2
EJEMPLO 10	++	95,8
EJEMPLO 11	++	84,1
EJEMPLO 12	++	84,2
EJEMPLO 13	++	90,0
EJEMPLO 14	++	91,0
EJEMPLO 15	++	92,9
EJEMPLO 16	++	95,6
EJEMPLO 17 Isómero 1	++	54,0
EJEMPLO 17 Isómero 2	#	14,8
EJEMPLO 18 Isómero 1	#	23,7
EJEMPLO 18 Isómero 2	++	42,6
EJEMPLO 19	++	36,5

ES 2 421 537 T3

EJEMPLO 20	++	90,9
EJEMPLO 21 Isómero 1	++	103,5
EJEMPLO 21 Isómero 2	++	88,8
EJEMPLO 22 Isómero 1	++	82,5
EJEMPLO 22 Isómero 2	++	88,7
EJEMPLO 23	++	88,2
EJEMPLO 24	++	87,9
EJEMPLO 25	++	93,9
EJEMPLO 26	++	94,7
EJEMPLO 27	++	92,0
EJEMPLO 28 Isómero 1	++	86,9
EJEMPLO 28 Isómero 2	#	42,9
EJEMPLO 29	++	94,1
EJEMPLO 30	++	96,7
EJEMPLO 31	++	90,1
EJEMPLO 32	++	96,4
EJEMPLO 33	++	95,9
EJEMPLO 34	++	95,0
EJEMPLO 35	++	95,8
EJEMPLO 36	++	95,0
EJEMPLO 37	++	96,5
EJEMPLO 38	++	74,3
EJEMPLO 39	++	99,1
EJEMPLO 40	++	95,9
EJEMPLO 41	++	88,7
EJEMPLO 42	++	88,4
EJEMPLO 43	++	96,6
EJEMPLO 44	++	102,0
EJEMPLO 45	++	97,9
EJEMPLO 46	++	94,8
EJEMPLO 47	++	100,1
EJEMPLO 48	++	95,0
EJEMPLO 49	++	97,4
EJEMPLO 50	++	97,1
EJEMPLO 51	++	93,4
EJEMPLO 52	++	95,4
EJEMPLO 53	++	96,6
EJEMPLO 54	++	96,0
EJEMPLO 55	++	96,6
EJEMPLO 56	++	102,8
EJEMPLO 57	++	102,2
EJEMPLO 58	++	104,7
EJEMPLO 59	++	95,9
EJEMPLO 60	++	94,5
EJEMPLO 61	++	96,2
EJEMPLO 62	++	96,9
EJEMPLO 63	++	96,2

EJEMPLO 64	++	94,9
EJEMPLO 65	++	96,1
EJEMPLO 66	++	96,0
EJEMPLO 67	++	97,7
EJEMPLO 68	++	95,6
EJEMPLO 69	++	98,1
EJEMPLO 70	++	96,5
EJEMPLO 71	++	92,2
EJEMPLO 72	++	95,6
EJEMPLO 73	++	99,2
EJEMPLO 74	++	95,0
EJEMPLO 75	++	87,4
EJEMPLO 84 Isómero 1	#	16,2
EJEMPLO 84 Isómero 2	#	8,0
EJEMPLO 85	++	68,4
EJEMPLO 86	++	87,7
EJEMPLO 87	++	107,5
EJEMPLO 88	++	92,4
EJEMPLO 89	++	92,6
EJEMPLO 91 Isómero 1	#	22,5
EJEMPLO 91 Isómero 2	#	13,8
EJEMPLO 92	++	93,7

^a ++ significa $Cl_{50} = <100$ nM, + significa $Cl_{50} = 100 - 1000$ nM, # significa $Cl_{50} > 100$ nM, - significa $Cl_{50} > 1000$ nM.

Ejemplo 3 de prueba biológica

La inhibición *in vitro* de 11 β -HSD1 por compuestos de prueba se determinó con tecnología de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) (cisbio international, Francia) que detecta cortisol generado a partir de corticosterona por microsomas de hígado humanos. Brevemente, los compuestos se incubaron durante 1 hora a 37 °C en tampón Tris (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 6,0) que contenía NADPH (200 μ M) y cortisona (80 nM). El cortisol generado en la reacción se detecta entonces con un inmunoensayo competitivo, que implica dos conjugados de HTRF: cortisol ligado a XL665 y anticuerpo anti-cortisol marcado con criptato de europio. El periodo de incubación para la reacción de detección fue normalmente 2 horas. La cantidad de cortisol se determinó por lectura de fluorescencia resuelta en el tiempo de los pocillos (Ex 320/75 nm; Em 615/8,5 nm y 665/7,5 nm). Entonces se calculó la relación de las dos señales de emisión (Em665*10000/Em615). Cada ensayo contenía incubaciones con controles de vehículo en lugar de compuesto como controles para la generación de cortisol no inhibida (100 % de CTL; 'valores altos') e incubaciones con carbenoxolona como controles para enzima completamente inhibida y ruido de cortisol (0 % de CTL; 'valores bajos'). Cada ensayo también contenía una curva de calibración con cortisol para transformar los datos fluorescentes en concentraciones de cortisol. El porcentaje de inhibición de cada compuesto se determinó con respecto a la señal de carbenoxolona.

En la siguiente tabla, las actividades inhibitoras de 11 β -HSD 1, determinadas como se ha descrito anteriormente, en las que 100 % indica no inhibición y un valor de cero o por debajo de cero indica inhibición completa.

