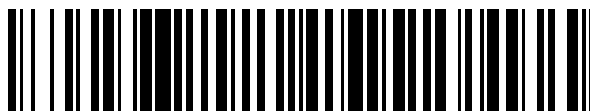


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 150**

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: **23.07.2009 E 09788981 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2324018**

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

30 Prioridad:

30.04.2009 WO PCT/US2009/002653

25.07.2008 WO PCT/US2008/009017

04.02.2009 US 206785 P

25.07.2008 US 137148 P

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (50.0%)**

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein, DE y

VITAE PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

HIMMELSBACH, FRANK;

CLAREMON, DAVID A.;

ZHUANG, LINGHANG;

LEFATHERIS, KATERINA;

XU, ZHENRONG y

TICE, COLIN M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 432 150 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 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedentes de la invención**

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 el desarrollo, neurobiología, 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.

Hasta hace poco, los principales determinantes de la acción de glucocorticoides se atribuyeron a tres factores principales: (1) niveles circulantes de glucocorticoides (accionados principalmente por el eje hipotalámico-hipofisiario-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 la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -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 la 11-beta-HSD: 11 β -HSD1 (también conocida como 11-beta-HSD tipo 1, 11-beta-HSD1, HSD11B1, HDL y HSD11L) y 11 β -HSD2. 11 β -HSD1 es una oxidorreductasa bidireccional que regenera cortisol activo a partir de formas 11-ceto inactivas, mientras que la 11 β -HSD2 es una deshidrogenasa unidireccional que inactiva cortisol biológicamente activo convirtiéndolo en cortisona.

Las dos isoformas se expresan de un modo distinto específico para tejido, de acuerdo con las diferencias en sus funciones fisiológicas. La 11 β -HSD1 está ampliamente distribuida en tejidos de rata y humanos; la expresión de la enzima y el ARNm correspondiente se han 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 un papel en promover la obesidad visceral. En el ojo, la 11 β -HSD1 puede regular la presión intraocular y puede contribuir a glaucoma; algunos datos sugieren que la inhibición de la 11 β -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 la 11 β -HSD1 cataliza tanto la 11-beta-deshidrogenación como la reacción de 11-oxorreducción inversa, la 11 β -HSD1 actúa predominantemente como una oxidorreductasa dependiente de NADPH en células y tejidos intactos, catalizando la formación de cortisol activo a partir de cortisona inerte (Low y col. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174). Al contrario, la expresión de la 11 β -HSD2 se encuentra principalmente en tejidos diana mineralocorticoides tales como riñón (corteza y médula), placenta, colon sigmoideo y rectal, glándula salival y líneas celulares epiteliales colónicas. La 11 β -HSD2 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 glucocorticoides (por ejemplo, altos niveles de cortisol activo para receptor) (Blum, y col. (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216).

Las mutaciones en genes tanto 11 β -HSD1 como 11 β -HSD2 producen patología humana. Por ejemplo, individuos con mutaciones en 11 β -HSD2 son deficientes en esta actividad de inactivación de cortisol y, como resultado, presentan un síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (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 11 β -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).

Notablemente, la alteración de la homeostasis en el eje HPA tanto por 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), 4^a ed.: 387-524). Los 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 la 11 β -HSD1 desempeña una función importante en la obesidad y en el 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 la 11 β -HSD1 de adipocitos desempeña una función decisiva en la obesidad visceral y en el síndrome metabólico (Alberts y col. (2002) *Diabetologia.* 45(11): 1526-32). La expresión en exceso en tejido adiposo de la 11 β -HSD1 bajo el control del promotor α P2 en ratones transgénicos produjo un fenotipo sorprendentemente similar al del 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 la 11 β -HSD1 en estos ratones es muy similar a la observada en la 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 la 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 la 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, la 11 β -HSD1 es una prometedoras 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 la 11 β -HSD1 puede demostrar ser beneficiosa en el tratamiento de numerosos trastornos relacionados con glucocorticoides. Por ejemplo, los inhibidores de la 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 la 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 la 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 la 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. Especialmente, 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 demostrado que la 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 la 11 β -HSD1 desempeñan una función en la regulación de la presión intraocular (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 la 11 β -HSD1 en el ojo podría reducir concentraciones de glucocorticoides locales y la PIO, y, por tanto, la 11 β -HSD1 se podría usar posiblemente para tratar el glaucoma y otros trastornos visuales.

Ratones α P2-11 β -HSD1 transgénicos presentan tensión arterial alta y tienen elevada sensibilidad a sal de la dieta. Además, los niveles plasmáticos de angiotensinógeno son elevados en ratones transgénicos, como son la angiotensina II y la 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 se puede producir o agravarse por la actividad de la 11 β -HSD1. Por tanto, los inhibidores de la 11 β -HSD1 pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertensión y de los trastornos cardiovasculares relacionados con la hipertensión. También se espera que la inhibición de la 11 β -HSD1 en adipocitos maduros atenúe la secreción del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (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 los tejidos esqueléticos y la exposición prolongada a dosis de glucocorticoides incluso moderadas puede producir osteoporosis (Cannalis (1996) *J. Clin. Endocrinol.*

Metab. 81: 3441-3447). Además, se ha demostrado que la 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 demostrado que el inhibidor de la 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 la 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.

Los inhibidores de la 11 β -HSD1 también pueden ser útiles para la 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 la 11 β -HSD1 se puede usar como medio de desplazamiento de la respuesta inmunitaria hacia una respuesta mediada por células. Determinados 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 la 11 β -HSD1 pueden ser útiles para tratar tales enfermedades.

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. Pathol. 152 547-554). Los pacientes que presentan intolerancia a la glucosa y/o diabetes de tipo 2 también tienen frecuentemente cicatrización alterada. Se ha demostrado 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 determinados inhibidores de la 11 β -HSD1 pueden ser útiles para promover la cicatrización de heridas (documento PCT/US2006/043.951).

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

El documento WO 2007/127693 desvela pirrolidinonas sustituidas específicas como inhibidores de la 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa.

El documento WO 2009/017664 describe inhibidores cíclicos específicos de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa 1.

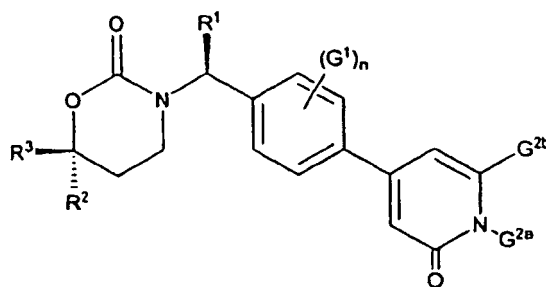
Sumario de la invención

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

Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende i) un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables y ii) un compuesto de Fórmula Ip³ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula Ip³ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Ip³.

En la Fórmula Ip³, G¹ es alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano o nitro; n es 0, 1 o 2, G^{2a} es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)alquilo (C₁-C₂). R¹ es metilo o etilo; R² es fenilo o fluorofenilo; R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y G^{2b} es hidrógeno, metilo o etilo.

Definiciones

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.

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.

El término "heteroarilo" significa un radical heteroaromático de 5 y 6 miembros que se puede condensar 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, 1 H-indol-6-ilo, 1 H-indol-5-ilo, 1 H-bencimidazol-6-ilo, 1H-bencimidazol-5-ilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 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.

El término "heterocicilo" significa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6- y 7 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Heterocicilos 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, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, isoxazolidina, 1,3-dioxolano, 1,3-ditolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-ditiano, 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 heterocicilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes. Sustituyentes a modo de ejemplo incluyen alquilo, haloalquilo, halógeno y oxo.

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

Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se pueden usar 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.

Cuando un compuesto desvelado o su sal farmacéuticamente aceptable se nombran o se representan por la estructura se debe entender 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.

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

Algunos de los compuestos divulgados pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian solo en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, lo más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente 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 no están relacionados como imágenes especulares, lo más comúnmente debido a que contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. 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 quiral.

"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.

"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 pueden 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.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como isómeros individuales tanto por 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 la forma 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.

Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o representa por la estructura, el estereoisómero nombrado o representado tiene al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 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 un 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.

Cuando un compuesto desvelado se nombra o representa por la estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene al menos un centro quiral, se debe entender 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.

Cuando un compuesto desvelado se nombra o representa por la estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, se debe entender 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).

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.

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.

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, glicolilarsanilato, 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
A %	Porcentaje de área
Boc	<i>tert</i> -butoxi carbonilo o <i>t</i> -butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
Cbz	Benciloxycarbonilo
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-dinitrofenilhidrazina
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DPTBS	Difenil- <i>t</i> -butilsililo
rd	relación de diastereoisómeros
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-pirrolidinodiona
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
LC-MS	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

Abreviatura	Significado
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaN ₃	azida sódica
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidinona
Pd ₂ (Dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
PE	éter de petróleo
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	éter de petróleo
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 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
Teoc	1-[2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo]xil-
Teoc-OSu	1-[2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo]pirrolidin-2,5-diona
T _{ext}	Temperatura externa
T _{int}	Temperatura interna
TFA	ácido trifluoroacético
CCF	cromatografía en capa fina
TMS	trimetilsilil
TMSCI	clorotrimetilsilano o cloruro de trimetilsililo
T _r	tiempo de retención
TsOH	ácido p-toluenosulfónico

Métodos de CL-ES

Método 1 [LC-MS (3 min)]

5

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

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

ES 2 432 150 T3

2,4	10	90
2,5	90	10
3,0	90	10

Método 2 (10-80)

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

5 Método 3 (30-90)

Columna	YMC-PACK ODS-AQ, 50 × 2,0 mm 5µm		
Fase móvil	A: agua (4 l) + TFA (1,5 ml) B: acetonitrilo (4 l) + TFA (0,75 ml)		
	TIEMPO (min)	A%	B%
	0	70	30
	2,2	10	90
	2,5	10	90
Velocidad de flujo	1 ml/min		
Longitud de onda	UV 220 nm		
Temperatura del horno	50 °C		
Ionización EM	ESI		

Método 4:

Columna	Waters Xbridge C18 30 × 4,6mm 2,5 µm		
Fase móvil	A: agua + 0,1 % F ₃ CCO ₂ H B: acetonitrilo		
	TIEMPO (min)	A%	B%
	0	90	10
	0,15	90	10
	3,15	10	90
	4,50	10	90
	4,75	20	10
	5,00	20	10
Velocidad de flujo	1,2 ml/min		

Longitud de onda	UV 220, 230 o 254 nm
------------------	----------------------

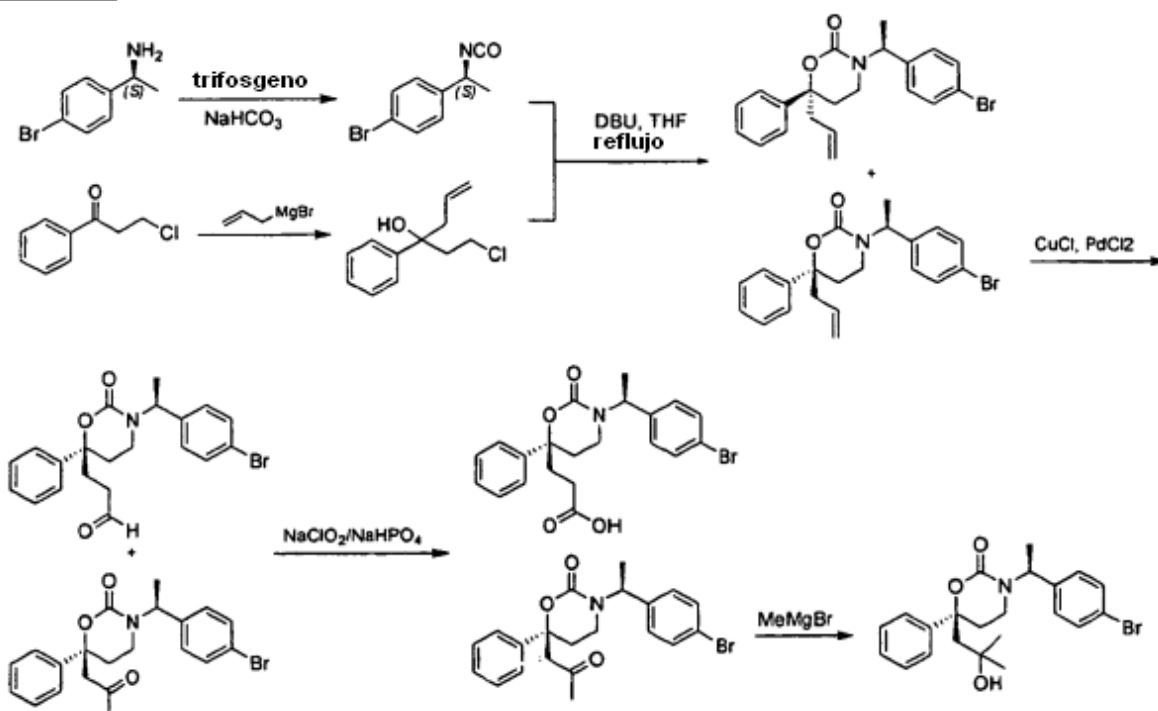
Método 5:

Columna	Chromolith SpeedRod, RP-18e, 50 x 4,6 mm		
Fase móvil	A: agua + 0,1 % HCO ₂ H B: acetonitrilo + 0,1 % HCO ₂ H		
	TIEMPO (min)	A%	B%
	0,00	90	10
	4,50	10	90
	5,00	10	90
	5,50	90	10
Velocidad de flujo	1,5 ml/min		
Longitud de onda	UV 220, 230 o 254 nm		

5 Preparación 1

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

Método 1



10

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

15 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 para dar 1-bromo-4-(1-isocianatoetil)-benceno (170 g, 63 %).

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

20 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 en atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 30 min a -78 °C.

La reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/ EtOAc = 100:1) para proporcionar 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (180 g, 86 %). RMN^1H (CDCl_3): 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).

5

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 moles), 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 Na_2SO_4 . Después de evaporar los disolventes, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/ EtOAc = 20:1 a 5:1) para dar (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 g, 34 %). RMN^1H (CDCl_3): 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 (c, 1H), 5,73 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,28 (m, 2H).

15

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 H_2O (50 ml) y PdCl_2 (4,10 g, 23 mmoles) a ta. Después de la adición, la mezcla se agitó durante la noche en atmósfera de 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 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/ EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona y 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanal, (26 g, 81 %).

20

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

30

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 NaClO_2 (19,3 g, 0,213 moles) y NaH_2PO_4 (28 g, 0,179 moles) en H_2O (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 CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dejar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/ EtOAc = 5:1 a 2,5:1) para proporcionar (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (10,0 g, 83 %). RMN^1H (CDCl_3): 1,49 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,86-3,08 (m, 3H), 5,57 (c, 1H), 6,66 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (m, 5H).

35

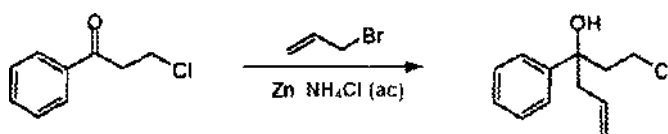
Etapa 6: (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

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 en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 ac. (50 ml) con 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 Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/ EtOAc = 5:1 a 2:1) para proporcionar (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 (CDCl_3): 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 (c, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,28 (m, 5H).

45

50

Procedimiento alternativo para la Etapa 2 del Método 1



55

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 NH_4Cl (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 Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (122 g, 97 %). RMN^1H : (400 MHz,

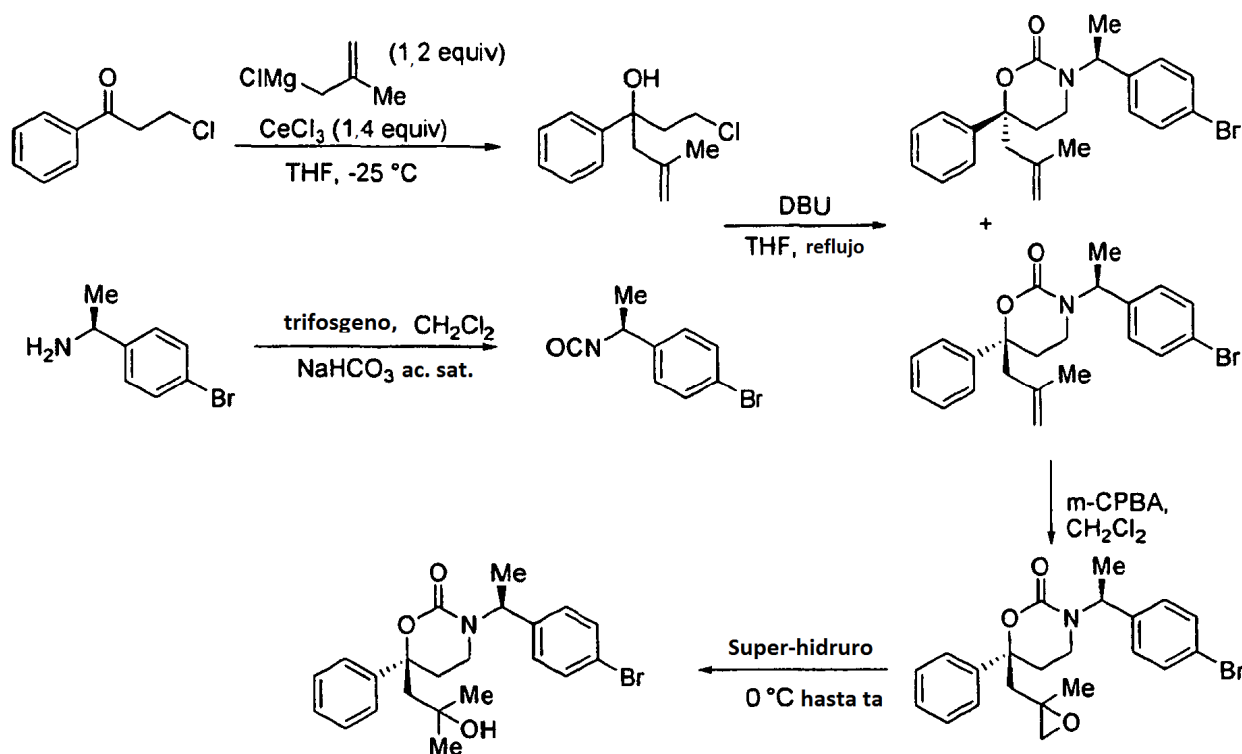
60

CDCl_3 : $\delta = 2,24$ (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).

5 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 aquéllos descritos en las Etapas 1 a 3 del Método 1 de la Preparación 1 anteriores.

10 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-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquéllos descritos en las Etapas 4 y 6 del Método 1 de la Preparación 1.

Método 2



15

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 ($\text{H}_2\text{O} < 100$ ppm basado en valoración de Karl Fischer) se cargaron 53,0 ml de DIBAL-H 1 M en hexano en atmósfera de nitrógeno a ta. A continuación 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 anhidro (1,25 moles) a t.a. en atmósfera de 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 de un 95 %) se usó directamente en la Etapa 3. Espectroscopia 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). Espectroscopia 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.

35

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

40 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 una 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. Se debe observar 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 de color blanco. La solución se filtró y se concentró para dar un aceite denso mediante presión reducida para producir 239 g de 1-bromo-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno (93,7 % en peso, rendimiento de un 79,4 %). Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,53 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,80 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). El material se usó en la Etapa 3 sin purificación adicional.

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 en 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), tetrahydrofurano anhidro (3,00 l) y a continuación 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 tetrahydrofurano 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 a continuación se concentró para dar 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 de un 32,3 %). El material se usó en la Etapa 4 sin purificación adicional.

Datos analíticos para (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona: Espectroscopia de RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2), 5,55 (c, $J = 7,1$ 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). Espectroscopia de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 152,5, 141,5, 140,1, 138,3, 130,6, 128,1, 128,0, 126,9, 124,4, 120,2, 115,3, 82,4, 52,1, 50,1, 35,6, 29,8, 23,4, 14,5.