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA LA PRUEBA BIOLÓGICA 3

Ejemplo	Promedio de % de inhibición del control a 100 nM
75	-14
76	17
77	59
78	58
79	15
80	37
81	11
82	-12

83	54
90	4

Ejemplo 4 de prueba biológica

La inhibición de una preparación microsómica de 11 β -HSD1 en presencia de 50 % de plasma humano por compuestos de la invención se midió del siguiente modo. Microsomas de células CHO que expresan en exceso 11 β -HSD1 humana se diluyeron en tampón de reacción constituido por HEPES 25 mM, pH 7,4, KCl 50 mM, NaCl 2,5 mM, MgCl₂ 1 mM y 50 % (v/v) de plasma humano (BioChemed). El ensayo empezó dispensando 49 μ l de solución de microsomas en placas de polipropileno de 96 pocillos y añadiendo 1 μ l de los compuestos de prueba en DMSO previamente diluido en incrementos semilogarítmicos (8 puntos) empezando en 1,0 mM. La reacción se inició con la adición de 50 μ l de solución de sustrato constituida por tampón de reacción con NADPH 2 mM y [³-H]-cortisona 160 nM (1 Ci/mmol). Las placas se incubaron durante 120 minutos a ta, y la reacción se inactivó con la adición de 100 μ l de acetronitrilo con cortisona 20 mM y cortisol 20 mM. Después de una incubación de diez minutos a ta, 100 μ l de cada pocillo se filtraron a través de una placa de filtro HV MultiScreen HTS (Millipore) y se diluyó con 100 μ l de tampón de reacción sin plasma humano. [³-H]cortisona y [³-H]cortisol se separaron por HPLC en una columna Zorbax SB-C8 (4,6 x 250 mm, Agilent) con un elución isocrática en 25 % de acetronitrilo en agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, y la radiactividad se cuantificó con un β -RAM en línea (IN/US Systems, Inc.).

15 Ejemplo 5 de prueba biológica

(Fracción sin unir en plasma humano)

La unión a proteína plasmática de compuestos se determinó con diálisis en equilibrio de plasma enriquecido contra tampón dextrano sin compuesto usando una membrana de diálisis con un corte de masa de 5000 Da. Las concentraciones de compuesto en plasma y tampón después de la incubación se midieron usando HPLC/espectrometría de masas.

Ejemplo 6 de prueba biológica

(Inhibición de CYP3A4)

El ensayo se basó en un procedimiento publicado por Moody y col. (Xenobiotica 1999). La inhibición de la N-desmetilación catalizada por la isoenzima citocromo P450 3A4 de [N-metil-¹⁴C]-eritromicina por el compuesto de prueba se ensayó a 37 °C con citocromo P450 3A4 recombinante humano. Todos los ensayos se llevaron a cabo en un sistema robótico en placas de 96 pocillos. El volumen de incubación final de 200 μ l contenía tampón TRIS (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), proteína recombinante (40 pmol/ml), eritromicina (50 μ M) y el compuesto de prueba tanto en cuatro concentraciones diferentes por duplicado (por ejemplo, mayor concentración 10-50 μ M con posteriores diluciones 1:5 seriadas) como a una concentración de 10 μ M por triplicado. Tras un corto periodo de incubación, las reacciones se iniciaron con el cofactor (NADPH, 1 mM) y se detuvieron mediante la adición de 50 μ l de ácido tricloroacético acuoso (10 %; peso/volumen). Una alícuota del incubado se transfirió a placas de extracción en fase sólida (SPE) de 96 pocillos y se extrajo sobre el cartucho. El [¹⁴C]-formaldehído/ácido fórmico resultante no se retuvo sobre el cartucho y, por tanto, se separó del sustrato sin metabolizar lavando las placas de SPE con agua. Una alícuota de los eluatos se transfirió a placas de pocillos adecuados para recuento de centelleo líquido. La tasa de formación de [¹⁴C]-formaldehído/ácido fórmico en estas incubaciones se comparó con una actividad de control que no contenía compuesto de prueba. Si el compuesto se probó a cuatro concentraciones, se calcularon los valores experimentales de Cl₅₀.

Ejemplo 7 de prueba biológica

(Inhibición de CYP2C9)

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 6 de prueba biológica, la inhibición de la O-desmetilación catalizada por la isoenzima citocromo P450 2C9 de [O-metil-¹⁴C]-naproxeno por el compuesto de prueba se ensayó a 37 °C con citocromo P450 2C9 recombinante humano. La Cl₅₀ experimental se calculó basándose en el % de control a cuatro concentraciones diferentes.

Ejemplo 8 de prueba biológica

45 (Inhibición de CYP2C19)

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 6 de prueba biológica, la inhibición de la N-desmetilación catalizada por la isoenzima P450 2C19 de [N-metil-¹⁴C]-diazepam por el compuesto de prueba se ensayó a 37 °C con citocromo P450 2C19 recombinante humano. La Cl₅₀ experimental se calculó basándose en el % de control a cuatro concentraciones diferentes.

50

Ejemplo 9 de prueba biológica

(Inhibición de CYP2C9)

La inhibición de CYP2C9 recombinante por compuestos de la invención se midió usando un kit comercial de Invitrogen (cat nº 2859). Microsomos suministrados aislados de células de insecto infectadas con un baculovirus manipuladas para expresar CYP2C9 humano se diluyeron a 10 mM en tampón de reacción (tampón fosfato de potasio 100 mM, pH 8,0) con un sistema de generación de NADPH (glucosa-6-fosfato 3,33 mM y 0,4 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Se dispensaron 89 µl de esta dilución a cada pocillo de una placa de poliestireno negra de 96 pocillos y se mezclaron con 1 µl de compuesto de prueba previamente diluido en DMSO en incrementos semilogarítmicos empezando a 3 mM. El ensayo se inició añadiendo 10 µl del sustrato fluorogénico n-octiloximetilresorufina (OMR, 20 µM) con NADP (100 µM) diluido en tampón de reacción. La placa se dispuso inmediatamente en un lector de placas Fusion de Perkin Elmer. El progreso de la reacción se monitorizó midiendo la fluorescencia cada dos minutos durante un total de veinte minutos (filtro de excitación a 530 nM / filtro de emisión a 605 nM).

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA LAS PRUEBAS BIOLÓGICAS 1, 4 Y 5

EJEMPLO	Cl ₅₀ del Ejemplo 1 de prueba biológica (nM)	Cl ₅₀ del Ejemplo 4 de prueba biológica (nM)	Desplazamiento ^b	Ejemplo 5 de prueba biológica (%)
1	1,51	2,84	1,88	
2	0,31	15,54	50,94	
3	1,59	3,85	2,42	
4	1,80	5,60	3,12	
5	1,25	3,80	3,04	
6	2,36	4,07	1,72	
7	35,07	np		
8	18,33	np		
9	4,29	13,12	3,06	
10	2,91	13,13	4,51	
11	5,94	13,51	2,27	
12	5,38	31,75	5,90	
13	7,22	np	0,00	
14	1,11	2,88	2,59	
15	0,58	2,15	3,70	
16	0,90	2,00	2,23	
17 Isómero 1	75,98	np		
17 Isómero 2	>100,00	np		
18 Isómero 1	>100,00	np		
18 Isómero 2	97,49	np		
19	95,38	np		
20	4,28	7,61	1,78	
21 Isómero 1	3,89	4,72	1,21	
21 Isómero 2	7,21	9,58	1,33	
22 Isómero 1	14,87	75,86	5,10	
22 Isómero 2	6,60	20,11	3,05	
23	1,99	4,17	2,10	
24	3,70	8,28	2,24	
25	2,34	5,44	2,32	
26	1,49	8,05	5,39	
27	3,49	8,41	2,41	
28 Isómero 1	>100,00	np		
28 Isómero 2	8,89	np		
29	1,39	2,76	1,99	
30	1,44	3,42	2,37	13,9

ES 2 421 537 T3

31	9,01	25,42	2,82	
32	3,58	11,48	3,20	12,3
33	2,23	3,69	1,66	
34	3,19	8,85	2,78	
35	2,97	np		
36	2,03	13,62	6,72	
37	1,67	6,44	3,85	14,6
38	5,18	np		
39	1,31	5,10	3,89	
40	1,86	7,01	3,77	
41	9,28	38,06	4,10	
42	6,70	53,38	7,97	
43	2,23	3,51	1,57	
44	1,08	5,60	5,19	
45	1,58	11,85	7,52	
46	4,24	16,97	4,00	
47	0,96	6,75	7,03	
48	1,62	5,54	3,41	8,7
49	1,03	2,96	2,86	
50	0,61	1,97	3,23	
51	5,46	7,89	1,45	
52	3,24	14,09	4,35	9,0
53	1,35	4,19	3,10	12,8
54	2,40	7,05	2,94	9,1
55	1,66	7,18	4,31	7,1
56	1,03	13,19	12,81	
57	1,26	12,45	9,92	
58	0,87	8,98	10,32	
59	1,53	4,02	2,63	11,7
60	0,75	7,00	9,40	
61	1,40	6,99	4,99	
62	2,48	11,96	4,82	
63	3,85	102,97	26,73	
64	1,64	9,62	5,87	
65	0,80	4,64	5,82	
66	1,47	6,71	4,58	5,5
67	2,01	7,29	3,63	
68	0,96	4,39	4,59	
69	0,72	3,89	5,42	
70	1,01	2,63	2,60	
71	0,65	3,96	6,09	
72	4,04	8,23	2,04	
73	1,99	33,08	16,62	
74	1,21	8,76	7,24	
75	1,40	2,80	2,00	15,6
84 Isómero 1	>100	np		
84 Isómero 2	>100	np		
85	42,9	np		
86	12,1	24,5	2,0	
87	1,4	3,2	2,2	
88	1,3			

ES 2 421 537 T3

89	2,8
91 Isómero 1	> 100
91 Isómero 2	> 100
92	1,8

^a np significa no probado; ^b Desplazamiento es la CI_{50} determinada en el Ejemplo 4 de prueba biológica dividido entre la CI_{50} determinada en el Ejemplo 1 de prueba biológica.

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA LAS PRUEBAS BIOLÓGICAS 6-9

EJEMPLO	CI_{50} de CYP3A4 del Ejemplo 6 de prueba biológica [μ M]	CI_{50} de CYP2C9 del Ejemplo 7 de prueba biológica [μ M]	CI_{50} de CYP2C19 del Ejemplo 8 de prueba biológica [μ M]	CI_{50} de CYP2C9 del Ejemplo 9 de prueba biológica [μ M]
1				
2				
3	44	38	>50	
4	21	17	22	
5	29	37	22	
6				
7				
8				
9				
10				30,0
11				16,1
12				12,1
13				
14	25	18	24	
15				
16				
17 Isómero 1				
17 Isómero 2				
18 Isómero 1				
18 Isómero 2				
19				
20				
21 Isómero 1				
21 Isómero 2				
22 Isómero 1				
22 Isómero 2				
23	>50	>50	44	
24				
25	33	30	22	
26	>50	>50	>50	
27				
28,1				
28,2				
29				7,5
30	>50	>50	27	14,3
31				
32	>50	>50	>50	28,7