Datos analíticos para (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona: Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,50-7,48 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,60 (c, $J = 7,1$ 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). Espectroscopia de RMN ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 153,4, 142,5, 141,0, 140,1, 131,8, 129,3, 128,9, 127,8, 125,3, 121,5, 116,3, 83,9, 53,2, 51,0, 36,6, 31,3, 24,3, 15,4.

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 a continuación ácido 3-cloroperbenzoico (m-CPBA, 70 %, 95,3 g, 386 mmoles, 2,0 equiv). La solución resultante se agitó a t.a. ($T_{int}=20-25$ °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-*tert*-butil éter (MTBE) y se lavó con 1 x 500 ml de una solución al 30 % en peso 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 a continuación se concentró para dar un aceite mediante presión reducida. El material resultante se diluyó con 200 ml de tetrahydrofurano anhidro y a continuación se concentró para dar un aceite denso mediante presión reducida para proporcionar (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.

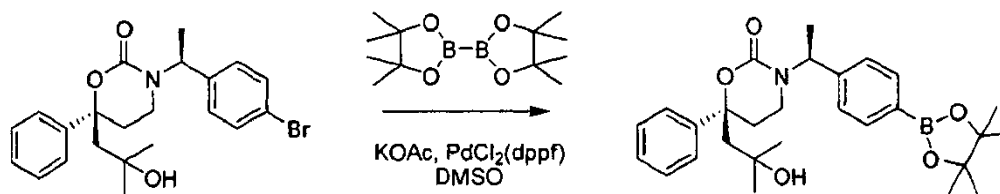
Etapa 5. (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

A un matraz redondo de 3 bocas secado en estufa 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 tetrahydrofurano (Super hidruro) 348 ml, 348 mmoles, 1,8 equiv). La adición es exotérmica y la adición se controló para mantener la $T_{int} < 8$ °C. La solución resultante se agitó a $T_{int}=2-3$ °C durante 1,5 h y a continuación 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 la $T_{int} < 25$ °C. La solución resultante se diluyó con 1,00 l de metil-*tert*-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 a continuación 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 (antidisolvente) 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 de un 83,6 % para la operación de dos etapas). Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,29 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,61 (c, $J = 6,9$ 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). Espectroscopia de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,2, 142,6, 138,5, 131,6, 129,13, 129,10, 128,0, 125,3, 121,6, 84,2, 71,4, 54,1, 53,3, 36,4, 33,6, 32,1, 30,8, 15,6.

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 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (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 para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna para dar (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 %).

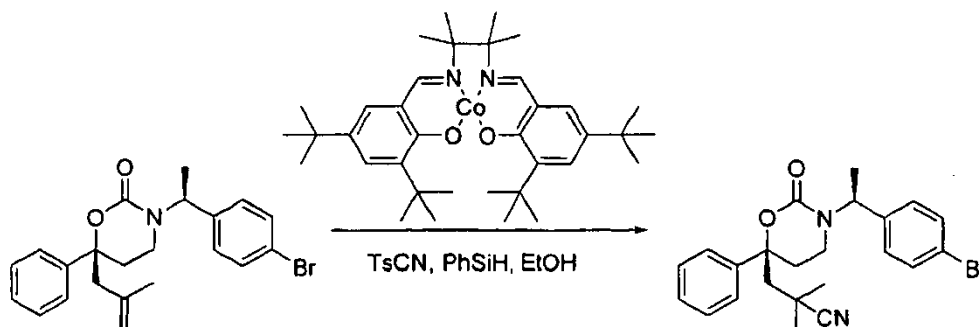
Se preparó (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

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



5

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-tetrametilenodiamina (0,430 g, 0,78 mmoles, 1,0 equiv), EtOH (17 ml) y $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (0,139 g, 0,78 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se desgasificó y a continuación se calentó a reflujo en atmósfera de 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 a alto vacío para dar 0,353 g (75 %) del complejo de cobalto (II).

10

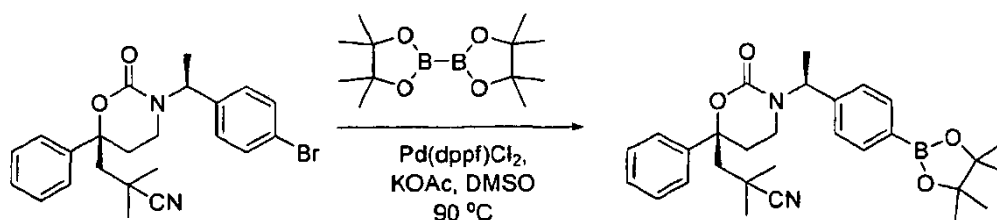
Una mezcla de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg, 1,18 mmoles), el complejo de cobalto (II) cuya preparación se ha descrito inmediatamente antes (8 mg, 0,01 equiv), TsCN (257 mg, 1,2 equiv) y PhSiH_3 (137 mg, 157 μl , 1,07 equiv) en etanol (10 ml) se agitó 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 para proporcionar 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (267 mg, rendimiento de un 51 %). T_r por LC-MS (3 min, procedimiento) = 1,89 min, m/z 441, 443 ($M+1$).

20

Preparación 4

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

25



Se mezclaron 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (467 mg, 1,6 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (538 mg, 2 equiv), KOAc (333 mg, 3,2 equiv), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (27 mg, 0,033 equiv) con DMSO seco (6 ml). La mezcla se desgasificó y se recargó con gas N_2 3 veces. La mezcla se calentó entonces durante la noche a 90 °C con protección de gas N_2 . Después de enfriarse a t.a., 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 Na_2SO_4 . 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, para proporcionar 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 de un 76 %).

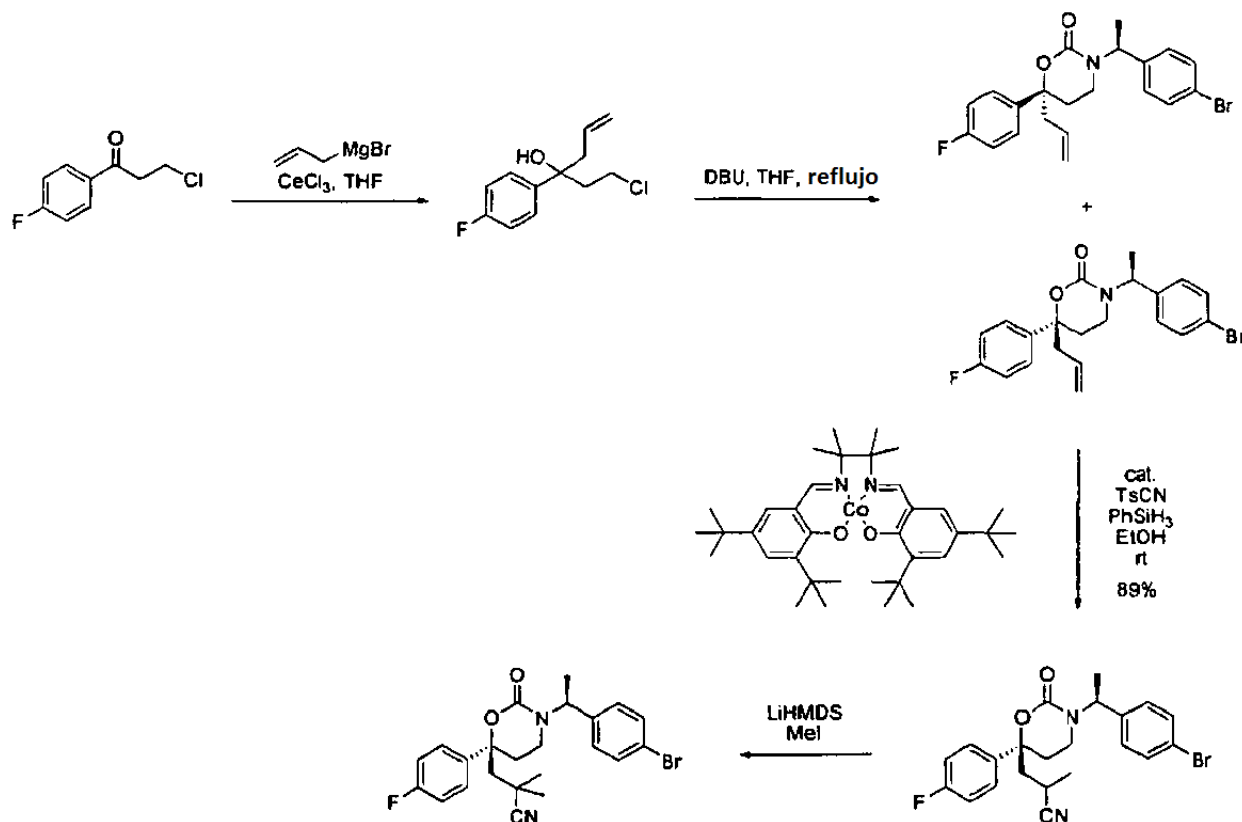
30

35

40

Preparación 5

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

5 Método 1

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

10

Un matraz de 250 ml se cargó con CeCl_3 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 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 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 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 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 $8\text{ }^\circ\text{C}$ 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 residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluido con hexanos/EtOAc para proporcionar 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol (3,0049 g, 97 %) en forma de un aceite. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,79 min, m/z 213, 211 (M-OH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) 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, CDCl_3) δ -116,52 (m).

15

20

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.

25

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 Na_2SO_4 . Después de evaporar los disolventes, el producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

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

35

Isómero 1: (S)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. T_r del Método 1 por LC-MS = 2,03 min, m/z 420, 418 (MH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,76-5,66 (m, 2H), 5,10-4,99 (m, 2H), 2,75-2,52 (m, 4H), 2,23-2,19 (m, 1H),

2,08-2,00 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -115,07 (m).

Isómero 2: (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,98 min, m/z 420, 418 (MH^+); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,20 (m, 4H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,74-5,64 (m, 1H), 5,58 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,09-4,99 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,33-2,16 25 (m, 3H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -114,91 (m).

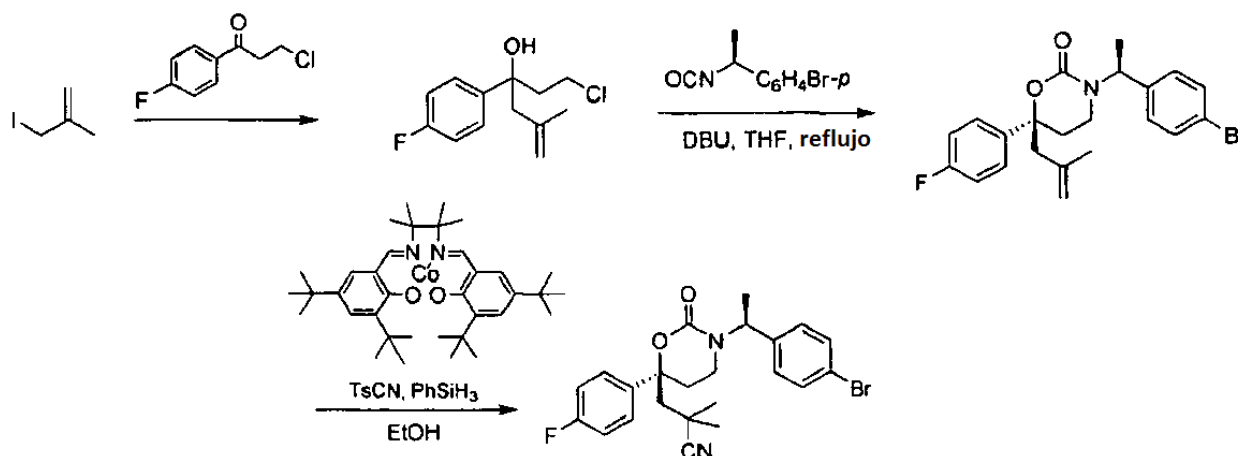
Etapa 3

- 10 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 PhSiH_3 (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 para proporcionar 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 en forma de un sólido. T_r por LC-MS = 1,83, 1,86 min en cromatografía de 3 min, m/z 445, 447 (MH^+); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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 ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -113,08 (m), -113,69 (m).

20 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 hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (1 ml), se diluyó con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar los disolventes, el residuo se purificó por HPLC de fase Inversa (columna SunFire™ Prep C_{18} OBD™ 5 μm , 19 x 50 mm, 10 % \rightarrow 90 % de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % de CF_3COOH durante 8 min y a continuación $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ al 90 %, CF_3COOH al 0,1 % durante 2 min, velocidad de flujo 20 ml/min) para proporcionar 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. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,89 min, m/z 459, 461 (MH^+); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 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 (c, $J = 7,0$ 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 ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -116,50 (m).

35 Método 2



Etapa 1

- 40 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). Se añadió gota a gota una solución de 3-yodo-2-metilprop-1-eno (36,4 g, 0,2 moles) en THF (50 ml). 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 t.a. 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 \rightarrow 30:1 \rightarrow 5:1 para dar 1-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metilhex-5-en-3-ol (17 g, rendimiento de un 76 %) en forma de un aceite.

Etapa 2

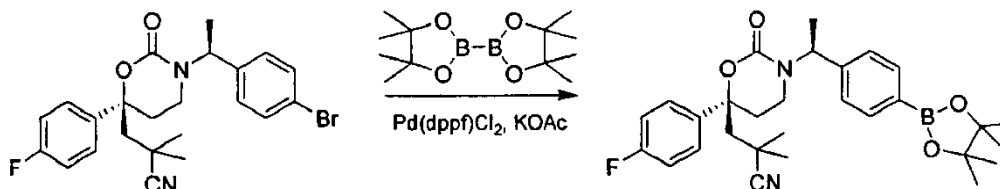
Una mezcla de 1-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metilhex-5-en-3-ol (3,15 g, 13 mmoles), isocianato de (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etil (3,5 g, 16 mmoles) y DBU (8 g, 33 mmoles) en THF (80 ml) se calentó a reflujo durante 25 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar los disolventes, el producto en bruto se purificó por columna para dar (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,13 g, rendimiento: 38 %).

10 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 PhSiH₃ (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 para dar 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

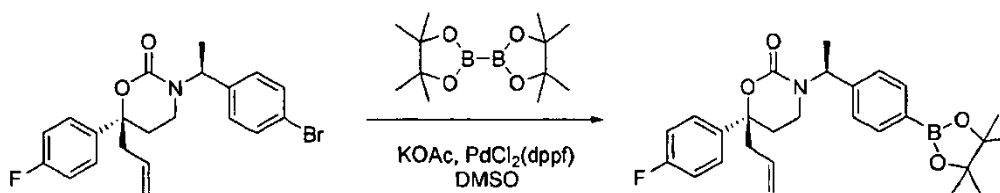
20 3-((R)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



25 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 Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,042 mmoles) en 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 Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 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 %).

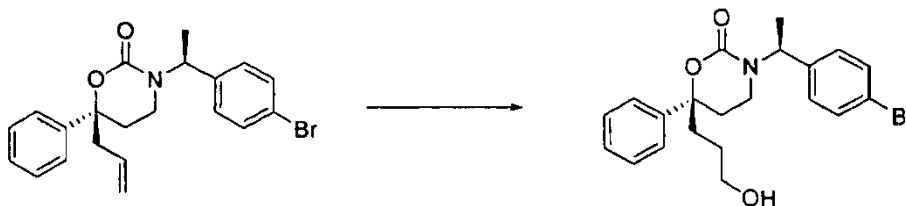
Preparación 7

35 (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



40 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 en atmósfera de 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 para dar 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 en forma de un sólido blanco.

Preparación 8

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

5

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 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (25 ml, 1 mol/l, 25 mmoles) a 0 °C en 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 H_2O_2 (15 ml) a la mezcla anterior. Cuando la reacción terminó, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar (*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, CDCl_3): 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).

10

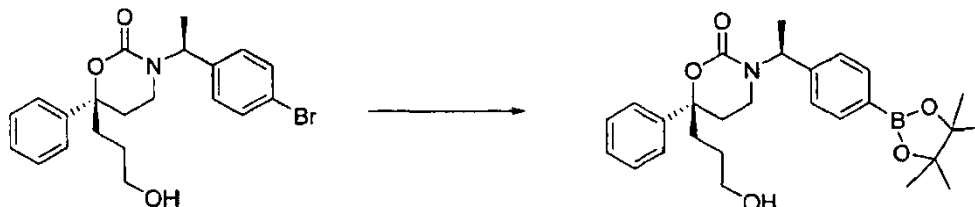
15

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.

20

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

25

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 PdCl_2 (130 mg, 0,16 mmoles) en 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar (*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, CDCl_3): δ = 1,18 (t, 1H), 1,33 (s, 11 H), 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).

30

35

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.

40

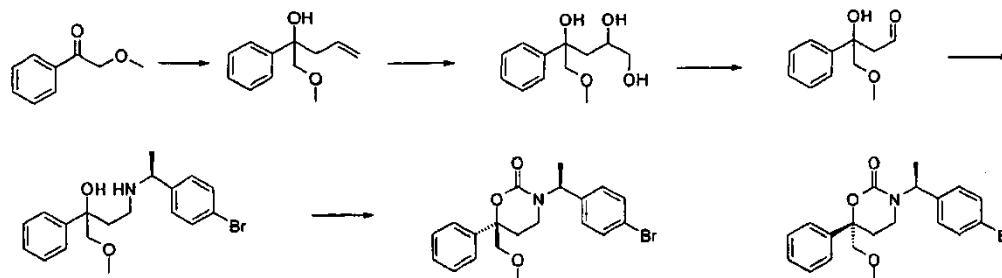
Se preparó (*R*)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

45

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



5

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

10 Se añadió 2-metoxi-1-fenil-etanona (5,00 g) disuelta en tetrahidrofurano (50 ml) a cloruro de alimagnesio 2 M en tetrahidrofurano (21 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se añadió solución acuosa de NH_4Cl 10 % (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 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

15 Rendimiento: 6,40 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 175 [M+H-H₂O]⁺

15

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

20 Se añadió OsO_4 (4 % en agua, 2 ml; alternativamente se puede usar 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 solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ al 10 % (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 para proporcionar el compuesto del título en buena pureza (aprox. 95 %). Rendimiento: 1,20 g (96 % del teórico). Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 225 [M-H]⁻

25

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

30 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)

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

40 (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 para dar el compuesto del título que se envió a la posterior etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 1,80 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 378/380 (Br) [M+H]⁺

45

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

50

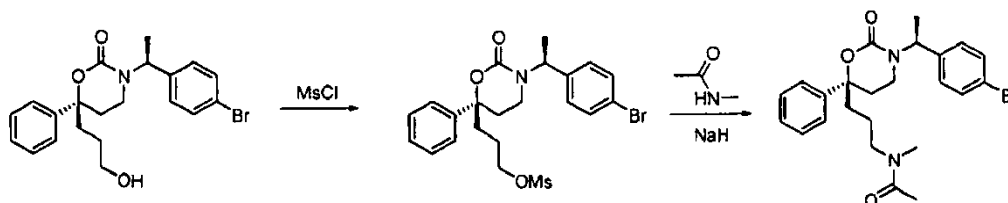
55 Se añadió trifosgeno (157 mg) a una solución enfriada en hielo de 4-[(S)-1-(4-bromofenil)-etilamino]-1-metoxi-2-fenil-5 butan-2-ol (mezcla diaestereomérica 1:1, 200 mg) y $\text{Et}_3\text{N}/\text{Pr}_2$ (91 μl) en diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó con enfriamiento durante 2 h 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 ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$) para proporcionar los compuestos del título en fracciones separadas.

Isómero 1: 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(*R*)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona. Rendimiento: 45 mg (21 % del 10 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, parte A de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,34 (c, *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).

Isómero 2: 3-[(*S*)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(*S*)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona. Rendimiento: 45 mg (21 % del 15 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, parte A de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,35 (c, *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

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



Etapa 1

20 A una solución de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxi)propil-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 t.a. durante 1 h. La reacción se inactivó con H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se concentró para dar 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 purificación adicional.

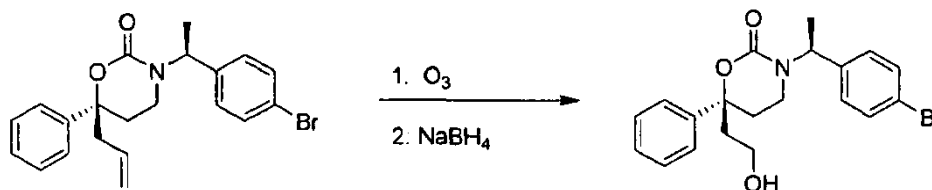
Etapa 2

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 t.a. 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar *N*-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-*N*-metilacetamida (150 mg, 68 %). *T_r* del Método 2 por LC-MS = 1,50 min, m/z = 497, 495, 475, 473. RMN de 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*)-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxi)propil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo usando pirrolidin-2-ona en la Etapa 2.

Preparación 12

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



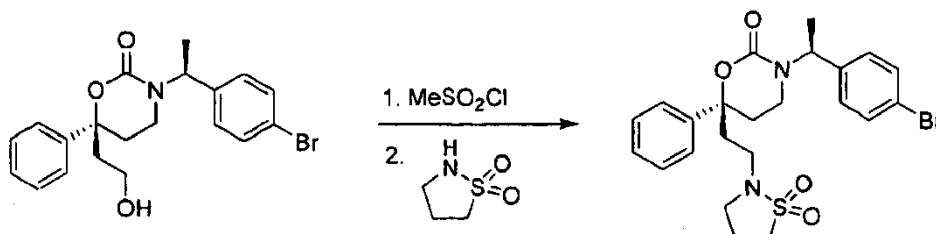
50 Una solución de (*R*)-6-aliil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (3 g, 7,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se trató con O₃ a -78 °C hasta que la mezcla se volvió azul. Entonces se añadió NaBH₄ (285 mg, 75 mmoles) a la solución a 0 °C y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)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).

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 antes.

Preparación 13

10 (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

15 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 t.a. durante 1 h. La reacción se inactivó con H₂O y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró para dar 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 purificación adicional.

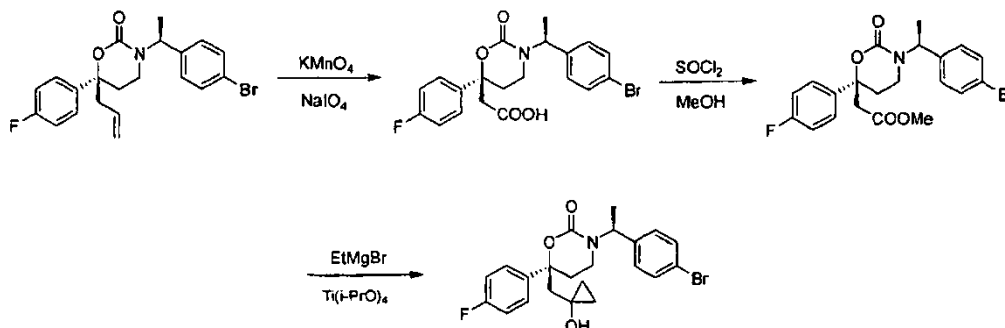
Etapa 2

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 para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

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

45 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 KMnO₄ (190 mg, 1,2 mmoles) y NaIO₄ (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 Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar 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.

5 Etapa 2

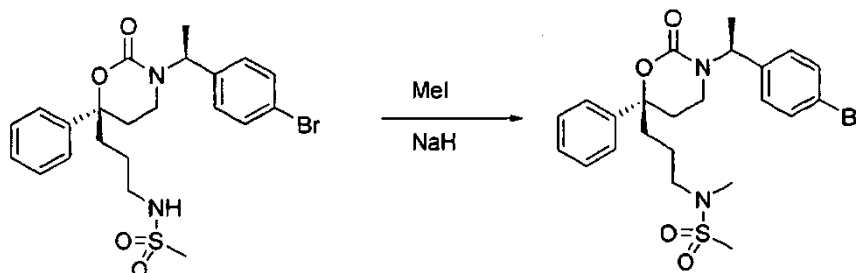
A una solución de ácido 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético (540 mg, 1,24 moles) en MeOH (20 ml) se añadió SOCl₂ (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por CCF preparativa para dar 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 (CDCl₃): 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).

15 Etapa 3

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 t.a. en atmósfera de nitrógeno. Entonces la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl, y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-((1-hidroxipropil)metil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,51 mg, 2 %). RMN ¹H (CDCl₃): 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

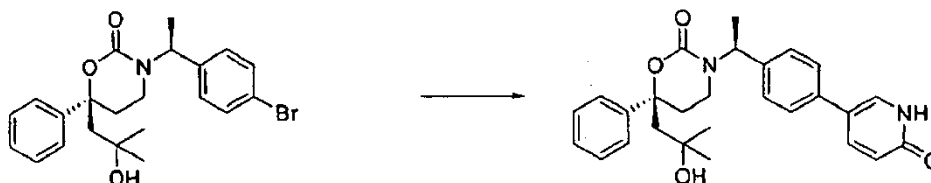
30 N-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-*N*-metilmetanosulfonamida



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 t.a. 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 NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar *N*-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-*N*-metilmetanosulfonamida (100 mg, 55 %). *T_r* del Método 2 por LC-MS = 1,41 min, *m/z* = 511, 509. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 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 comparativo 1

45 (*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

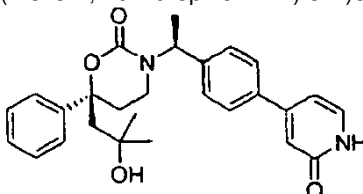


A una solución de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (112 mg, 0,259 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico (55 mg, 0,40 mmoles), seguido de Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0,015 mmoles), y un solución ac. de Cs₂CO₃ (0,48 ml, 2 M en H₂O). Se unió un

condensador de reflujo y el aparato se desgasificó y se lavó tres veces con N₂. La reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. Después de enfriarse a t.a., la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep para proporcionar los compuestos del título (21,6 mg) en forma de un aceite. T_r del Método 1 por LC-MS = min, m/z = 447, 389; RMN ¹H (CD₃OD) 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 (c, 1 H), 6,66 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,25-7,40 (7H), 7,66 (s, 1H), 7,90 (d, 1H).

Ejemplo comparativo 2

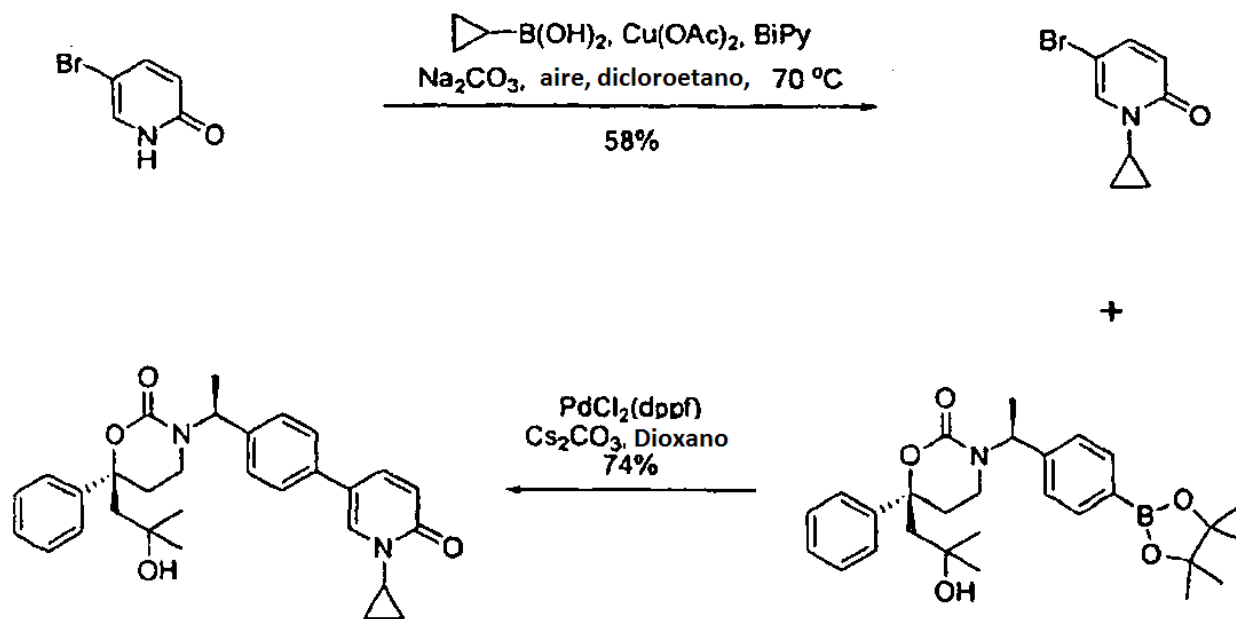
10 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



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-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. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,23 min, m/z = 389, 447 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD) 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 (c, 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).

20 Ejemplo comparativo 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



25

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 en atmósfera de 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 para proporcionar 0,585 g (58 %) de 5-bromo-1-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona. T_r del Método 1 por LC-MS = 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.

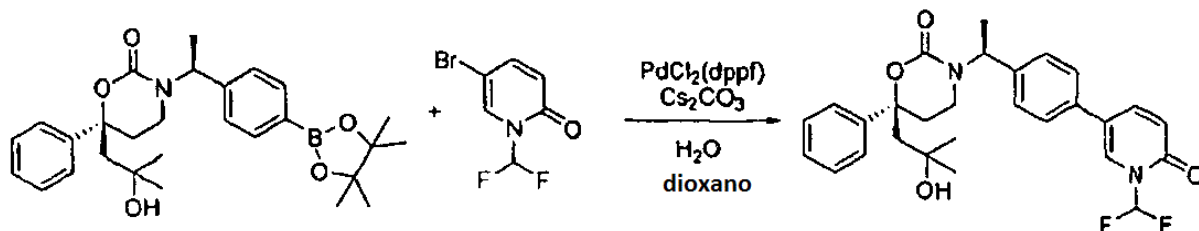
35

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, en 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 para proporcionar 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. T_r del Método 1 por LC-MS = 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 (c, 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 comparativo 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

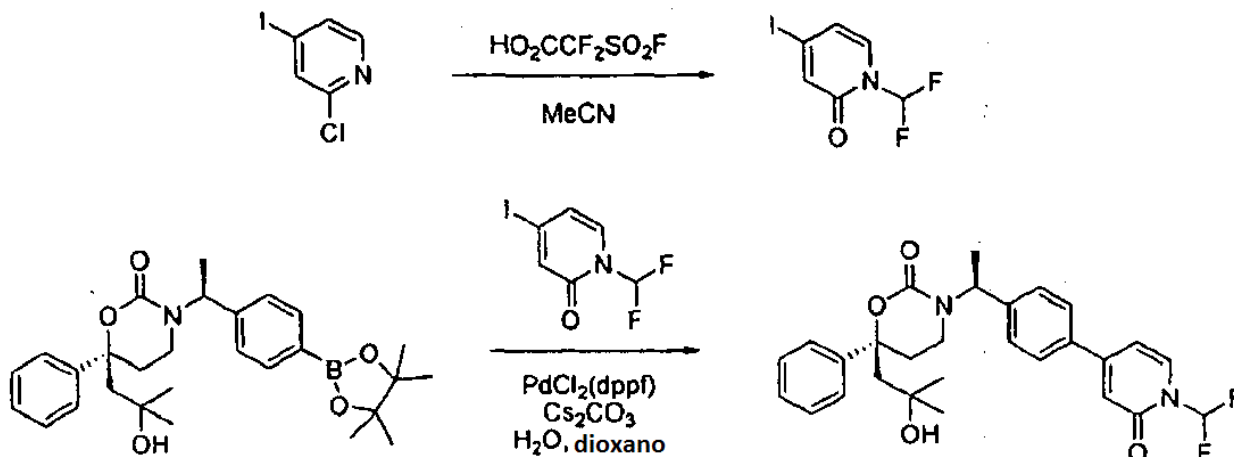


Un vial de microondas equipado con una barra de agitación de tipo pulga se cargó con (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (20 mg, 0,047 mmoles), 5-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona (25 mg, 0,113 mmoles), 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 para proporcionar (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 %) en forma de un aceite. T_r del Método 1 por LC-MS = 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 (c, 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).

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 comparativo 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 NaHCO_3 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-(fluorosulfonyl)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 LC-MS mostró conversión parcial en el producto deseado. Se añadió NaHCO_3 en polvo (935 mg, 11,2 mmoles), seguido de una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)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 NaHCO_3 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 Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 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 de un 16 %, pureza estimada de un 45 %) en forma de un aceite de color amarillo. T_r del Método 1 por LC-MS= 1,23 min, m/z = 272. El material se usó sin purificación adicional.

15

Etapa 2

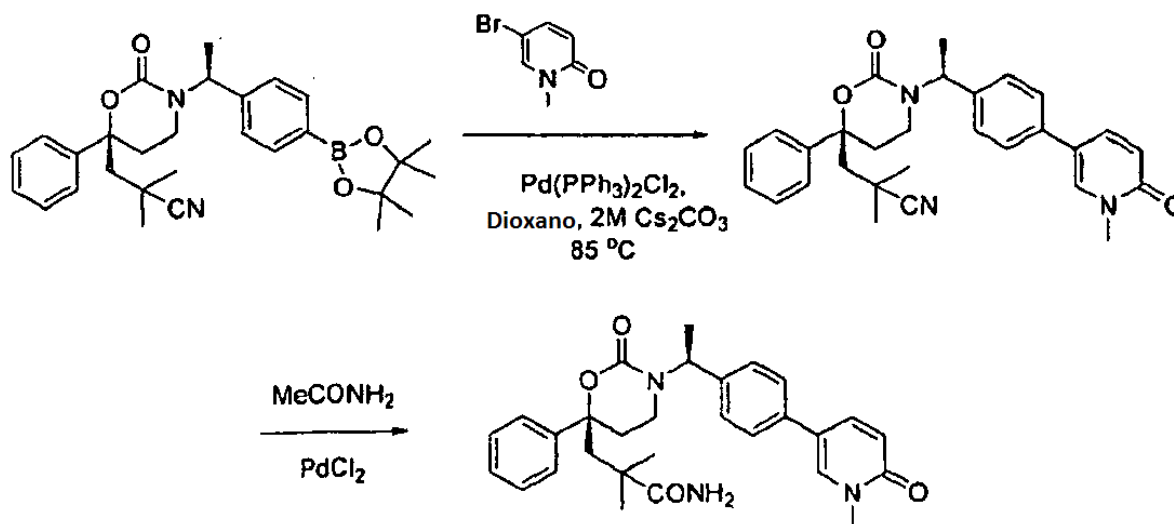
Un vial de microondas equipado con una barra de agitación de tipo pulga se cargó con (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (52 mg, 0,11 mmoles), 1-(difluorometil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona (29 mg, 0,11 mmoles), Cs_2CO_3 (71 mg, 0,22 mmoles), H_2O (0,1 ml) y dioxano seco (1 ml). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 5 min y se calentó a 110 °C en el microondas durante 1 h. La mezcla se diluyó con HCl ac. al 5 % (0,2 ml) y MeOH (2 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por HPLC prep para proporcionar un aceite de color marrón (16,2 mg) que se aplicó a un cartucho SPE de sílice de 2 g que se eluyó secuencialmente con EtOAc 25 % y 50 % en hexanos (15 ml de cada uno) y EtOAc (3 x 15 ml) para proporcionar cinco fracciones. Las fracciones 3 y 4 se reunieron y se concentraron para proporcionar (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 %) en forma de un aceite incoloro. T_r del Método 1 por LC-MS= 1,57 min, m/z = 497, 439; RMN ^1H (CD_3OD) 0,96 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,21 (m, 1 H), 2,40-2,60 (2H), 3,08 (m, 1H), 5,59 (c, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,30-7,40 (5H), 7,45 (d, 2H), 7,77 (1 H), 7,79 (t, 1H).

30

Ejemplo comparativo 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

35



Etapa 1

40

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 Cs_2CO_3 (900 μl), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (40 mg, 7 % en moles) y 1,4-dioxano anhidro (8,5 ml) se desgasificó y se recargó 3 veces con gas N_2 . La mezcla se calentó entonces durante la noche a 85 °C con protección de gas N_2 . Después de enfriarse a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con 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 Na_2SO_4 . Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por Gilson para proporcionar 34 mg de producto (rendimiento de un 9 %). T_r por LC-MS (método de 3 min) = 1,44 min, m/z 470

45

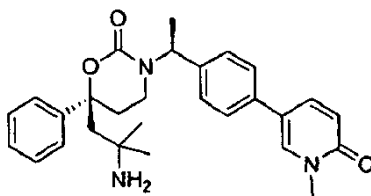
(M+1). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,68 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,31 (c, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,07 (t, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,66 (c, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,99 (dt, 1H), 2,47(dd, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,13 (s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

5 Etapa 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 para proporcionar 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). T_r del Método 1 por LC-MS = 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 (c, 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 comparativo 7

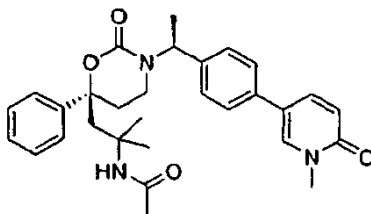
20 (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



25 Un matraz cubierto con lámina de aluminio 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 Ph(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 para proporcionar (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). CL/EM ES+ = 460 (M+1). T_r del Método 1 por LC-MS= 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 (c, 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 comparativo 8

35 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

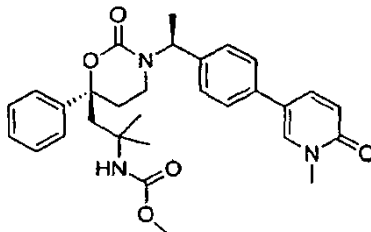


40 Una solución de CH₂Cl₂ (1 ml) de (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 mg, 0,009 mmoles) se trató con DMAP (5 mg, 0,04 mmoles), i-Pr₂NEt (10 gotas) y anhídrido acético (20 gotas). La reacción se agitó durante la noche.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

Ejemplo comparativo 9

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

5



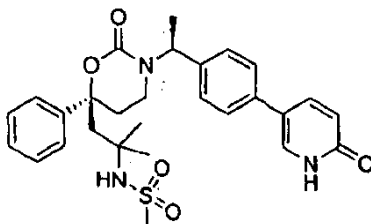
Una solución de CH_2Cl_2 (1 ml) de (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 mg, 0,009 mmoles) se trató con DMAP (5 mg, 0,04 mmoles), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (10 gotas) y cloroformiato de metilo (20 gotas). La reacción se agitó durante la noche. La solución de reacción se purificó por HPLC prep para proporcionar 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). T_r del Método 1 por LC-MS= 1,45 min, m/z = 518 ($M+1$); RMN ^1H (CDCl_3) 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 (c, 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).

15

Ejemplo comparativo 10

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

20



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. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,3 min, m/z = 524 ($M+1$); RMN ^1H (CDCl_3) 7,81 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,63 (s, 1H), 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 (c, 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).