ES 2 421 537 T3

33	>50	43	17	24,6
34				
35				
36				
37	48	43	>50	24,8
38				30,0
39				
40	>50	>50	13	27,9
41				
42				
43				10,5
44				
45				15,2
46				
47				12,1
48	>50	>50	>50	30,0
49	32	29	46	14,8
50	14	11	27	5,1
51				
52	48	14	8	20,3
53	>50	>50	>50	30,0
54	>50	>50	18	
55	>50	29	13	24,3
56				
57				
58	8	3	2	
59	>50	>50	37	17,7
60				
61	>50	40	18	
62	48	>50	38	
63				
64	>50	33	17	
65	>50	>50	25	
66	18	10	11	
67	28	41	34	
68	43	47	28	
69	23	38	>50	
70	28	>50	23	
71	6	17	24	
72	41	35	8	
73				
74				
75	23	19	24	
76	10	4	9	
77	>50	>50	34	
78	47	39	40	
79	>50	>50	>50	
80	>50	>50	38	
81	>50	30	12	
82	>50	48	29	
83	>50	14	10	

84 Isómero 1
84 Isómero 2
85
86
87
88
89

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA COMPUESTOS COMPARADORES EN LAS PRUEBAS BIOLÓGICAS 1, 4 Y 5

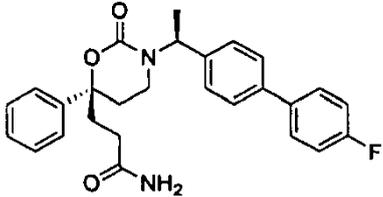
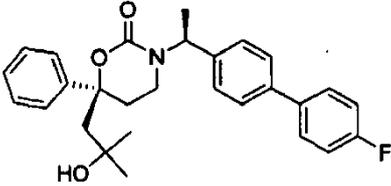
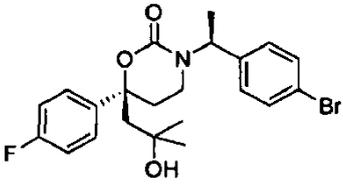
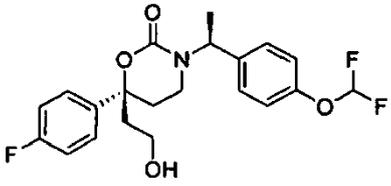
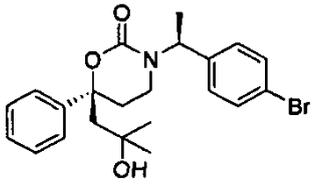
Compuesto comparador	CI ₅₀ del Ejemplo 1 de prueba biológica (nM)	CI ₅₀ del Ejemplo 4 de prueba biológica (nM)	Desplazamiento ^b	Ejemplo 5 de prueba biológica (%)
1	0,77	11,97	15,51	
2	1,80	14,16	7,88	
3	0,75	17,74	23,63	0,3
4	1,44	15,24	10,57	
5	0,51	18,50	36,10	
6	1,48	37,58	25,39	
7	0,99	41,90	42,43	
8	0,72	17,85	24,74	
9	0,55	11,86	21,45	0,3
10	1,79	53,49	29,91	
11	0,55	13,40	24,59	0,7
12	1,08	19,54	18,12	0,4
13	0,76	6,32	8,30	
14	1,30	8,94	6,90	
15	0,79	8,94	11,32	

^a np significa no probado; ^b Desplazamiento es la CI₅₀ determinada en el Ejemplo 4 de prueba biológica dividido entre la CI₅₀ determinada en el Ejemplo 1 de prueba biológica.

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA COMPUESTOS COMPARADORES EN LAS PRUEBAS BIOLÓGICAS 6-9

Compuesto comparador	CI ₅₀ de CYP3A4 del Ejemplo 6 de prueba biológica [μM]	CI ₅₀ de CYP2C9 del Ejemplo 7 de prueba biológica [μM]	CI ₅₀ de CYP2C19 del Ejemplo 8 de prueba biológica [μM]	CI ₅₀ de CYP2C9 del Ejemplo 9 de prueba biológica [μM]
1				27,0
2				1,4
3	7,4	4,1	5,7	4,9
4				5,1
5	9,9	5,1	8,3	3,7
6	4,4	2,3	8,6	5,0
7				4,0
8	5,3	2,4	5,6	3,0
9	7,0	3,1	9,3	2,5
10				3,6
11	14,1	6,3	12,5	5,5
12	4,9	4,6	9,5	2,5
12	4,9	3,9	10,1	
13	4,4	5,6	<0,4	7,3
14	19,7	25,9	6,4	24,6
15	3,1	7,7	<0,4	9,5

<p>Comparator 1</p>	<p>Comparator 2</p>
<p>Comparator 3</p>	<p>Comparator 4</p>
<p>Comparator 5</p>	<p>Comparator 6</p>
<p>Comparator 7</p>	<p>Comparator 8</p>
<p>Comparator 9</p>	<p>Comparator 10</p>

	
Comparador 11	Comparador 12
	
Comparador 13	Comparador 14
	
Comparador 15	

Los compuestos de la invención son útiles para mejorar o tratar trastornos o enfermedades en los que la disminución del nivel de cortisol es eficaz en el tratamiento de un estado de enfermedad. Por tanto, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento o la prevención de diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de tipo II), obesidad, síntomas de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, resistencia a insulina, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, aterosclerosis, lipodistrofia, osteoporosis, glaucoma, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, obesidad de grasa visceral asociada a terapia con glucocorticoides, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo (incluyendo deterioro cognitivo relacionado con la edad), síndrome del ovario poliquístico, infertilidad e hiperandrogenismo. Los compuestos de la invención pueden usarse como agentes terapéuticos para síndrome de pseudo-Cushing asociado a enfermedad hepática alcohólica. Además, los compuestos modulan la función de linfocitos B y T del sistema inmunitario y, por tanto, pueden usarse para tratar enfermedades tales como tuberculosis, lepra y psoriasis. También pueden usarse para promover cicatrización, particularmente en pacientes diabéticos.