25

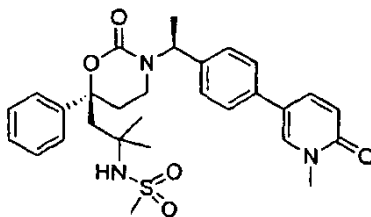
Se preparó N-(1-((S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropan-2-il)metanosulfonamida a partir de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo por aplicación secuencial de procedimientos análogos a aquéllos descritos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

30

Ejemplo comparativo 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

35

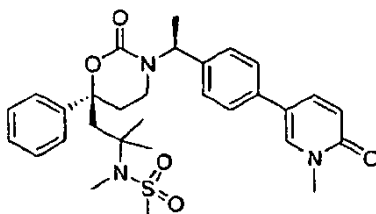


Una solución de CH_2Cl_2 (1 ml) de (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 mg, 0,009 mmoles) se trató con DMAP (5 mg, 0,04 mmoles), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (10

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 para proporcionar *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). T_r del Método 1 por LC-MS = 1,39 min, m/z = 538 ($M+1$); RMN 1H ($CDCl_3$) 7,61 (dd, 1H, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,46 (d, 2H, 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 (c, 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 comparativo 12

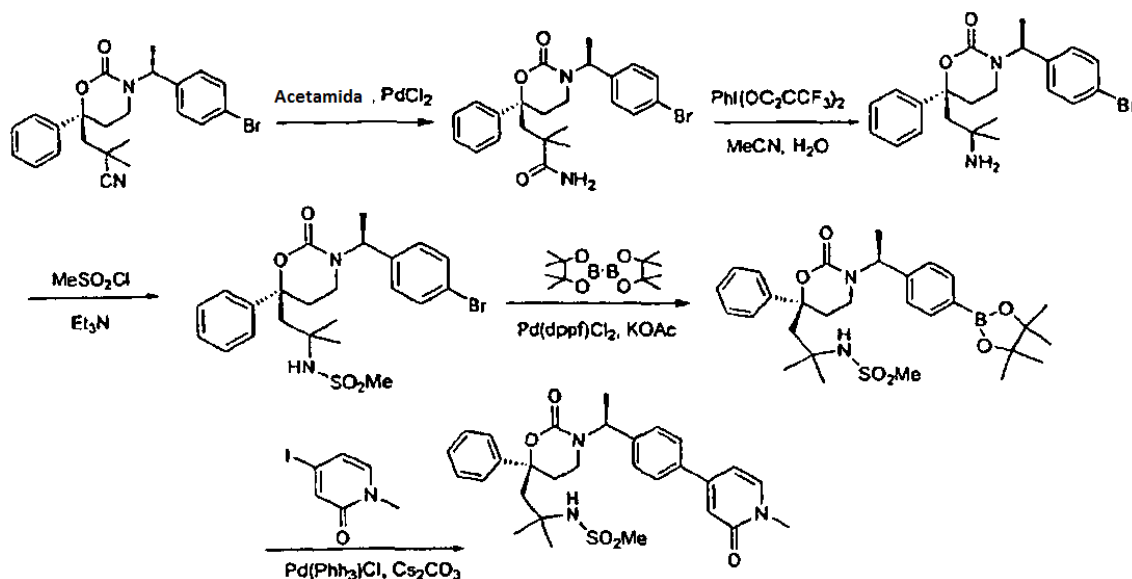
N-metil-*N*-(2-metil-1-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida



A una solución a t.a. 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 μ l, 0,080 mmoles). La reacción se calentó a 60 $^{\circ}C$ durante 5 h. El matraz se enfrió a t.a., a continuación a 0 $^{\circ}C$ antes de extinguirse con NH_4Cl 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 para proporcionar *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)metano sulfonamida (4,63 mg). T_r del Método 1 por LC-MS = 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, 1H, J = 9 Hz), 6,55 (c, 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 = 15Hz), 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 comparativo 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



35 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 para

proporcionar 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

5 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, 20 1,612 mmoles) en una mezcla de CH₃CN/H₂O (20 ml, 1:1) se añadió PhI(OC₂CCF₃)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 para proporcionar 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

15 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 CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió Et₃N (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 t.a. durante 1 h. La mezcla se evaporó para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó por columna para proporcionar *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

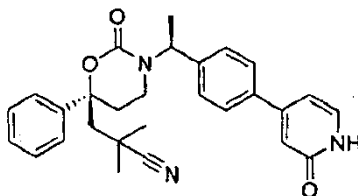
20 A una solución de *N*-1-*S*-3-*S*-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropan-2-il)-metil-sulfonamida (0,5 g, 0,98 mmoles) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (0,399 g, 1,57 mmoles) en DMSO seco (15 ml) se añadió KOAc (0,31 g, 3,14 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (0,025 g, 0,03 mmoles) en atmósfera de N₂. 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 para proporcionar *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

35 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar *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)metil sulfonamida (20 mg, 14 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 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 comparativo 14

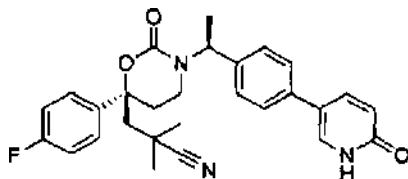
2,2-dimetil-3-((*R*)-2-oxo-3-((*S*)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo



50 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. T_r del Método 1 por LC-MS = 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 (c, 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 comparativo 15

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-dimetilpropano nitrilo



5

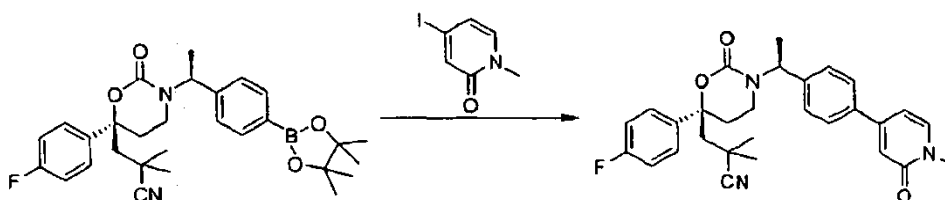
El compuesto del título se preparó a partir de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo y ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,37 min, m/z = 474 ($M+1$); RMN 1H ($CDCl_3$) 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 (c, 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).

10

Ejemplo comparativo 16

15

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



20

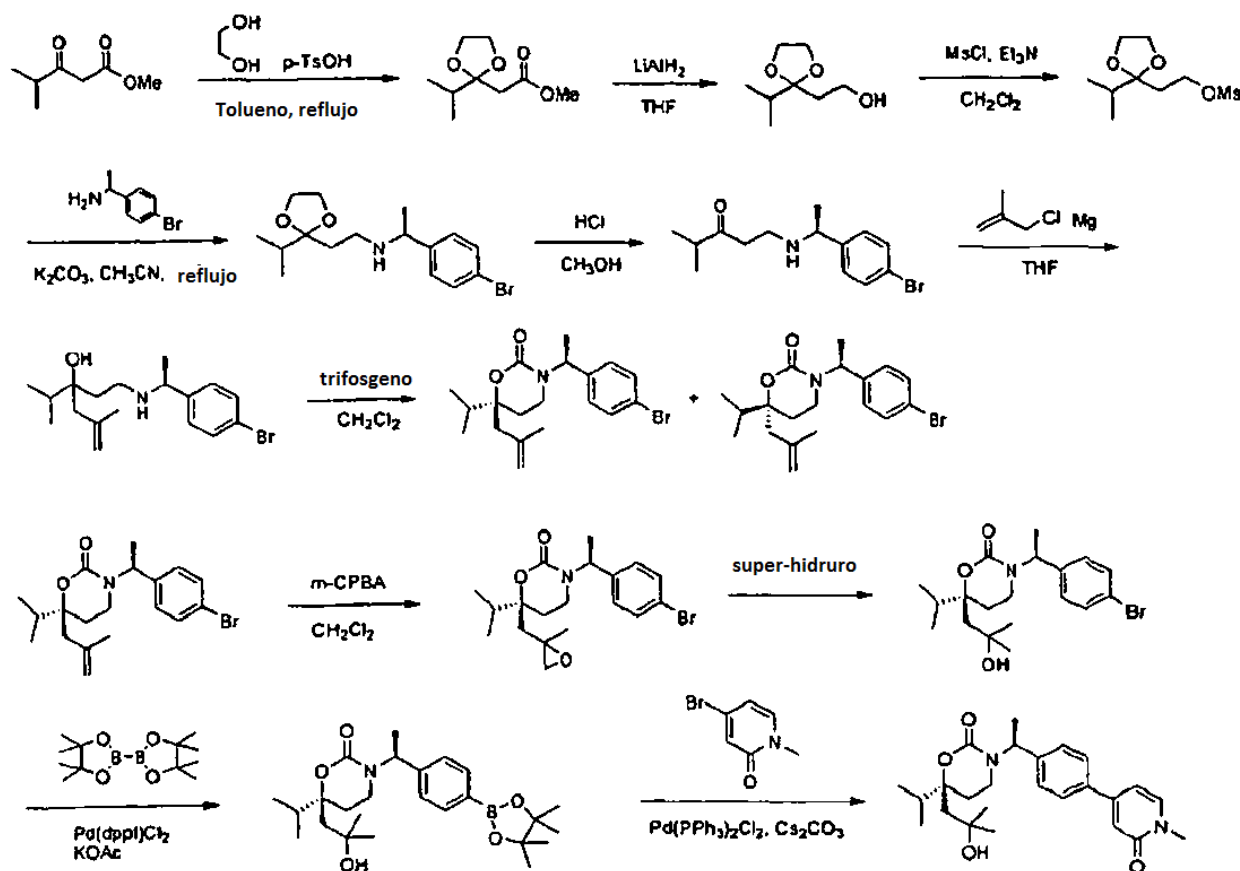
Una mezcla de 3-((R)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (100 mg, 0,21 mmoles) y 4-yodo-1-metil-1H-piridin-2-ona (40 mg, 0,17 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20 mg) y solución ac. de Cs_2CO_3 (2,0 ml, 2M) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. La fase orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar 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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 1,096 min, m/z = 488,3; RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

25

30

Ejemplo comparativo 17

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



5

Etapa 1

10 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 refluxo 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 Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío para dar 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de metilo en bruto (67 g, rendimiento de un 71 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 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 LiAlH_4 (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 t.a. y se agitó durante 24 horas. La reacción se inactivó añadiendo agua (5 ml), NaOH acuoso 15 % (10 ml) y agua (5 ml) lentamente. La fase orgánica se separó, y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)-etanol (6,8 g, 67 %). RMN ^1H (CDCl_3): 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

30 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 CH_2Cl_2 anhidro (120 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (11,6 ml, 150 mmoles) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 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 purificación adicional.

35

Etapa 4

5 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 para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar (S)-1-(4-bromofenil)-N-(2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)etil)etanamina (6,5 g, rendimiento de un 38 %).

Etapa 5

10 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 15 (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 para dar (S)-1-(1-(4-bromofenil)etilamino)-4-metilpentan-3-ona (5,5 g, rendimiento de un 97 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. 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

20 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 en atmósfera de N₂ durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de (S)-1-(1-(4-bromofenil)etilamino)-4-metilpentan-3-ona (5 g) en THF (50 ml) a -78 °C durante 45 min. La reacción se agitó a t.a. durante 2 h, se inactivó 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 para dar 1-(S)-1-(4-bromofenilamino)-3-isopropil-5-metilhex-5-en-3-ol (6,4 g, rendimiento de un 90 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7

30 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 en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a t.a. 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 para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar dos isómeros de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona.

40 Isómero 1: (1,85 g, rendimiento de un 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).

45 Isómero 2: (1,25 g, rendimiento de un 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

50 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 Na₂S₂O₃ al 30 % y NaHCO₃ ac. (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 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 purificación adicional.

Etapa 9

60 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-hidruro, 13,6 ml, 13,6 mmoles) a 0 °C en atmósfera de 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, Na₂S₂O₃ ac. al 30 % y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 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 (a, 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

5 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), $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ (770 mg, 79,3 mmoles), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,06 mmoles) en atmósfera de N_2 , la reacción se agitó a 90°C durante 4 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc, se lavó con agua
10 y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar 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 %).

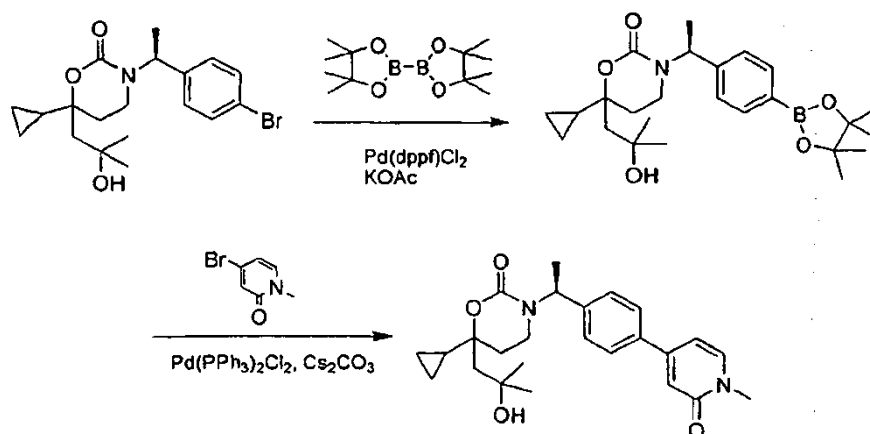
Etapa 11

15 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, 20 0,68 mmoles), Cs_2CO_3 (2 N, 4 ml) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (54 mg, 0,056 mmoles) en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h, se inactivó 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa y HPLC preparativa para proporcionar el isómero 1 de
20 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 de un 47 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 1,023 min, $m/z = 427,6$; RMN ^1H (CDCl_3) 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. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,023 min, $m/z = 427,6$; RMN ^1H (CDCl_3) 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 (a, 1H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,65-2,68 (m, 1H), 3,4-3,07 (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).

35 Ejemplo comparativo 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



40 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.

45 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), $\text{Pd}(\text{pddf})_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,06 mmoles) en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a 90°C durante 34 h, se inactivó 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 para dar el producto

en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar 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 %).

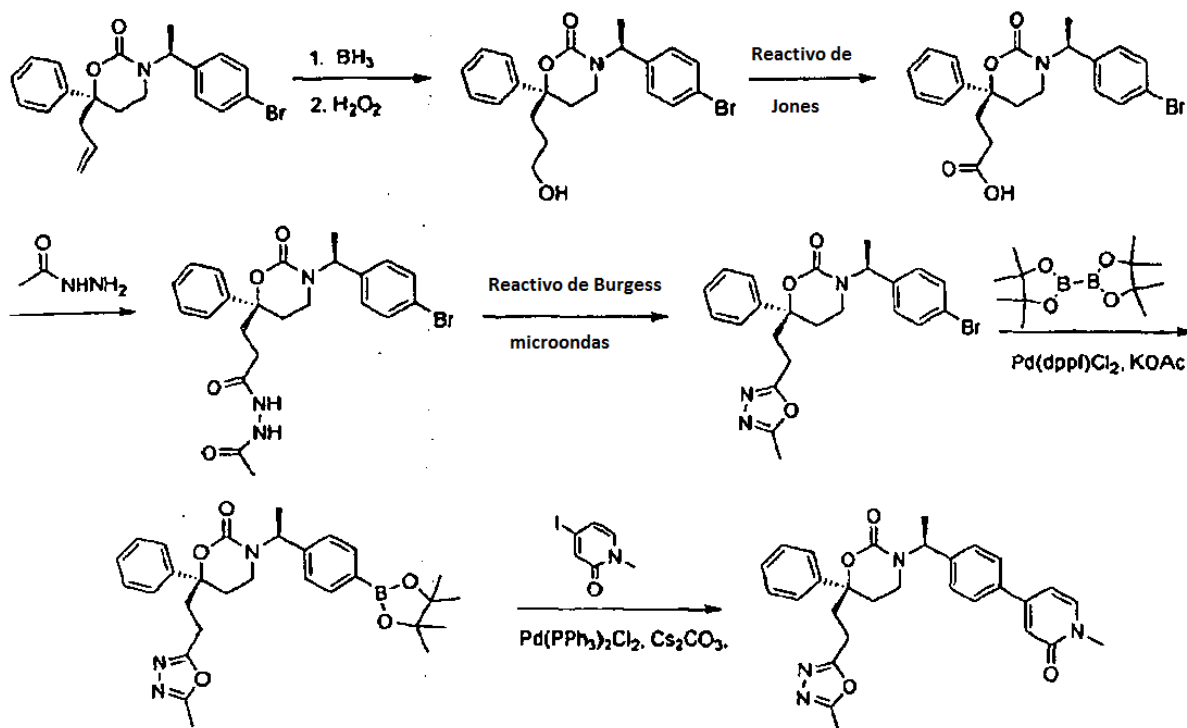
Etapa 2

5 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), Cs₂CO₃ ac. 2 M (3 ml) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (30 mg, 0,043 mmoles) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h, se inactivó 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa y HPLC preparativa para proporcionar 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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 1,016 min, m/z = 367,2; RMN ¹H (CDCl₃) 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, 1 H)

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 se preparó 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 aquéllos descritos en las Etapas 1 y 2 inmediatamente anteriores. T_r del Método 2 por LC-MS = 0,99 min, m/z = 367,1; RMN ¹H (CDCl₃) 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 comparativo 19

25 (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



30 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa para proporcionar (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 (CDCl₃): 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

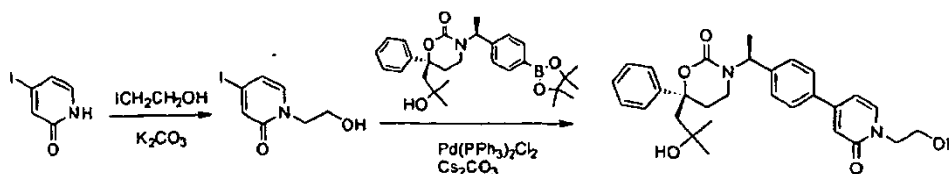
A una solución de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg, 1,04 mmoles) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (424 mg, 1,67 mmoles) en DMSO seco (20 ml) se añadió KOAc (326 mg, 3,33 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (25,3 mg, 0,031 mmoles) en atmósfera de N₂. 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 para proporcionar (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

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 en 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 para proporcionar (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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 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 comparativo 20

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



Etapa 1

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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF para proporcionar 1-(2-hidroxi)etil-4-yodopiridin-2(1H)-ona (60 mg, 100 %).

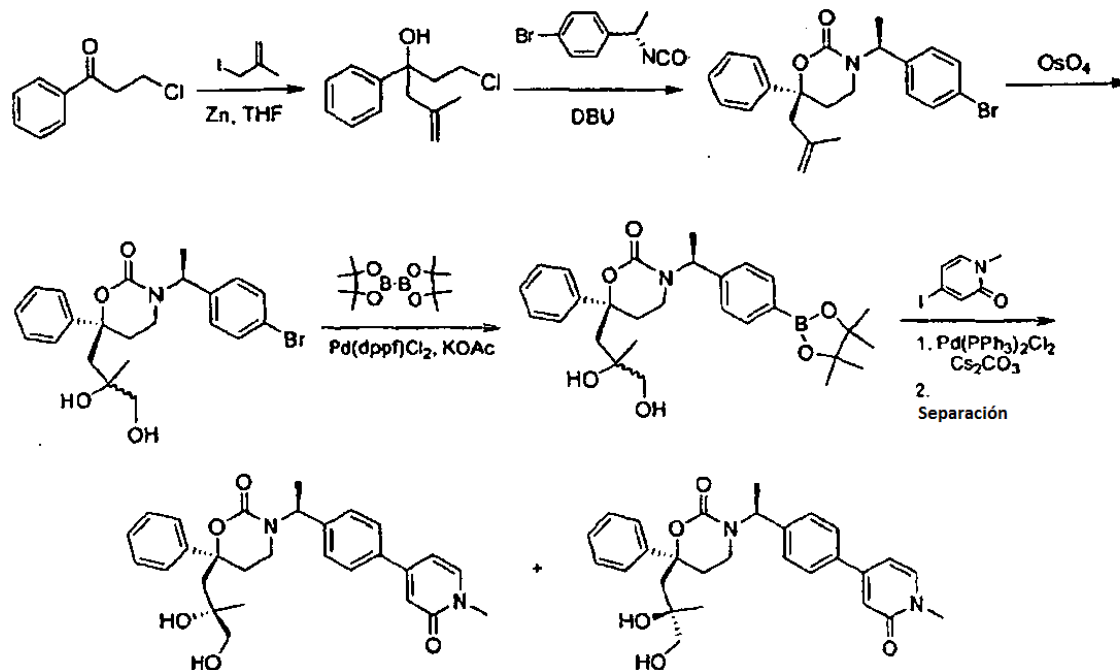
Etapa 2

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-hidroxi)etil-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 para proporcionar el compuesto (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-(2-hidroxi)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (19,7 mg, 28 %). T_R del método 2 por LC-MS = 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 comparativo 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

- 10 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 que la 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona no había reaccionado completamente.
- 15 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 t.a. 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 para dar 1-cloro-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (17 g, rendimiento de un 76 %) en forma de un aceite. RMN^1H (CDCl_3): 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).
- 20

Etapa 2

- 25 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 para dar (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (1,62 g, rendimiento: 30 %).
- 30

Etapa 3

- 35 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 t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con NaHSO_3 al 3 % (15 ml x 3) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 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 %).
- 40

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) en atmósfera de N₂. 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 Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para proporcionar (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 %).