Enfermedades o trastornos adicionales que están relacionados con la actividad de 11 β -HSD1 incluyen aquellos seleccionados del grupo constituido por trastornos de lípidos, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, diabetes, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, síndrome de Cushing, hiperinsulinemia, enfermedades virales y síndrome X. Otra enfermedad relacionada con la actividad de 11 β -HSD1 es síndrome de pseudo-Cushing asociado a enfermedad hepática alcohólica.

Una composición farmacéutica de la invención puede comprender, alternativamente o además de un inhibidor de 11 β HSD1 de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de un inhibidor de 11 β -HSD1 de la invención y, por tanto, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, una composición farmacéutica de la invención puede comprender un compuesto de un inhibidor de 11 β -HSD1 de la invención o una sal farmacéutica del mismo como único agente activo farmacéutico en la composición farmacéutica. Los inhibidores de 11 β -HSD1 desvelados pueden usarse solos o en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, obesidad, cáncer o glaucoma.

Las composiciones de la invención son inhibidores de 11 β -HSD1. Dichas composiciones contienen compuestos que tienen una constante de inhibición media (CI₅₀) contra 11 β -HSD1 inferior a aproximadamente 1.000 nM; preferentemente inferior a aproximadamente 100 nM; más preferentemente inferior a aproximadamente 50 nM; incluso más preferentemente inferior a aproximadamente 5 nM; y lo más preferentemente inferior a aproximadamente 1 nM.

La invención incluye el uso de los compuestos para tratar o mejorar un trastorno mediado por 11 β -HSD1 en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar a un sujeto que necesita el mismo una cantidad eficaz de un inhibidor de 11 β -HSD1 de la invención, o un enantiómero, diaestereómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición del mismo. Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluye tanto tratamiento terapéutico como profiláctico. Tratamiento terapéutico incluye reducir los síntomas asociados a una enfermedad o afección y/o aumentar la longevidad de un sujeto con la enfermedad o afección. Tratamiento profiláctico incluye retrasar la aparición de una enfermedad o afección en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o afección, o reducir la probabilidad de que un sujeto desarrolle luego la enfermedad o afección en un sujeto que está en riesgo de desarrollar la enfermedad o afección.

Una realización de la invención incluye administrar un compuesto inhibidor de 11 β -HSD1 de la invención o composición del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, obesidad, cáncer o glaucoma. Agentes para el tratamiento de diabetes incluyen insulinas tales como Humulin® (Eli Lilly), Lantus® (Sanofi Aventis), Novolin (Novo Nordisk) y Exubera® (Pfizer); agonistas de PPAR gamma tales como Avandia® (maleato de rosiglitazona, GSK) y Actos® (clorhidrato de pioglitazona, Takeda/Eli Lilly); sulfonilureas tales como Amaryl® (glimepirida, Sanofi Aventis), Diabeta® (gliburida, Sanofi Aventis), Micronase®/Glynase® (gliburida, Pfizer) y Glucotrol®/Glucotrol XL® y (glipezida, Pfizer); meglitinidas tales como Prandin®/NovoNorm® (repaglinida, Novo Nordisk), Starlix® (nateglinida, Novartis) y Glufast® (mitiglinida, Takeda); biguanidas tales como Glucofase®/Glucofase XR® (HCl de metformina, Bristol Myers Squibb) y Glumetza (HCl de metformina, Depomed); tiazolidindionas; análogos de amilina, análogos de GLP-1; inhibidores de DPP-IV; inhibidores de PTB-1B; inhibidores de proteínas cinasas (incluyendo inhibidores de proteínas cinasas activadas por AMP); antagonistas del glucagón, inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa-3 beta; inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; inhibidores de la glucógeno fosforilasa; inhibidores de transportadores de sodio-glucosa, e inhibidores de alfa-glucosidasa tales como Precose®/Glucobay®/Prandase®/Glucor® (acarbosa, Bayer) y Glyset® (miglitol, Pfizer). Agentes para el tratamiento de dislipidemia y enfermedad cardiovascular incluyen estatinas, fibratos y ezetimba. Agentes para el tratamiento de hipertensión incluyen alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de ACE dual y endopeptidasa neutra (NEP), bloqueantes de receptores de angiotensina (ARB), inhibidores de aldosterona sintasa, antagonistas de receptores de aldosterona o antagonista de receptores de endotelina. Agentes para el tratamiento de obesidad incluyen orlistat, fentermina, sibutramina y rimonabant.

Una realización de la invención incluye administrar un compuesto inhibidor de 11 β -HSD1 de la invención o composición del mismo en una terapia de combinación con uno o varios de otros inhibidores de 11 β -HSD1, o con productos de combinación, tales como Avandamet® (HCl de metformina y maleato de rosiglitazona, GSK); Avandaryl® (glimepirida y maleato de rosiglitazona, GSK); Metaglip® (glipezida y HCl de metformina, Bristol Myers Squibb); y Glucovance® (gliburida y HCl de metformina, Bristol Myers Squibb).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación orales y parenterales. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente, intraduodenalmente o intraperitonealmente. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse intranasalmente o transdérmicamente. Será obvio para aquellos expertos en la materia que las siguientes formas de dosificación pueden comprender como principio activo tanto compuestos como una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente de un compuesto de la presente invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser tanto sólidos como líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar de diluyentes, aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos, o un material de encapsulamiento. En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el principio activo finamente dividido.

En comprimidos, el principio activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado.

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de aproximadamente el uno a aproximadamente el setenta por ciento del principio activo. Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, caboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares. Comprimidos, polvos, sellos, pastillas para chupar, tiras de rápida fusión, cápsulas y píldoras pueden usarse como formas de dosificación sólidas que contienen el principio activo adecuado

para administración por vía oral.

Para preparar supositorios, una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el principio activo se dispersa homogéneamente en su interior, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja que se enfríen y así solidifican.

5

Preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones, enemas de retención y emulsiones, por ejemplo, agua o disoluciones de propilenglicol en agua. Para inyección parenteral, preparaciones líquidas pueden formularse en solución en una solución de polietilenglicol acuosa.

Disoluciones acuosas adecuadas para administración por vía oral pueden prepararse disolviendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Suspensiones acuosas para administración por vía oral pueden prepararse dispersando el principio activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión muy conocidos.

10

La composición farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de, por ejemplo, comprimidos, polvos y cápsulas en viales o ampollas. Por tanto, la forma de dosificación unitaria puede ser ella misma un comprimido, sello, cápsula o pastilla para chupar, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de éstos en forma envasada.

15

La cantidad de principio activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000,0 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg. Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto que se emplea. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad en la materia. Por tanto, la composición farmacéutica puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

20

25

En el tratamiento terapéutico o como procedimiento de uso como inhibidor de 11 β -HSD1 o un inhibidor en la producción de cortisol en la célula, el principio activo se administra preferentemente por vía oral en una forma sólida de dosificación como se ha desvelado anteriormente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por dosis diaria cuando la dosis se administra una vez o más de una vez al día.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia al mismo grado que si cada publicación o solicitud de patente individual se designara específicamente e individualmente como que ha sido incorporada por referencia. Se entiende que los ejemplos y realizaciones en el presente documento solo se describen para fines ilustrativos, y se apreciará que la invención es susceptible a modificación, variación y cambio sin apartarse del alcance apropiado o significado claro de las reivindicaciones adjuntas.

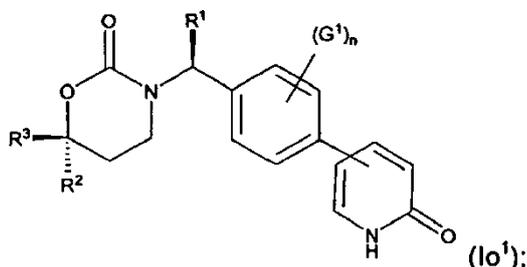
30

35

Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones de ejemplo de la misma, se entenderá por aquellos expertos en la materia que pueden hacerse diversos cambios en forma y detalles en su interior sin apartarse del alcance de la invención englobado por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I¹):



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

R¹ es alquilo (C₁-C₆);

el anillo de oxodihidropiridilo en la Fórmula I¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos
10 independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo
(C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquilo,
alquenilo (C₂-C₆), haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquinilo
(C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi
(C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alcoxi,
alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-
15 C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, alcano (C₁-C₆)sulfonilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, cicloalquil (C₄-
C₇)alcanosulfonilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfonilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, halocicloalquil (C₄-
C₇)alcanosulfonilo, alcano (C₁-C₆)sulfonilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo,
haloalcano (C₁-C₆)sulfonilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo, alquil (C₁-
C₆)amino, dialquil (C₁-C₆)amino, alcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-
C₆)carbonilo, H₂NCO, H₂NSO₂, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxi (C₁-
20 C₃)alquil (C₁-C₃)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, dialquil (C₁-
C₆)aminosulfonilo, heterociclicarbonilo, alquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquilo (C₁-C₆),
alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilalcoxi (C₁-C₆),
alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, oxo,
aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆) aminoalcoxi (C₂-
25 C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)carbonilo, cicloalquil
(C₃-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo,
dicicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-
C₆)}aminosulfonilo, dicicloalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆),
alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-
30 C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y dicicloalquil
(C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);

R² es alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicli y opcionalmente sustituido con hasta 4
35 grupos independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxi,
alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquilo,
alquenilo (C₂-C₆), haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquinilo
(C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi
(C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alcoxi,
alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-
40 C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, alcano (C₁-C₆)sulfonilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, cicloalquil (C₄-
C₇)alcanosulfonilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfonilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, halocicloalquil (C₄-
C₇)alcanosulfonilo, alcano (C₁-C₆)sulfonilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo,
haloalcano (C₁-C₆)sulfonilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo, alquil (C₁-
C₆)amino, dialquil (C₁-C₆)amino, alcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-
C₆)carbonilo, H₂NCO, H₂NSO₂, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxi (C₁-
45 C₃)alquil (C₁-C₃)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, dialquil (C₁-
C₆)aminosulfonilo, heterociclicarbonilo, alquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquilo (C₁-C₆),
alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilalcoxi (C₁-C₆),
alcoxi (C₁-C₆)alquil (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, oxo,
aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆) aminoalcoxi (C₂-
50 C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)carbonilo, cicloalquil
(C₃-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo,
dicicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-
C₆)}aminosulfonilo, dicicloalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆),
alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-