10 Etapa 5

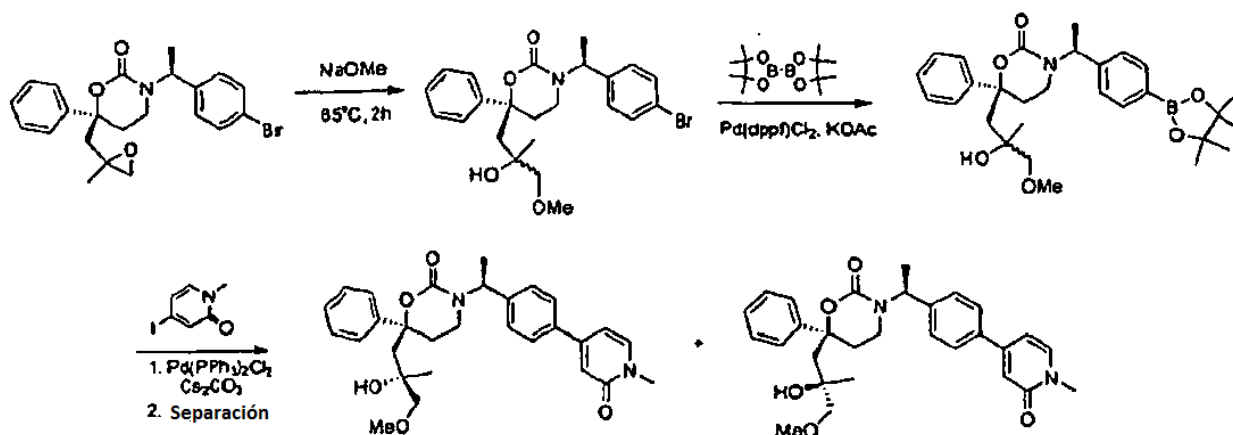
Una mezcla de (S)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (105 mg, 211,9 mmoles), 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (65 mg, 275,5 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) en solución ac. de Cs₂CO₃ (3 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 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.

Isómero 1 (6,11 mg, 6 %): T_r del Método 2 por LC-MS = 0,84 min, m/z = 477,4; RMN ¹H (CDCl₃): 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).

Isómero 2 (6,78 mg, 6,7 %): T_r del Método 2 por LC-MS = 0,832 min, m/z = 477; RMN ¹H (CDCl₃): 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 comparativo 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



Etapa 1

Se añadió sodio (90 mg) a MeOH (5 ml). Cuando el sodio había desaparecido se añadió una solución de 6(S)-3-(S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-((2-metiloxiran-2-il)-metil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (500 mg, 1,16 mmoles) a la mezcla. La mezcla se agitó a 65 °C durante 5 h. A la mezcla se añadió H₂O y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa (EP/EtOAc a 2:1) para proporcionar (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

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 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió KOAc (435,13 mg, 4,43 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg) en atmósfera de N₂. 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 Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa (EP:AE = 1:2) para proporcionar (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

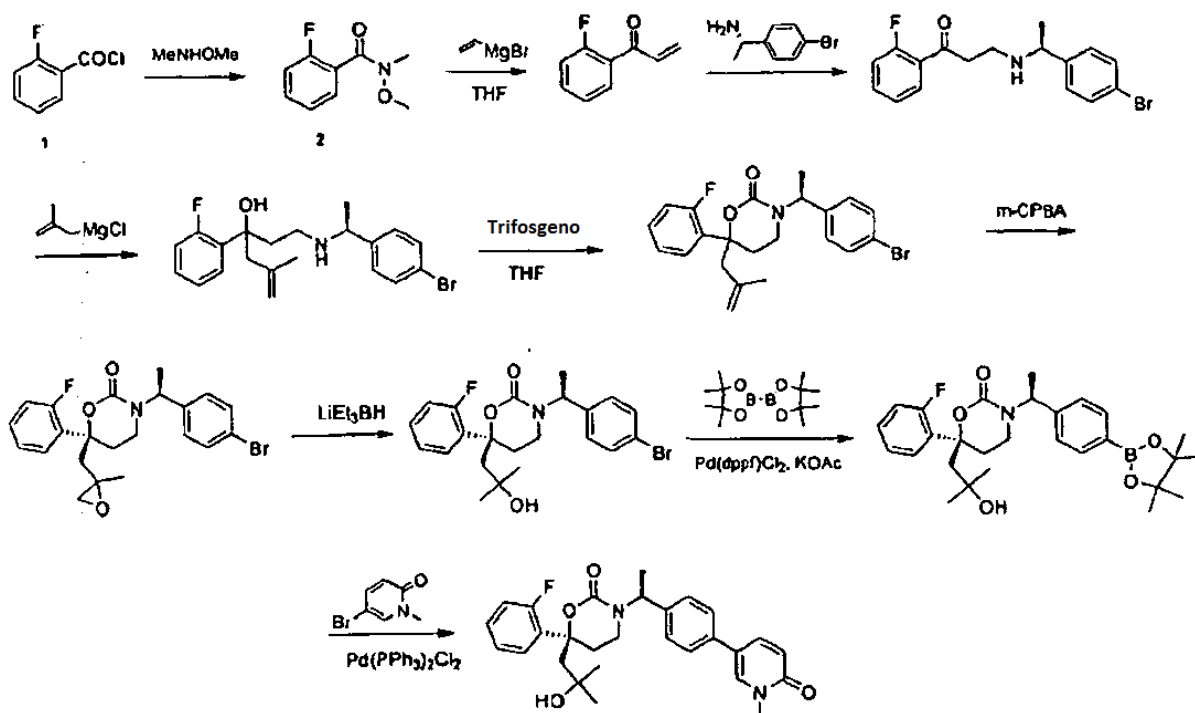
Una mezcla de (*S*)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 196,29 mmoles), 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (60,49 mg, 255,2 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) y solución ac. de Cs₂CO₃ (2 mol/l, 3 ml) en 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 Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar dos isómeros de (6*S*)-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.

Isómero 1 (5,25 mg, 5,6 %): T_r del Método 2 por LC-MS = 0,921 min, m/z = 403,2; RMN ¹H (CDCl₃): 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).

Isómero 2 (5,40 mg, 5,8 %): T_r del Método 2 por LC-MS = 0,923 min, m/z = 513,1; RMN ¹H (CDCl₃): 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 comparativo 23

(*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



Etapa 1

A una solución de cloruro de 2-fluorobenzóilo (50 g, 0,31 moles) en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió *N,O*-dimetilhidroxilamina (46 g, 0,47 moles) y una solución de trietilamina (127 g, 1,26 moles) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a t.a., y se agitó durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (48 g, rendimiento: 84,6 %).

Etapa 2

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 t.a. 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 Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (7,6 g, rendimiento: 58,4 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

5 A una solución de 1-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (5,6 g, 37,3 mmoles) en CH₃CN (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 para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar (S)-3-(1-(4-bromofenil)-etilamino)-1-(2-fluorofenil)-propan-1-ona (4 g, rendimiento: 30,7 %) en forma de un líquido de color amarillo.

Etapa 4

10 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 en atmósfera de 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 t.a. durante 2 h y se inactivó 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 para dar 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 purificación adicional.

Etapa 5

20 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 en atmósfera de 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 para proporcionar el producto en bruto (2,1 g, rendimiento: 99 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6

30 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 t.a. y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con (CH₃)₃COCH₃ (100 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ 30 % ac. y NaHCO₃ ac, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 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 purificación adicional.

Etapa 7

40 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-hidruro, 50 ml, 50 mmoles) a 0 °C en atmósfera de 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, Na₂S₂O₃ ac. al 30 % y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (S)-3-(S-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (550 mg, 23,9 %) en forma de un sólido de color 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 (c, *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

50 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) en atmósfera de 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para proporcionar (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 %) en forma de un líquido de color amarillo.

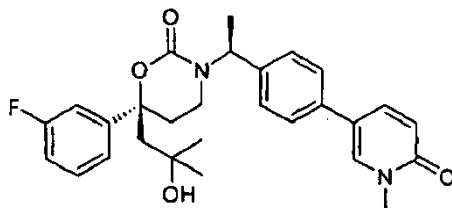
Etapa 9

65 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) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h y se inactivó 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa y HPLC preparativa para proporcionar (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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 1,2 min, m/z = 473,9; RMN ^1H (CDCl_3): 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 (c, 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 comparativo 24

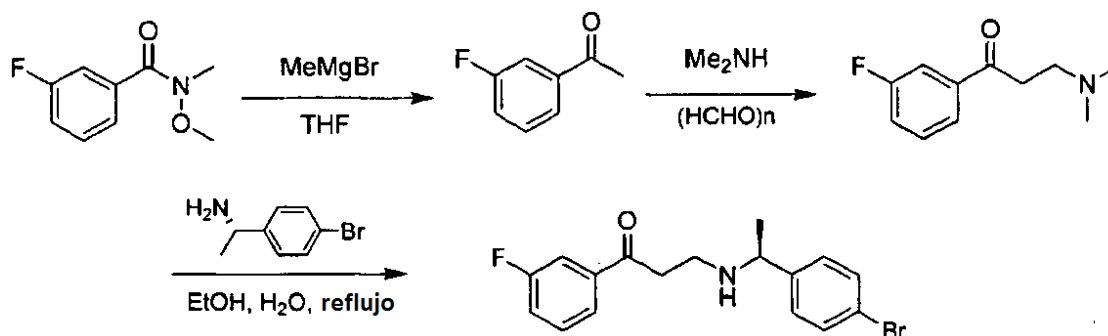
10 (S)-6-(3-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



15 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 aquéllos descritos en las Etapas 4-9 en el Ejemplo 23. T_r del Método 2 por LC-MS = 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 (c, 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, 1 H).

20

Se preparó (S)-3-(1-(4-bromofenil)etilamino)-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona como se muestra a continuación.



25 Etapa 1

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 t.a. durante 3 h y se inactivó 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 para proporcionar 1-(3-fluorofenil)etanona (9,7 g, rendimiento: 75 %) en forma de un aceite incoloro.

30

Etapa 2

35 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) para dar 3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona (20,7 g, 88 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

40

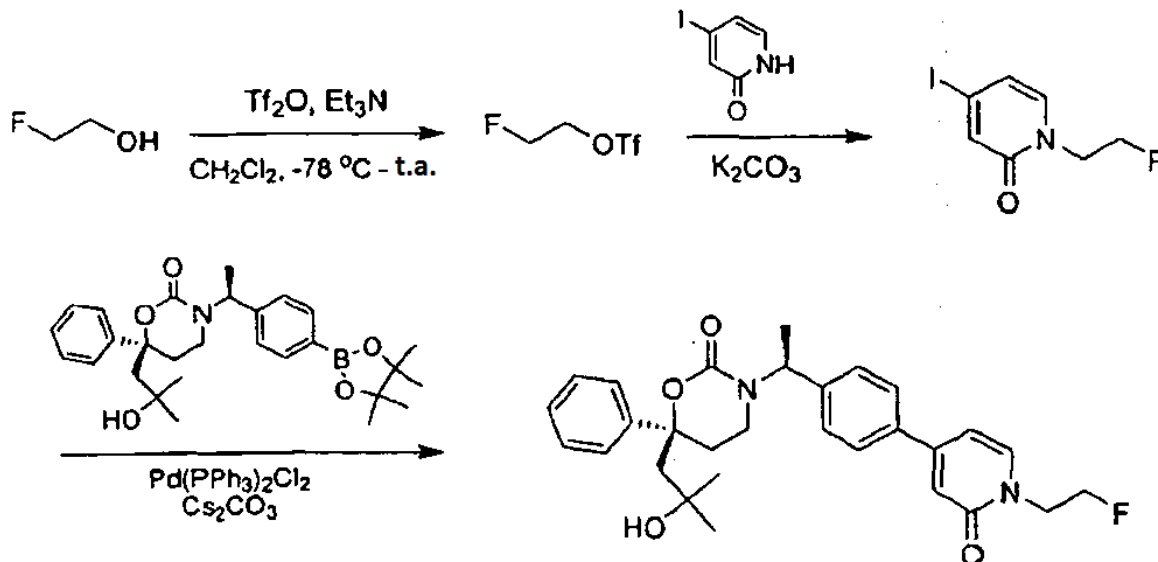
Etapa 3

45 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 para proporcionar (S)-3-(1-(4-bromofenil)-etilamino)-1-(3-fluorofenil)-propan-1-ona (6,2 g, 20 %).

Ejemplo comparativo 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(1 H)-ona a partir de 4-yodopiridin-2(1H)-ona y trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 20.

10

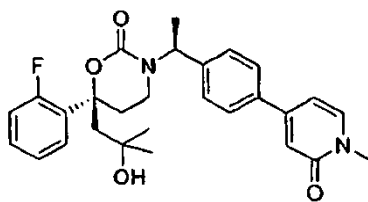
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 1-(2-fluoroetil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del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

15

Ejemplo comparativo 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

20



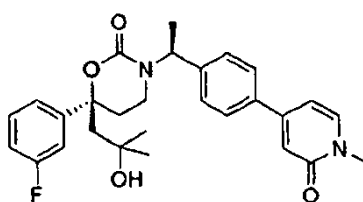
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 9 del Ejemplo 23. T_r del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

25

Ejemplo comparativo 27

(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

30

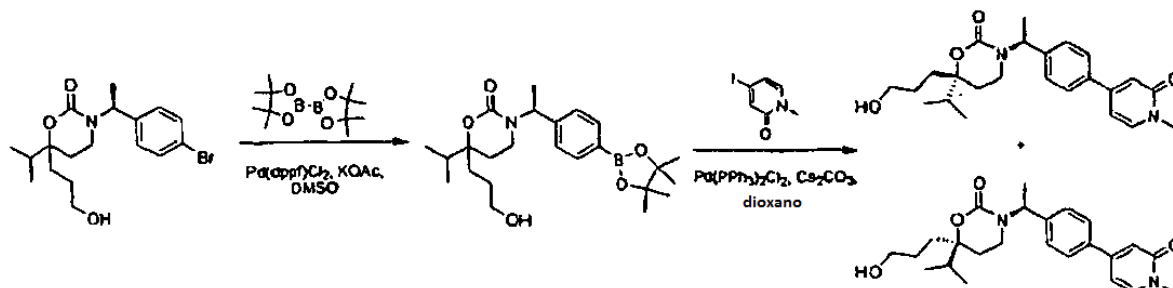


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(3-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 9 del Ejemplo 23. T_r del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

5

Ejemplo comparativo 28

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



10

Etapa 1

A una mezcla de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxi-2-propil)-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) en atmósfera de 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 para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa para dar 6-(3-hidroxi-2-propil)-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 %).

20

Etapa 2

Una mezcla de 6-(3-hidroxi-2-propil)-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 en atmósfera de 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 para dar dos isómeros.

25

Isómero 1: (2,20 mg, 6 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 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 (c, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,75 (m, 3H).

30

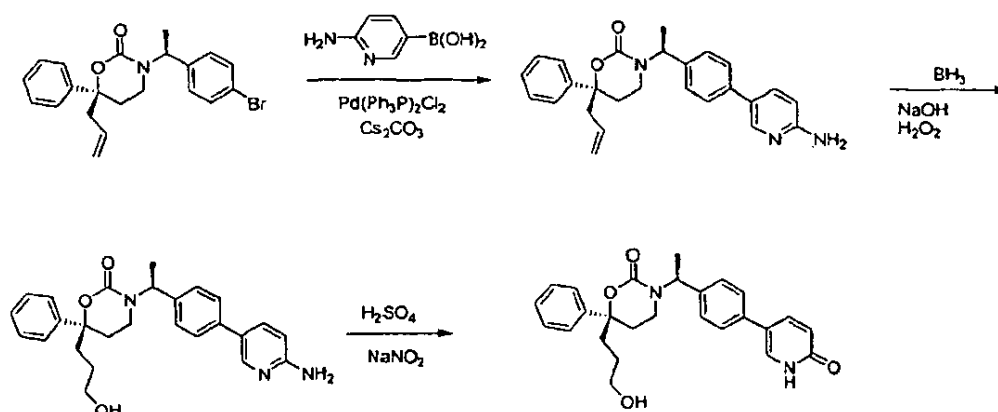
Isómero 2: (2,10 mg, 6 %) T_r del Método 2 por LC-MS = 1,03 min, m/z = 413; RMN ¹H (CD₃OD): δ 0,86 (m, 6H), 1,53 (m, 5H), 1,71 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,49 (t, 2H), 3,52 (s, 3H), 5,59 (c, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,63 (m, 3H).

35

Ejemplo comparativo 29

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

40



Etapa 1

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(Ph₃P)₂Cl₂ (15 mg) y solución acuosa de Cs₂CO₃ (0,5 ml, 2 M) en 14-dioxano (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La fase orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (*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

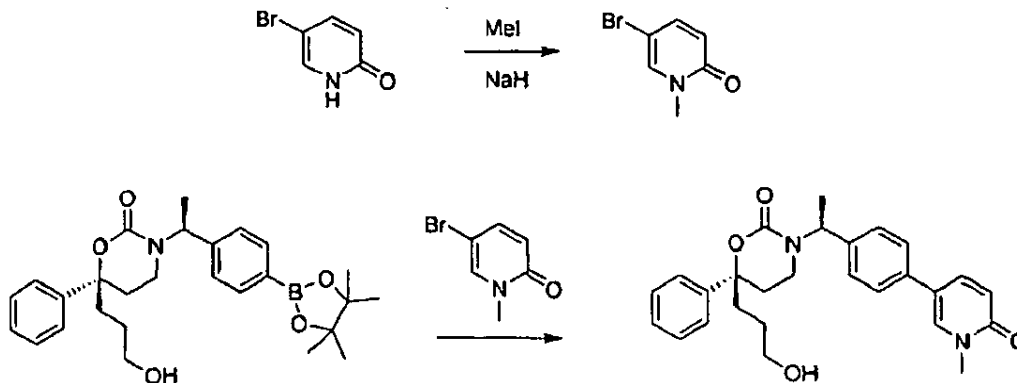
A una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (90 mg, 0,23 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió BH₃-THF (3,0 ml, 1 mol/l, 4 mmoles) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua. Entonces se añadió NaOH (2 ml, 3 mol/l) y H₂O₂ (1 ml) a la mezcla anterior. Cuando la reacción terminó, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-3-hidroxiopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 41 %).

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 H₂SO₄ 3,5 M (10 ml) y se añadió NaNO₂ 2 M (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. 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 Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar (*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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 1,66, min, m/z = 433, 455; RMN ¹H (CDCl₃): 1,36 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,18-7,32 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 7,62 (m, 1H).

Ejemplo comparativo 30

(*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

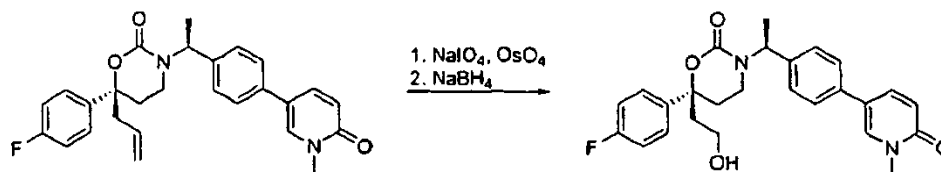
A una suspensión de NaH (4,8 g, 0,2 moles) en THF (10 ml) se añadió una solución de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (8,6 g, 0,05 moles) en THF (120 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se añadió CH₃I (35,5 g, 0,25 moles). La mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (8,9 g, 96,78 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,5 (s, 3H), 6,52 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,45 (m, 1H).