C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y dicitioalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);

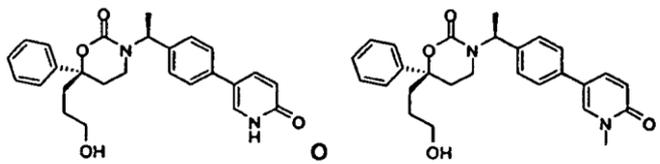
R³ está seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₅)alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₃) y está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de flúor, ciano, oxo, R⁴, R⁴O-, (R⁴)₂N-, R⁴O₂C-, R⁴C(=O)O-, R⁴S, R⁴S(=O)-, R⁴S(=O)₂-, R⁴C(=O)NR⁴-, (R⁴)₂NC(=O)-, (R⁴)₂NC(=O)O-, (R⁴)₂NC(=O)NR⁴-, R⁴OC(=O)NR⁴-, (R⁴)₂NC(=O)NR⁴-, (R⁴O)₂P(=O)O-, (R⁴O)₂P(=O)NR⁴-, R⁴OS(=O)₂NR⁴-, (R⁴)₂NS(=O)₂O-, (R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-, R⁴S(=O)₂NR⁴-, R⁴S(=O)₂NHC(=O)-, R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-, R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-, R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-, R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-, R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-, (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-, (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-, (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-, R⁴C(=O)NHS(=O)₂-, R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-, R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-, R⁴OC(=O)NHS(=O)₂-, R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O-, R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-, (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-, (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-, (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-, espirocicloalquilo; heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halógeno u oxo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amido N-monoalquil-sustituido, amido N,N-dialquil-sustituido u oxo), arilamino (opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amido N-monoalquil-sustituido y amido N,N-dialquil-sustituido) y heteroarilamino (opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amido N-monoalquil-sustituido, amido N,N-dialquil-sustituido u oxo); y

R⁴ está seleccionado independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1, 2 ó 3; y

G¹ es flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxilo, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alqueno (C₂-C₆), haloalqueno (C₂-C₆), hidroxialqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquino (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquilo, alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alcoxi, alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquil (C₄-C₇)alquiltio, alcano (C₁-C₆)sulfinilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfinilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfinilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfinilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfinilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfinilo, alcano (C₁-C₆)sulfonilo, cicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, cicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo, haloalcano (C₁-C₆)sulfonilo, halocicloalcano (C₃-C₆)sulfonilo, halocicloalquil (C₄-C₇)alcanosulfonilo, alquil (C₁-C₆)amino, dialquil (C₁-C₆)amino, alcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, H₂NCO, H₂NSO₂, alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, dialquil (C₁-C₆)aminosulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquil (C₁-C₆)carbonilamino, alquil (C₁-C₆)carbonilaminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)sulfonilamino, alquil (C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)carbonilalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminoalcoxi (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo, dicitioalquil (C₃-C₆)aminocarbonilo, cicloalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminosulfonilo, dicitioalquil (C₃-C₆)aminosulfonilo, cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y dicitioalquil (C₃-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₆);

a condición de que el compuesto no sea un compuesto representado por las Fórmulas estructurales



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

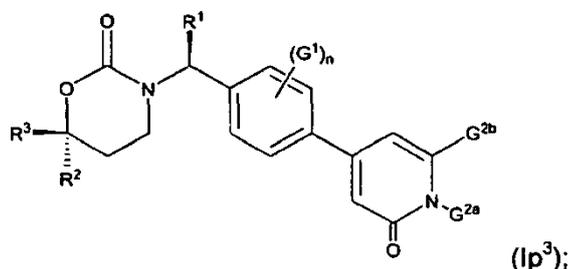
G¹ es alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano o nitro;

el oxodihidropiridilo en la Fórmula lo¹ está opcionalmente sustituido sobre un átomo de nitrógeno de anillo sustituible con alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄; y

el oxodihidropiridilo en la Fórmula lo¹ está opcionalmente sustituido sobre un átomo de carbono de anillo con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)alquilo (C₁-C₂),

haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CONH₂, alquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o alquil (C₁-C₄)carbonilamino.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (Ip³):



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

G¹ es alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano o nitro; n es 0, 1 ó 2;

10 G^{2a} es alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);

G^{2b} es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CONH₂, alquil (C₁-C₄)aminocarbonilo, dialquil (C₁-C₄)aminocarbonilo o alquil (C₁-C₄)carbonilamino.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ es metilo o etilo.

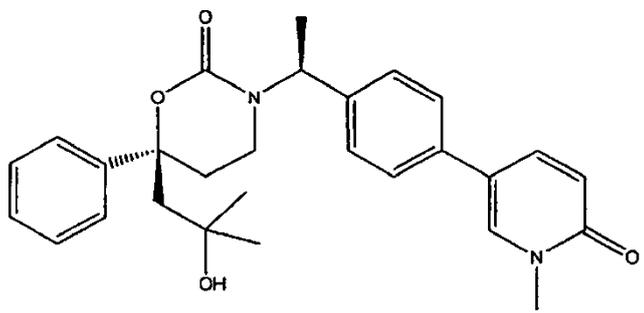
15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ es metilo o etilo; y R³ es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

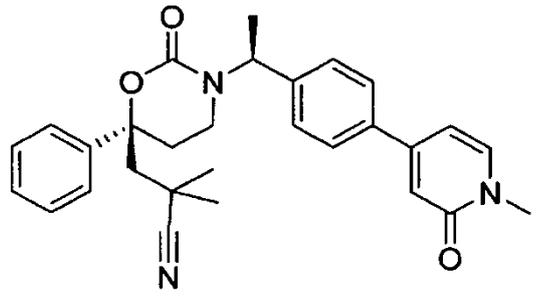
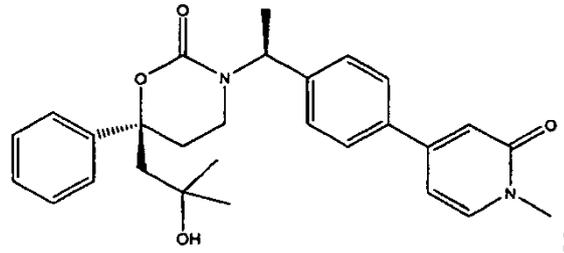
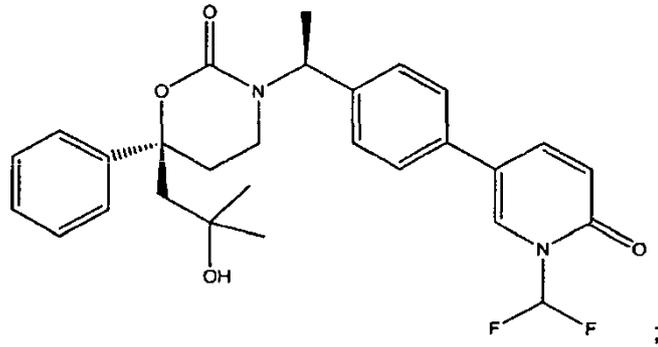
20 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ es metilo o etilo; R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y SO₂Me; y R³ es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en el que n es 0.

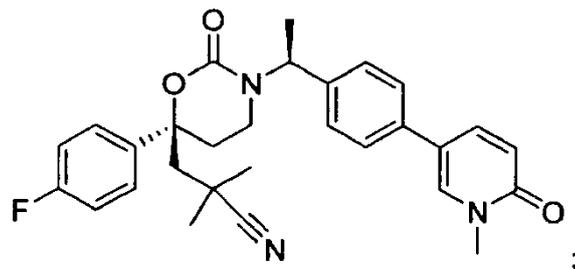
8. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R¹ es metilo o etilo; R² es fenilo o fluorofenilo; R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente G^{2a} está seleccionado de alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₂); y G^{2b} está opcionalmente seleccionado de hidrógeno, metilo o etilo.

25 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por una fórmula seleccionada de:





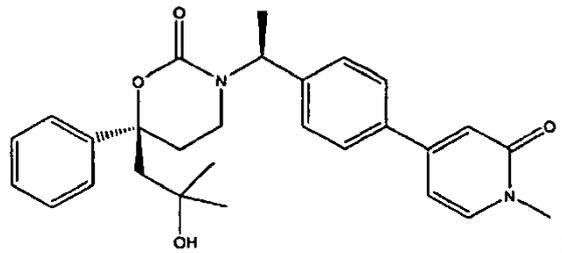
o



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

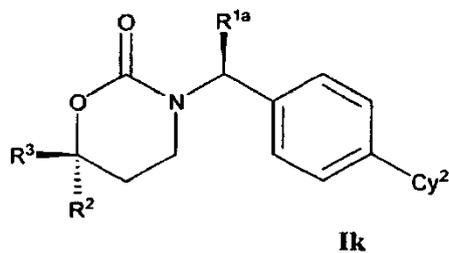
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que el compuesto es de la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (Ik):



R^{1a} está ausente o es metilo o etilo;

Cy² es 2-oxo-1,2-dihidropiridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, metoxicarbonilo, amino, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, acetilaminometilo, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, metilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidin-1-sulfonilo, metilsulfonilaminometilo, tetrazolilo, metilo, trifluorometilo, acetilo, 2-hidroxietilo y 1-aminoetilo;

R² es fenilo, tienilo, piridilo o isopropilo cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, metilo, metiltio o (4-morfolino)metilo; y

R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo o etoxietilo cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos independientemente seleccionados de metilo, HO-, MeO-, H₂N-, MeC(=O)NH-, MeS(=O)₂NH-, H₂NC(=O)-, MeNHC(=O)-, HO₂C-, (HO)₂P(=O)O-, H₂NS(=O)₂O-, H₂NS(=O)₂NH-, MeNHC(=O)NH-, MeNHC(=O)O-, oxo, ciano, HO₂C-, HOCH₂CH₂NH-, 4-morfolino, HOCH₂C(=O)NH-, H₂NCH₂C(=O)NH-, EtNHC(=O)NH-, MeOC(=O)NH-, MeNHC(=NC≡N)NH-, Me-, MeS-, MeSO₂-, MeSO₂N(Me)-, MeS(=O)₂NHC(=O)-, imidazolilamino-, imidazolilo, tetrazolilo, H₂NCONH-, H₂NCO₂-, HOCH₂CH₂O-, MeNH-, Me₂N- y MeCONMe;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento a un sujeto con una enfermedad asociada a la actividad o la expresión de 11β-HSD1.

13. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es diabetes mellitus.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en inhibir la actividad de 11β-HSD1 en un mamífero.

15. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con una enfermedad asociada a la actividad o la expresión de 11β-HSD1

16. Una composición farmacéutica que comprende: i) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables; y ii) el compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.