Etapa 2

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), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (200 mg) y solución ac. de Cs₂CO₃ (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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar (*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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 1,075 min, m/z = 447,1; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 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 comparativo 31

(S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-1-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 (solución al 2,5 % en peso en *t*-BuOH, 0,048 g, 0,0047 mmoles, 0,033 equiv), y la mezcla se agitó a t.a. 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 t.a. 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, CF₃COOH al 0,1 % durante 8 min y a continuación CH₃CN/H₂O al 90 %, CF₃COOH al 0,1 % durante 2 min, velocidad de flujo 20 ml/min) para proporcionar (*S*)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-1-etil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona. T_r del Método 1 por LC-MS = 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 (c, *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).

10

15

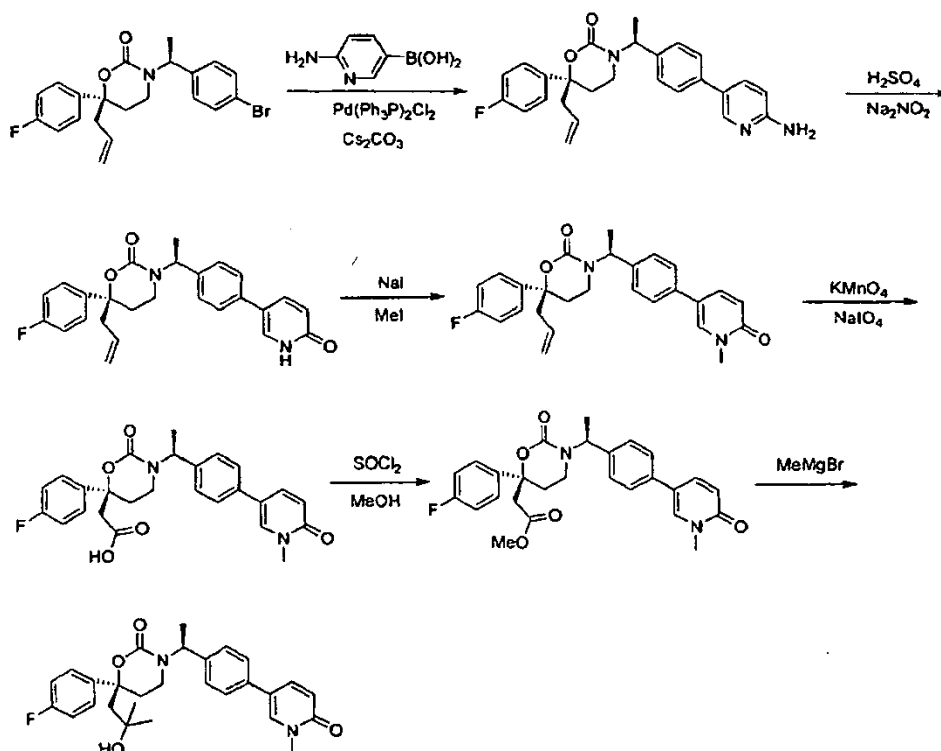
20

Ejemplo comparativo 32

(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

25

Método 1



30

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(PPh₃)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 para dar (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).

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 t.a. 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 para dar producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar (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 CHI₃ (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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar (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 para dar 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.

Etapa 5

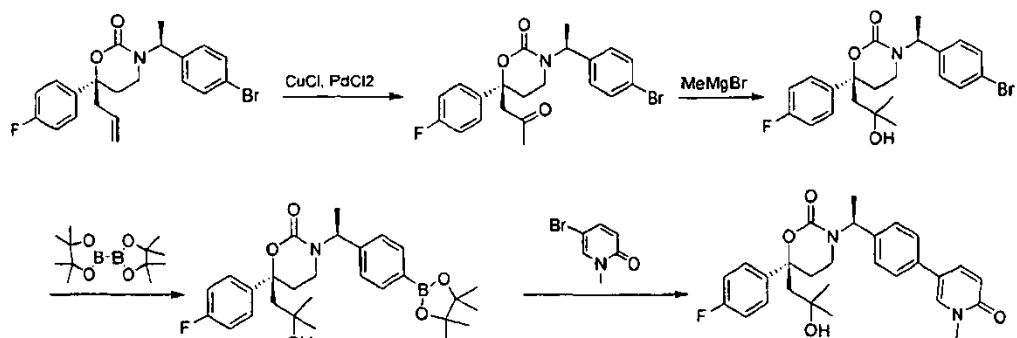
A una solución de ácido 2-((S)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético (290 mg, 0,625 moles) en MeOH (20 ml) se añadió SOCl₂ (2 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, que se purificó por CCF preparativa para dar 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 en atmósfera de N₂ a t.a. 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 para dar el residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar (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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

60

Método 2



5 Etapa 1

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 en 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 para dar (*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

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 en atmósfera de nitrógeno. Entonces la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral para proporcionar (*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

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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para proporcionar para dar (*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).

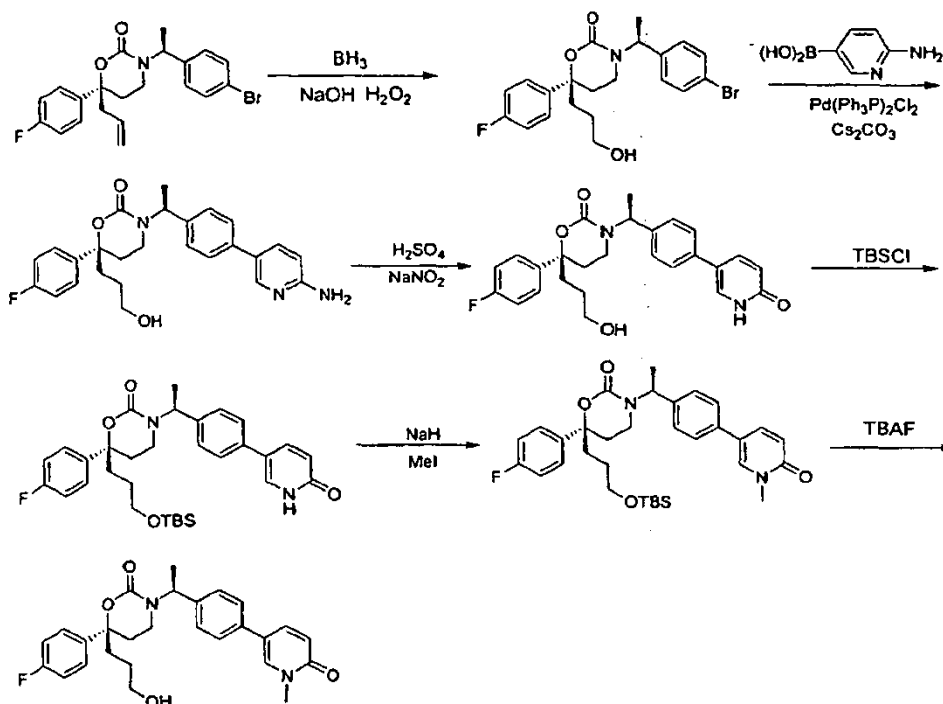
40 Etapa 4

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(*1H*)-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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para proporcionar (*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 (c, 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).

Ejemplo comparativo 33

(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

10 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 BH_3 -THF (8,5 ml, 1 mol/l, 8,5 mmoles) a 0 °C en 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,13 g, 92 %).

15

Etapa 2

20 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 ac. 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar (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

25 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 t.a. 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar (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).

35

Etapa 4

40 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 CH_2Cl_2 (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 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar (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 purificación adicional.

Etapa 5

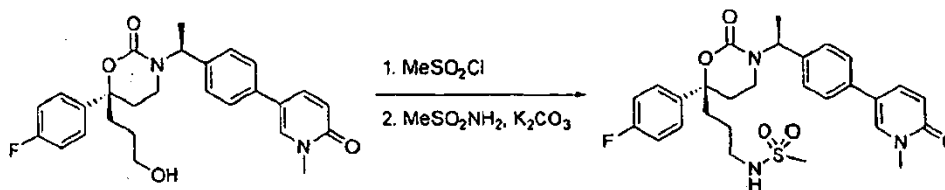
A una suspensión de NaH (18 mg, 0,72 mmoles) en THF (0,5 ml) se añadió una solución de (R)-6-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propil)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,18 mmoles) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. A continuación 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 para dar (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 purificación adicional.

10 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 para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 1,065 min, m/z = 464,21; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,38 (m, 1 H), 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 comparativo 34

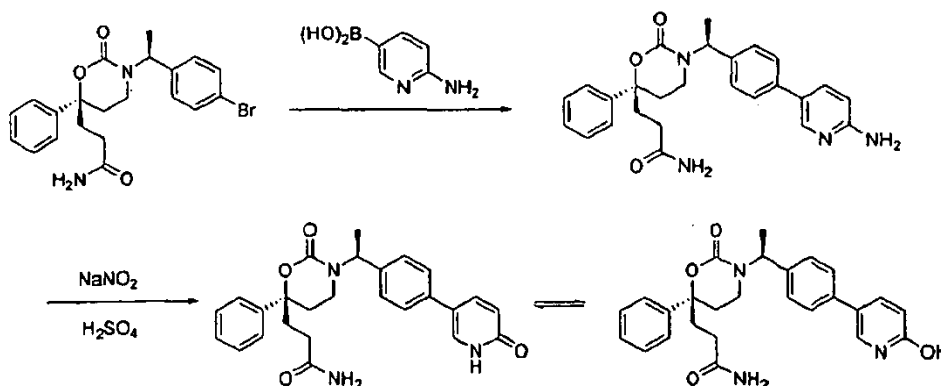
25 N-(3-((R)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propil)metanosulfonamida



30 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. T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

35 Ejemplo comparativo 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

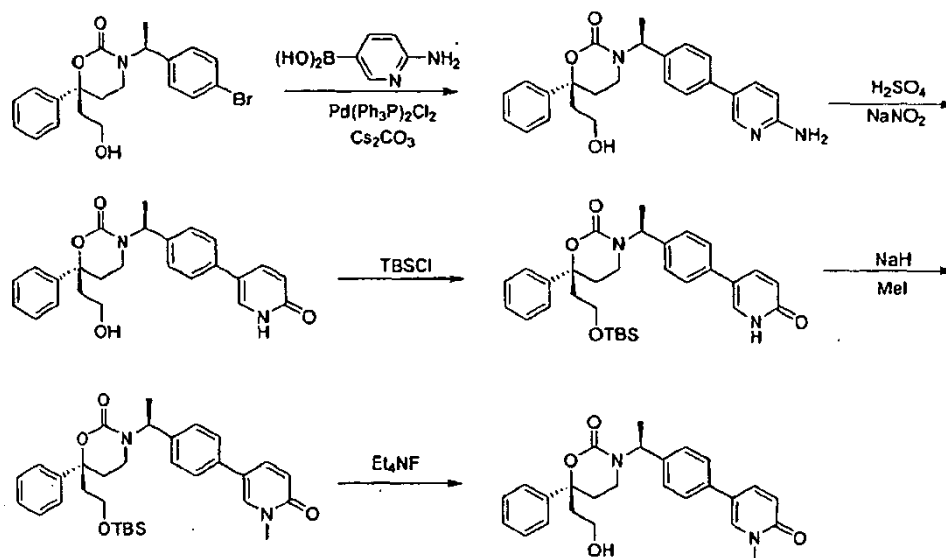


40 El compuesto del título se preparó a partir de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida siguiendo procedimientos análogos a aquéllos descritos en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 33. T_r del Método 2 por LC-MS = 0,999 min, m/z = 446,1; RMN ¹H (CD₃OD) 1,53 (d, 3H), 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).

45

Ejemplo comparativo 36

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



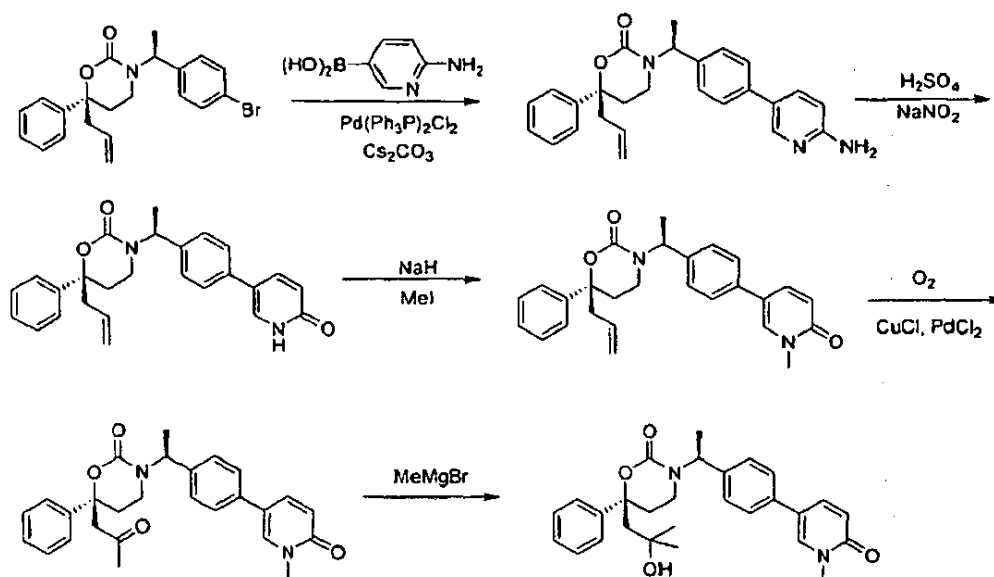
5

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxietyl)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 2 a 6 del Ejemplo 33. T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

10

Ejemplo comparativo 37

15 (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

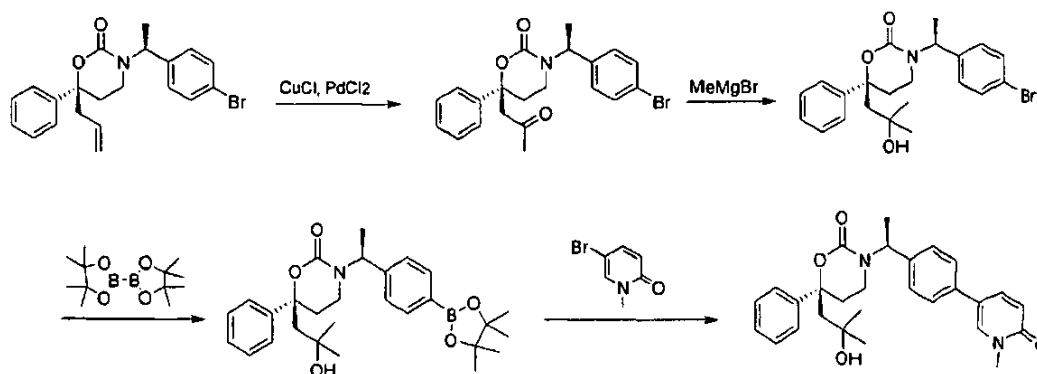
Método 1

20

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 aquéllos descritos en las Etapas 2, 3 y 5 del Ejemplo 33, seguido de procedimientos análogos a aquéllos descritos en las Etapas 4 y 6 del Método 1 de la Preparación 1. T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

25

Método 2



5 Etapa 1

A una solución de (*R*)-6-aliil-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 H₂O (12 ml) y PdCl₂ (2,66 g, 15 mmoles) a 0 ~ -5 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a t.a. gradualmente durante 48 h en atmósfera de O₂. 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna para dar (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromo-fenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (12 g, 58 %).

15

Etapa 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 en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (50 ml) en un baño de agua helada. 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 Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral para proporcionar (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2- hidroxil-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6,6 g, 53 %).

25

Etapa 3

A una solución de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxil-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 para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna para dar (*S*)-6-(2-hidroxil-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 %).

35

Etapa 4

A una solución de (*S*)-6-(2-hidroxil-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 CsCO₃ (10 ml, 10 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (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 (3x10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar (*S*)-6-(2-hidroxil-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 (CDCl₃): 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 métodos.

50

Método A de recristalización

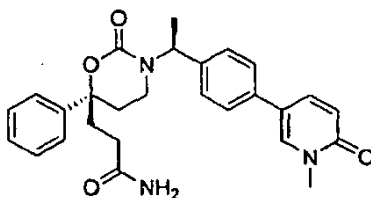
Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (aprox. 2,94 g) y acetato de isopropilo (160 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente o se calentó a 50 °C hasta que la mayoría del sólido se disolvió. La mezcla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

Método 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 un baño 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 baño de aceite durante la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a t.a. a alto vacío para proporcionar 7,30 g (73 %) de sólido cristalino. P.f. 180 ~ 181 °C. Se determinó que esta forma era anhidra.

Ejemplo comparativo 38

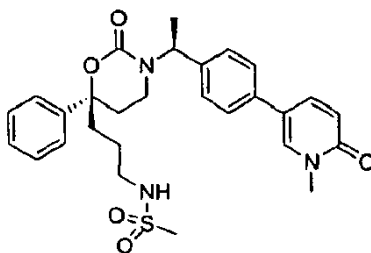
3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida



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 la Etapa 2 del Ejemplo 29, seguido de tratamiento con (i) reactivo de Jones y (ii) NH₃, EDC, HOBT. T_r del Método 2 por LC-MS = 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 comparativo 39

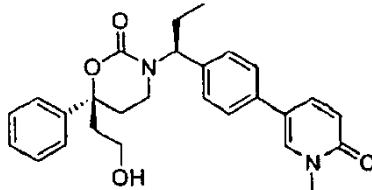
N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)metanosulfonamida



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. T_r del Método 2 por LC-MS = 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 comparativo 40

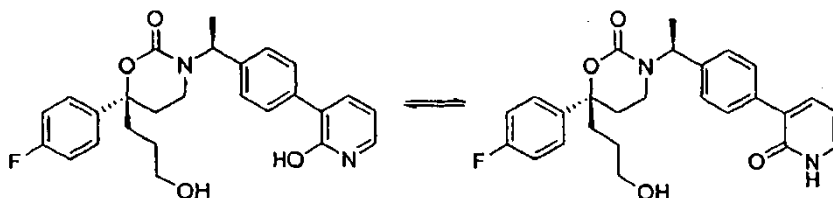
(S)-6-(2-hidroxiethyl)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



5 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(2-hidroxiethyl)-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. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,627 min, m/z = 447,1; RMN ¹H (CDCl₃) 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).

Ejemplo comparativo 41

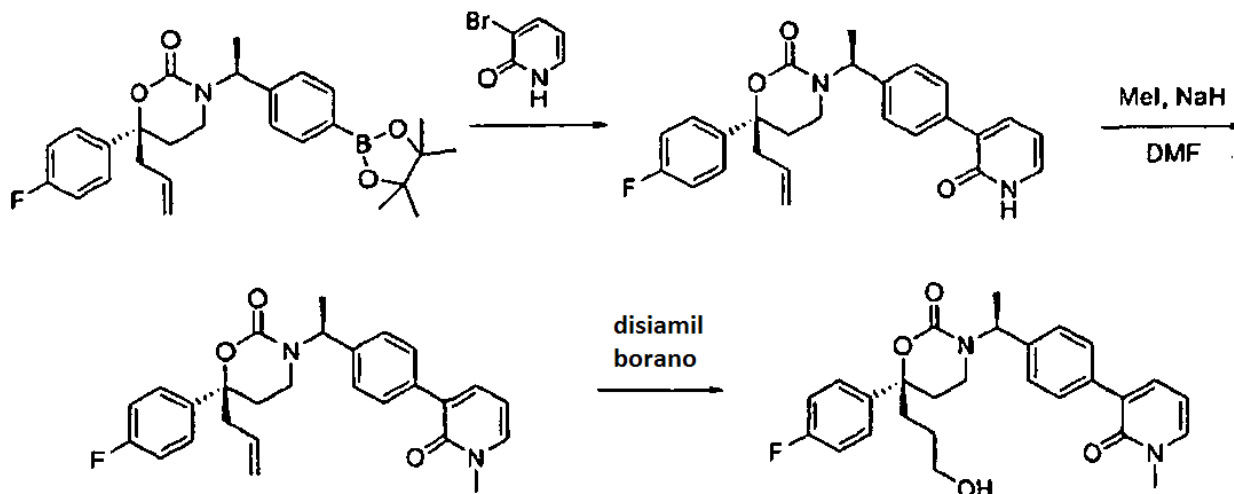
(R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiethyl)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



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-hidroxipiridina usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3, seguido de un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 29. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,24, m/z = 452 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) 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 comparativo 42

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



30 Etapa 1

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-hidroxipiridina (14 mg, 2 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (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 t.a., la mezcla se filtró y se acidificó con solución ac. de HCl al 5 % antes de purificarse por HPLC prep para proporcionar (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 de un 43 %). T_r del Método 1 por

LC-MS = 1,57 min, m/z 433 (M+1).

Etapa 2

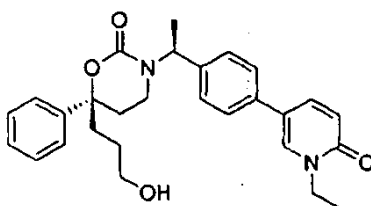
- 5 Una solución de (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (15,5 mg, 0,036 mmoles) en DMF seca (1 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 3 mg, 2 equiv). Después de 20 min se añadió yodometano (4,5 µl, 2 equiv). La mezcla se agitó otros 20 min antes de calentarse lentamente a t.a. y se agitó durante 2 h. Mediante LC-MS se determinó que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (1 ml) y se purificó por HPLC prep para proporcionar (R)-6-
- 10 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 de un 83 %). T_r del Método 1 por LC-MS = 1,63 min, m/z 447 (M+1).

Etapa 3

- 15 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 disiamil borano (0,5 M en THF, 500 µl, exceso). Después de 10 min, la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo, se inactivó con agua (1 ml) y NaBO₃ (10 mg). La mezcla se concentró y se purificó por HPLC prep para proporcionar (R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxiopropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-
- 20 oxazinan-2-ona (4,2 mg, rendimiento de un 30 %). T_r del Método 1 por LC-MS = 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 comparativo 43

- 25 (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

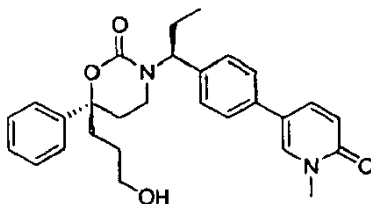


- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a aquéllos descritos en el Ejemplo 30 usando yoduro de etilo en la Etapa 1, para proporcionar 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona que se usó en la Etapa 2. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,297 min, m/z = 461,1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,31 (m, 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).

35

Ejemplo comparativo 44

(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



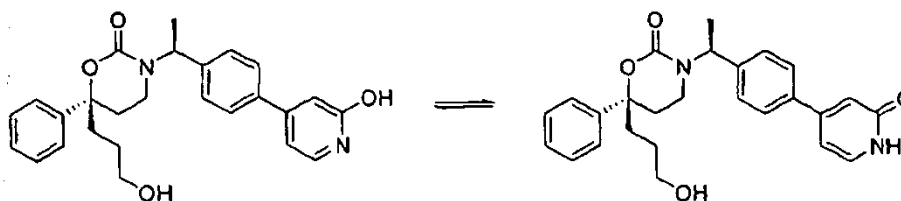
40

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 aquéllos descritos en el Ejemplo 30 Etapa 2. T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

45

Ejemplo comparativo 45

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



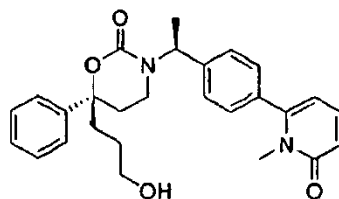
5

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 la Etapa 2 del Ejemplo 30. Tr del Método 2 por LC-MS = 1,019 min, m/z = 865,4; RMN ¹H (CDCl₃) 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 comparativo 46

15 (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



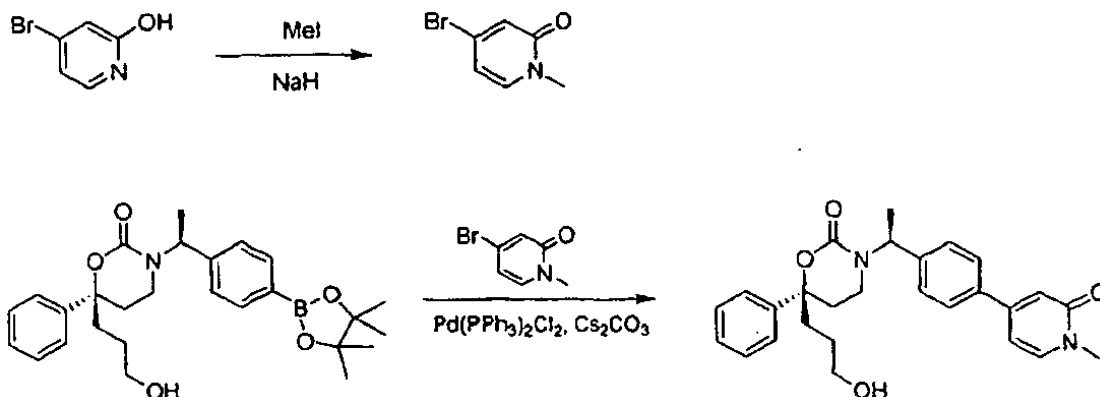
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(3-hidroxiopropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 30. Tr del Método 2 por LC-MS = 1,088 min, m/z = 447; RMN ¹H (CDCl₃) 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

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

Ejemplo comparativo 47

30 (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



Etapa 1

35

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 CH₃I (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 NH₄Cl. La fase orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por columna para dar 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (42,3 mg, 50 %).

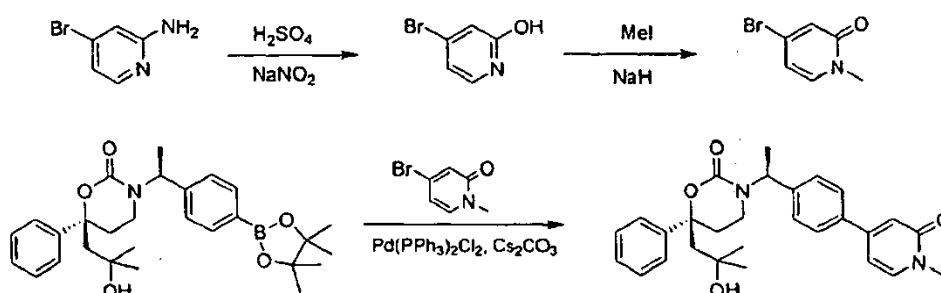
40

Etapa 2

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 (50 mg, 0,11 mmoles) y 4-bromo-1-metilpiridin-2(H)-ona (30 mg, 0,16 mmoles), Pd(Ph₃PhCl)₂ (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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar (*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 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 comparativo 48

(*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

Método 1

20 Etapa 1

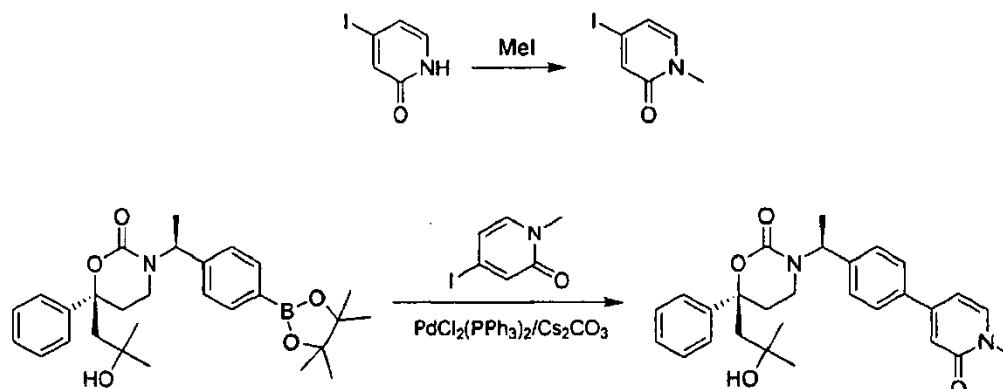
Una solución de 4-bromopiridin-2-amina (600 mg, 3,5 mmoles) en una mezcla de H₂SO₄ 2 M (20 ml) y Na₂NO₂ 2 M (10 ml) se agitó a 0-5 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa para dar 4-bromo-1-metilpiridin-2-ol (303 mg, 50 %).

Etapa 2

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 para dar el producto en bruto, que se purificó en columna para dar 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (161 mg, 50 %).

35 Etapa 3

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(1H)-ona (118 mg, 0,63 mmoles), Pd(Ph₃P)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 para dar el producto en bruto, que se purificó por CCF preparativa para dar (*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 %). Tr del Método 2 por LC-MS = 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).

Método 2

5 Etapa 1

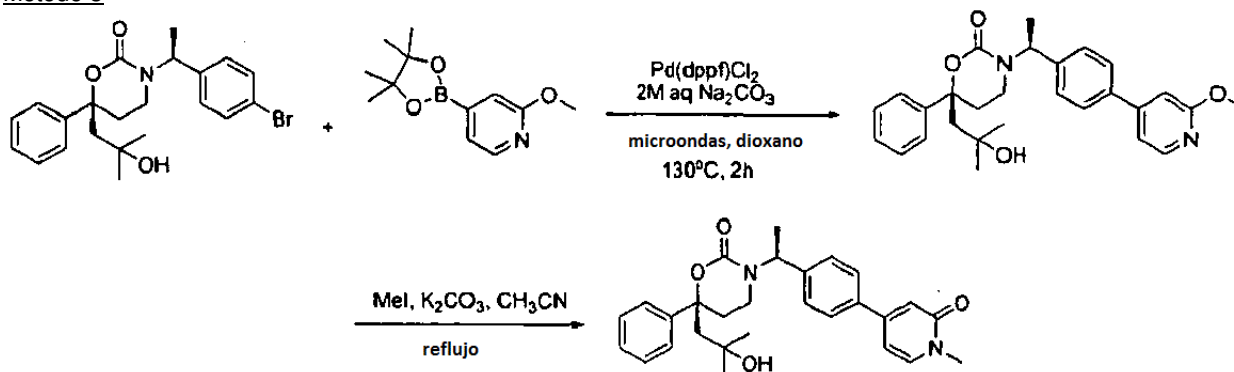
A una solución de 4-yodopiridin-2(1H)-ona (3 g, 0,013 moles) y K_2CO_3 (3,55 g, 0,026 moles) en DMF (30 ml) se añadió yodometano (4,7 g, 0,033 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar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

Etapa 2

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 en atmósfera de 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 %). LC-MS y RMN 1H (CD_3OD) fueron los mismos que aquéllos del producto preparado por el Método 1. El compuesto se recrystalizó usando los procedimientos que siguen a continuación.

El compuesto se obtuvo en forma de un monohidrato cristalino mediante la adición gota a gota 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 filtra por succión, se lava con agua y éter dietílico y se seca en un desecador sobre ácido sulfúrico conc./hidróxido potásico. El compuesto también se recrystalizó en agua/etanol (80:20) para dar también el monohidrato. Punto de fusión: 118-122 °C.

El compuesto se recrystalizó en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 37 en el Método B de recrystalización para dar un sólido cristalino con p.f. 106-116 °C. El compuesto también se recrystalizó por este método en EtOAc (p.f. 90-93 °C, p.f. 102-122 °C) a partir de acetato de isobutilo (p.f. 108-126 °C), en EtOH/TBME (p.f. 108-126 °C) y a partir de 2-butanona.

35 Método 3

Etapa 1

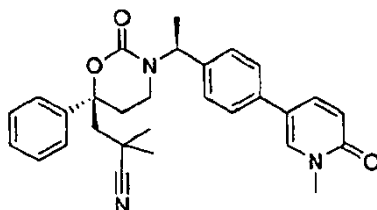
Una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,23 mmoles), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (68 mg, 1,25 equiv), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19 mg, 10 % en moles), Na₂CO₃ ac. 2 M (1 ml), 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó, se recargó con gas N₂ 3 veces antes de introducirse en un horno microondas durante 2 h a 130 °C. La LC-MS determinó que la reacción era 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 eluída con un gradiente de MeOH del 0 al 10 % en CH₂Cl₂ para proporcionar (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). T_r del Método 1 por LC-MS = 1,66 min, m/z = 461 (M+1).

Etapa 2

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 t.a., la mezcla se acidificó con HCl ac. al 5 % y se purificó por HPLC prep para proporcionar (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 %). LC-MS y RMN ¹H (CD₃OD) fueron los mismos que aquéllos del producto preparado mediante el Método 1.

Ejemplo comparativo 49

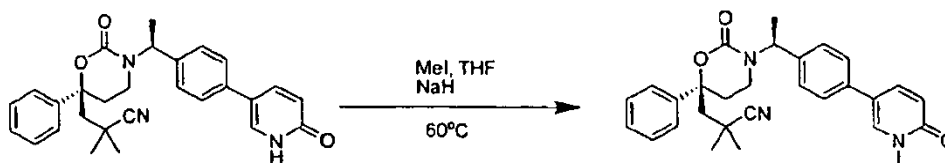
2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo



Método 1

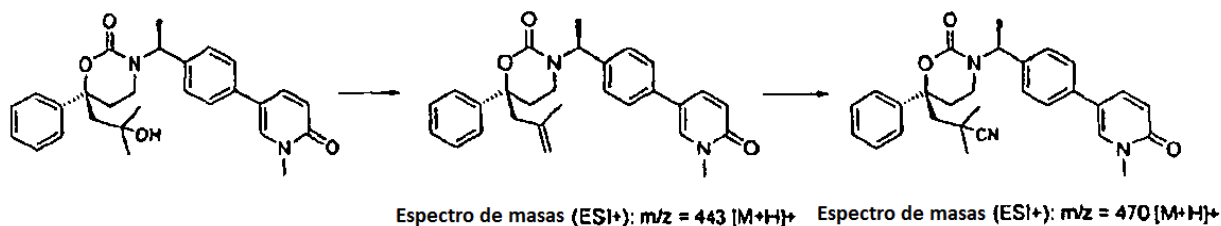
El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

Método 2



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, 4 equiv) en THF seco (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 36 mg, 2 equiv). Después de 10 min, la mezcla se calentó a t.a. lentamente y se agitó durante 3 h. La LC-MS mostró aproximadamente un 50 % de conversión. La mezcla se calentó durante 1 h a 60 °C. La LC-MS determinó que la reacción se había completado. Después de enfriarse a t.a., la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (3 ml). La mezcla entonces se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con HCl ac. al 1 % (5 ml) y salmuera (4 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por HPLC prep para proporcionar 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 de un 85 %) en forma de un aceite de color marrón claro.

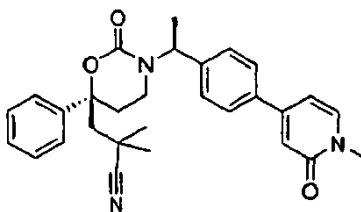
Método 3



- 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)-6-5 fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquéllos descritos en el Método 2 del Ejemplo 71 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(PPh₃)₄ y solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ en una mezcla de metanol y dioxano (1:3) a 80 °C. El compuesto que se había obtenido en forma de 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 comparativo 50

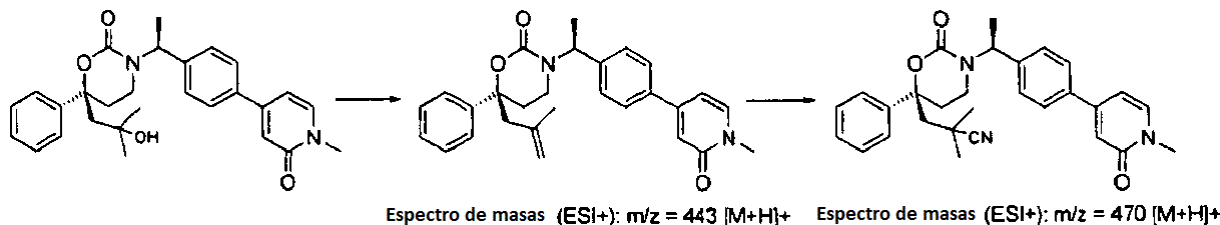
2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo



Método 1

- 25 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 la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,103, m/z = 470,4; RMN ¹H (CDCl₃) 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).

Método 2

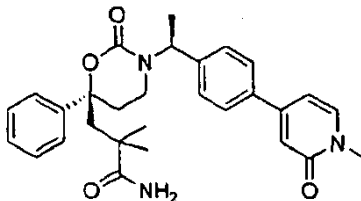


- 35 Se preparó (S)-2,2-dimetil-3-(3-{1-[(S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil}-2-oxo-6-fenil-[1,3]oxazinan-6-il)-propionitrilo a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 71 del Método 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 del ácido trifluorometanosulfónico empleando las condiciones convencionales, Pd(dppf)Cl₂*CH₂Cl₂, solución acuosa 2 M de Na₂CO₃, DMF, 90 °C, 2 h. El compuesto que se había obtenido en forma de 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 comparativo 51

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)propan amida

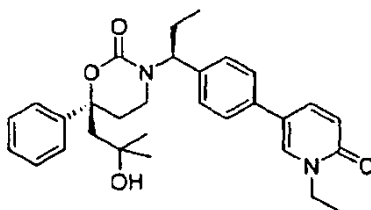
5



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 la Etapa 1 del Ejemplo 6, seguido de tratamiento con H₂O₂, K₂CO₃. Tr del Método 2 por LC-MS = 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).

15 Ejemplo comparativo 52

(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



20

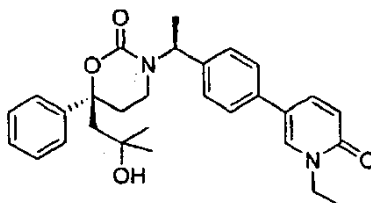
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 32 del Método 2 usando 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. Tr del Método 2 por LC-MS = 1,732 min, m/z = 475,1; RMN 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).

25

Ejemplo comparativo 53

(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

30

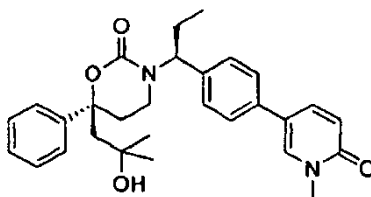


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 6. Tr del Método 2 por LC-MS = 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, 30 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 recrystalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 37 en el Método B de Recrystalización proporcionó un sólido cristalino con p.f. 167-168 °C.

40

Ejemplo comparativo 54

(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



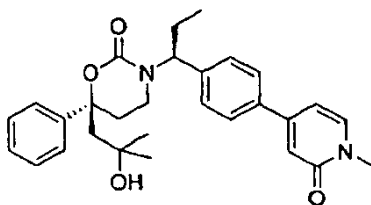
5

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 Método 2 del Ejemplo 32 usando 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. T_r del Método 2 por LC-MS = 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 comparativo 55

15 (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



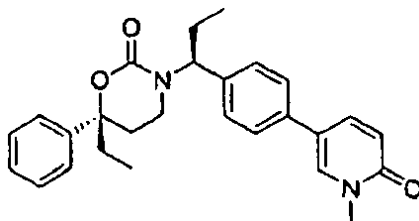
20

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-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 59. T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

25

Ejemplo comparativo 56

(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



30

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 las Etapas 3 y 4 del Método 2 del Ejemplo 32. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,6 min, m/z = 431 (M+1).

35

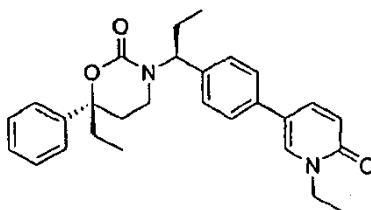
Se preparó (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de 1-cloro-3-fenilpentan-3-ol y (S)-1-(4-bromofenil)propan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 71.

40

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 Etapa 2 de la Preparación 1 del Método 1.

Ejemplo comparativo 57

(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



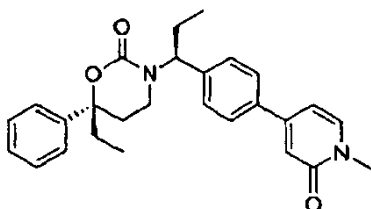
5

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 aquéllos descritos en las Etapas 3 y 4 del Método 2 del Ejemplo 32 usando 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,68 min, m/z = 445 (M+1).

10

Ejemplo comparativo 58

(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

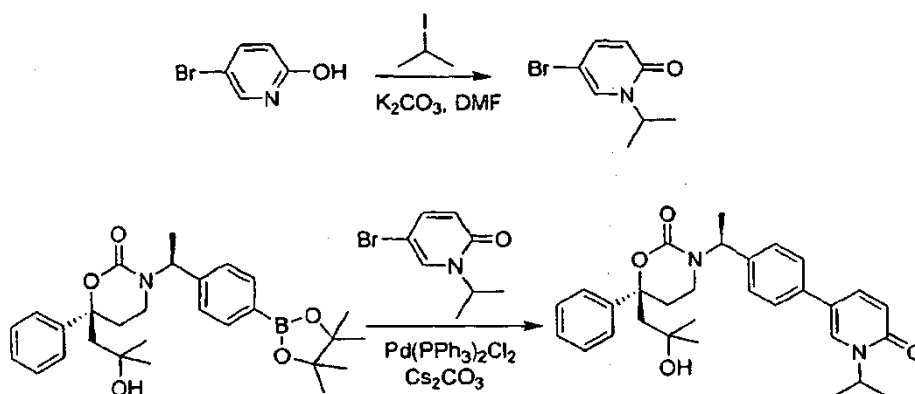
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquéllos descritos en las Etapas 3 y 4 del Método 2 del Ejemplo 32 usando 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,58 min, m/z = 431 (M+1); RMN ^1H (CDCl_3) 7,33 (1H, 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).

20

Ejemplo comparativo 59

25

(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



30 Etapa 1

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 K_2CO_3 (4 g, 28,75 mmoles). La mezcla se agitó a t.a. 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 Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por CCF prep para dar 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona (380 mg, 31 %). RMN ^1H (CDCl_3): 1,35 (d, 6H), 5,65-5,75 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (d, 1H).

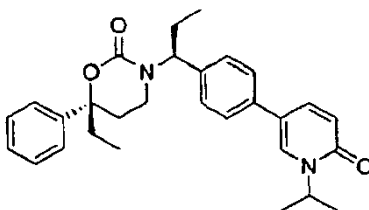
35

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 t.a., 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 para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar (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 comparativo 60

(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

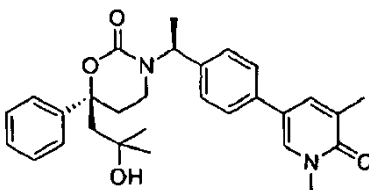


El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a aquéllos descritos en las Etapas 3 y 4 del Método 2 del Ejemplo 32 usando 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. T_r del Método 1 por LC-MS = 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 la Etapa 1 del Ejemplo 59.

Ejemplo comparativo 61

(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

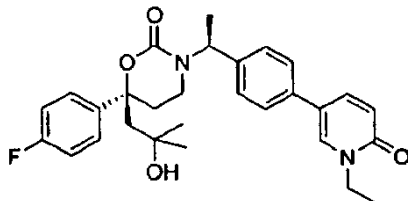


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 usando 1,5-bromo-3-metilpiridin-2(1H)-ona y yoduro de metilo en la Etapa 1. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,197 min, m/z = 475,1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,04 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,46 (d, 3H), 2,18 (m, 5H), 2,21 (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).

Ejemplo comparativo 62

(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

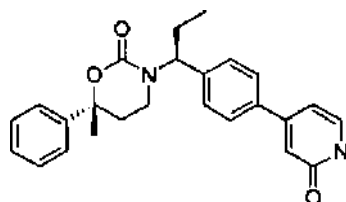


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 usando 5-bromopiridin-2(1H)-ona y yoduro de etilo en la Etapa 1 y (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona en la Etapa 2. T_r del Método 2 por LC-MS = 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 para el Ejemplo 37 en el Método B de Recristalización proporcionó un sólido cristalino con p.f. 172-173,6 °C.

10

15

Ejemplo comparativo 63



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 aquéllos descritos en el las Etapas 3 y 4 del Método 2 del ejemplo 32 usando 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. T_r del Método 1 por LC-MS = 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 = 7,03 Hz), 5,51 (1H, c, 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

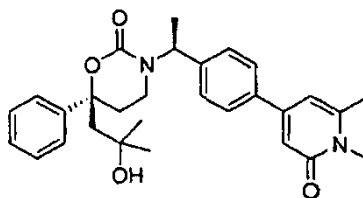
Se preparó (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-metil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de 4-cloro-2-fenilbutan-2-ol y (S)-1-(4-bromofenil)propan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 71.

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 Etapa 2 del Método 1 de la Preparación 1.

Ejemplo comparativo 64

(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

35



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 la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

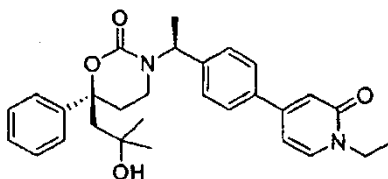
40

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 la Etapa 1 del Ejemplo 59.

45

Ejemplo comparativo 65

(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



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 1-etil-4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

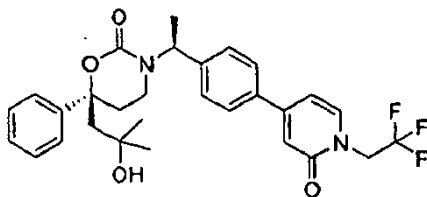
10

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 la Etapa 1 del Ejemplo 59.

15

Ejemplo comparativo 66

(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-1,2-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 la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 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 para el Ejemplo 37 en el Método B de Recristalización proporcionó un sólido cristalino con p.f. 144-145,5 °C.

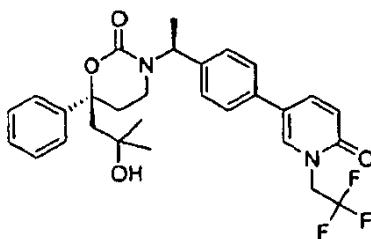
25

30

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 la Etapa 1 del Ejemplo 59.

Ejemplo comparativo 67

(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



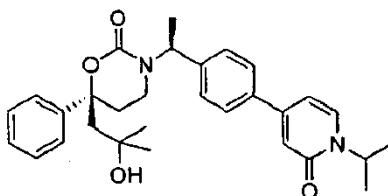
40

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 la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 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).

45

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 la Etapa 1 del Ejemplo 59.

5 Ejemplo comparativo 68

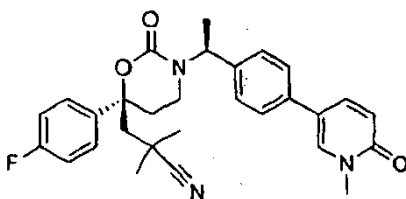


10 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,846 min, m/z = 489,2; RMN ¹H (CDCl₃) 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
15 recristalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito por el Ejemplo 37 en el Método B de Recristalización proporcionó un sólido cristalino con p.f. 134-139 °C.

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

20 Ejemplo comparativo 69

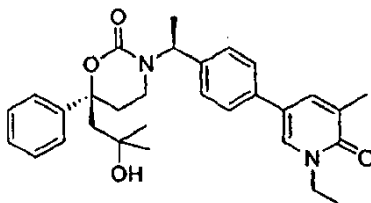
3-((R)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



25 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 la Etapa 2 del Ejemplo 3. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,45 min, m/z = 488; RMN ¹H (CDCl₃) 7,68 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (c, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,06 (t, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,66 (c, 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 comparativo 70

35 (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

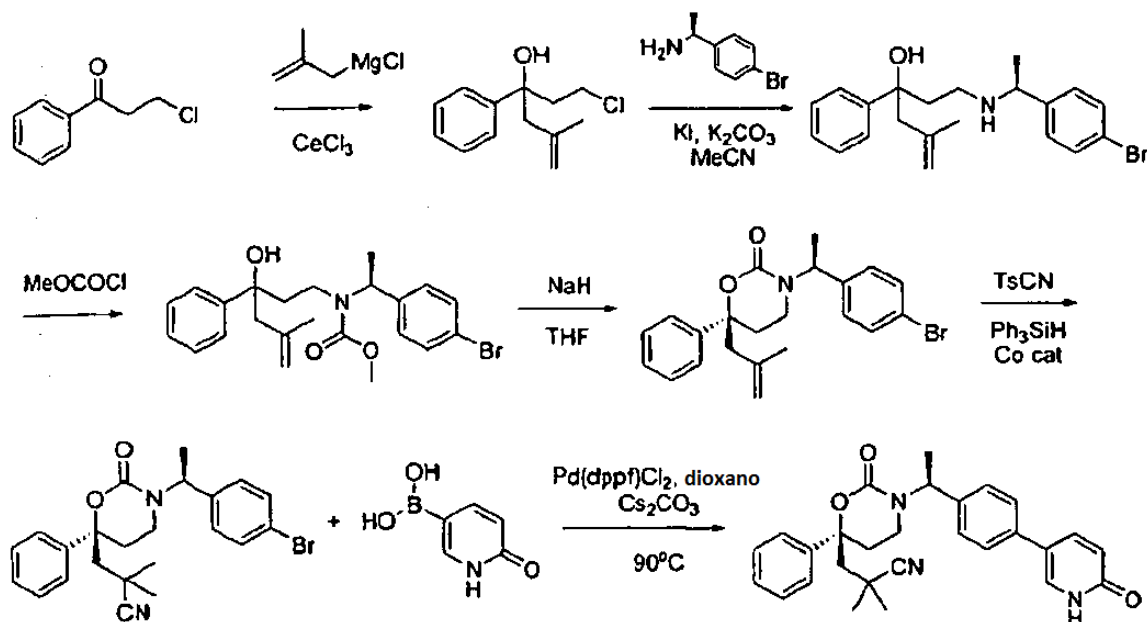


40 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-etil-3-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,314 min, m/z = 489; RMN ¹H (CDCl₃) 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 (c, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,25-7,36 (m, 7H).

45 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 la Etapa 1 del Ejemplo 59.

Ejemplo comparativo 71

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

5 Método 1

Etapa 1

10 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 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 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 $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió una solución de 3-cloropropiofenona (3,350 g, 19,8 mmoles) en THF (30 ml) mediante cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a $8\text{ }^\circ\text{C}$ 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 purificación adicional. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,91 min, m/z 248, 207 (M-OH)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) 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, CDCl_3) δ 144,55, 141,72, 128,32, 126,88, 125,07, 116,50, 74,44, 51,46, 46,34, 40,19, 24,22.

Etapa 2

25 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), K_2CO_3 (1,57 g, 2 equiv) con acetonitrilo (15 ml) y se calentó a reflujo (baño de aceite a $96\text{ }^\circ\text{C}$) durante la noche. Después de enfriarse a t.a., la mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 40 g eluido con MeOH al 0-8 % en CH_2Cl_2 , para proporcionar 1-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (1,33 g, 60 %).

Etapa 3

35 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 CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió piridina (277 μl , 1 equiv) y trietilamina (717 μl , 1,5 equiv). La mezcla se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió lentamente cloroformato de metilo (397 μl , 1,5 equiv). Después de 15 min, la mezcla se calentó lentamente a t.a. y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó entonces con éter (200 ml), se lavó con HCl ac. al 5 % (2 x 25 ml), NaHCO_3 ac. sat. (25 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 . 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 purificación adicional.

Etapa 4

40 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. La LC-MS determinó que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (10 ml), se diluyó con éter (100 ml), se lavó con HCl ac. al 1 % (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 EtOAc al 10 ~ 35 % en hexanos.

5 El segundo pico activo para UV se recogió para proporcionar (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).

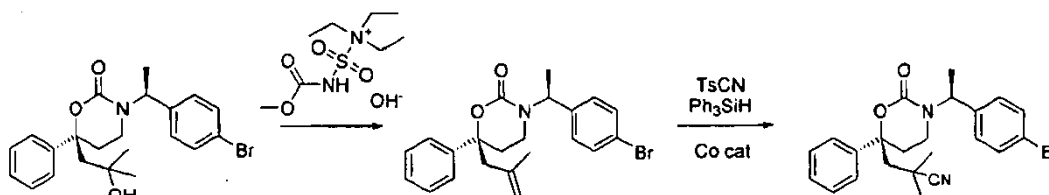
Etapa 5

10 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 µl, 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. La LC-MS determinó que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró y se purificó por ISCO (columna de 40 g, EtOAc al 25 ~ 80 % en hexanos) para proporcionar 267 mg de producto (rendimiento de un 51 %). T_r del Método 1 por LC-MS = 1,89 min., m/z441, 443 (M+1).

Etapa 6

20 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. de Cs₂CO₃ 2,0 M (500 µl) 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. La LC-MS determinó que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió a t.a., 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, MeOH al 0 ~ 10 % en CH₂Cl₂, pico de UV principal) para proporcionar 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 %) en forma de un aceite de color marrón. T_r del Método 1 por LC-MS = 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).

Método 2



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

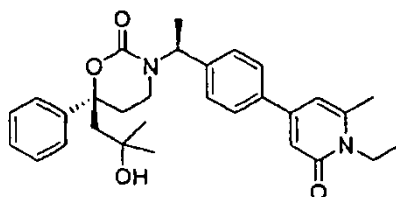
40 Se añadió hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (1,38 g) a 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-[(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (2,0 g) disuelta en tetrahidrofurano (30 ml) y tolueno (15 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h 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]⁺

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

50 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 15 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 60:40→0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido similar a una resina. Rendimiento: 0,16 g (70 % del teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 441/443 (Br) [M+H]⁺

55

(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



5

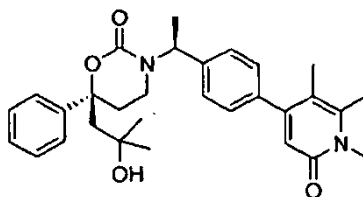
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,211 min, m/z = 489,2; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

10

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 K_2CO_3 siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 59.

15 Ejemplo comparativo 73

(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



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-bromo-1,5,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 6. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,187 min, m/z = 489,2; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

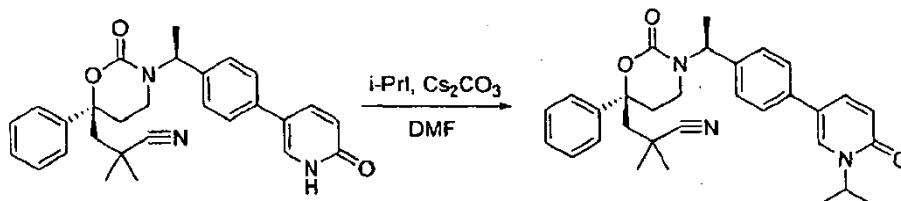
25

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 K_2CO_3 siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 59. 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.

30

Ejemplo comparativo 74

35 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



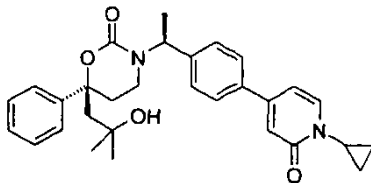
Se disolvió 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (6 mg, 0,013 mmoles) en DMF (2,5 ml). Se añadieron Cs_2CO_3 (aprox. 15 mg, exceso) e $i\text{-PrI}$ (100 μl , exceso). La mezcla se agitó durante 3 h a ta. La LC-MS determinó que la reacción había finalizado. La mezcla se purificó por HPLC prep para proporcionar 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 %). T_r del Método 1 por LC-MS = 2,03 min, m/z = 498; RMN ^1H (CDCl_3) 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 (c, 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).

45

Ejemplo comparativo 75

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

5

Método 1

10 Se añadió solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (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 del ácido trifluorometanosulfónico (74 mg; alternatively se usó 4-bromo-1-ciclopropil-1H-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 (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1→90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido similar a una espuma que se cristalizó con poco acetato de etilo. Rendimiento: 30 mg (27 % del teórico); espectro de masas (ESI^+): $m/z = 487$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. El compuesto (1,3 g) se recrystalizó 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 para dar el monohidrato cristalino. Pf 108-110 °C.

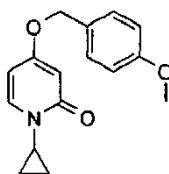
25 El monohidrato cristalino también se obtuvo por recrystalización de 10,6 g de compuesto del Ejemplo 75 a partir de 170 ml de acetato de isopropilo que se había saturado con agua. La solución caliente, mientras se agitaba, se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y 1 hora en un baño de hielo. El sólido se filtró por succión y se secó durante la noche a 50 °C. Rendimiento de 10,2 g. Pf 112-114 °C.

30 El compuesto del Ejemplo 75 (2,0 g) también se recrystalizó en una mezcla de 30 ml de metil-terc-butil éter y 15 ml de isopropanol. El sólido se filtró por succión, se lavó con metil-terc-butil éter y se secó a 45 °C y a continuación 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 de color blanco. Éste se agitó durante otra hora, se filtró por succión y se secó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación a 65 °C durante 3 horas en una secadora de recirculación de aire para dar un monohidrato cristalino. Pf 102-108 °C.

35

Compuesto Intermedio XX

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



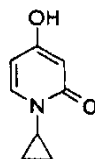
40

45 Un recipiente adecuado para microondas cargado 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 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,94 g) y la mezcla se agitó en un horno microondas con 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 NaHCO_3 . Después de secar (MgSO_4) y eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1→95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 0,17 g (25 % del teórico); espectro de masas (ESI^+): $m/z = 272$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

Compuesto Intermedio XXI

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



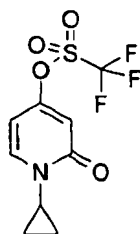
5

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a un matraz cargado con una barra de agitación y 1-ciclopropil-4-(4-metoxibenciloxi)-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 horas. Entonces, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con metil-terc-butil éter y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 0,10 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 152 [M+H]⁺.

10

Compuesto Intermedio XXII

15 Éster 1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico



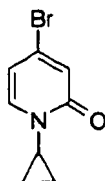
20

25

Anhídrido trifluorometanosulfónico (0,12 ml) se añadió 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 con hielo/EtOH. La mezcla resultante se agitó con refrigeración durante 2 h y a temperatura ambiente durante otras 2 horas. A continuación, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó en sucesión con agua, solución acuosa de NaHCO₃, y agua. La solución orgánica se secó (MgSO₄), el disolvente se retiró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99:1→90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de tipo resina. Rendimiento: 0,07 g (36 % del teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 284 [M+H]⁺.

Compuesto Intermedio XXIII

30 4-Bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona



35

40

Un matraz cargado con una barra de agitación, 4-bromo-1H-piridin-2-ona (1,80 g), ácido ciclopropilborónico (2,00 g), Cu(OAc)₂ (2,00 g), 2,2'-bipiridina (1,70 g), Na₂CO₃ (2,47 g), y 1,2-dicloroetano (75 ml) se calentó a 70 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura en atmósfera de aire durante una noche. A continuación, se añadió otra porción de ácido ciclopropilborónico (0,50 g) y Na₂CO₃ (0,55 g) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura de reflujo durante otras 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 50:50→35:65) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite que cristalizó después de un periodo de reposo. Rendimiento: 0,82 g (37 % del teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 214/216 (Br) [M+H]⁺.

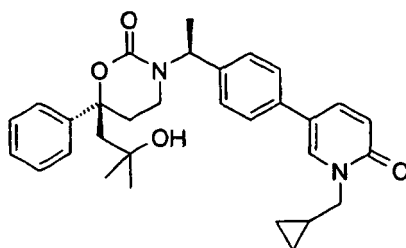
1,3-oxazinan-2-ona. T_r por LC-MS = 1,41 min por cromatografía durante 3 min, m/z 429, 487 (MH^+); RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,29-7,18 (m, 7H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,47 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1 H), 5,47 (c, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 3,27-3,21 (m, 1 H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1 H), 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);

5 RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) 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. (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) se calentó en un baño de aceite a 120 °C, proporcionando una solución homogénea. El calentamiento se interrumpió y la solución resultante se agitó lentamente mientras que se enfriaba

10 lentamente a t.a. en el baño de aceite durante una noche. Los sólidos se filtraron y se lavó con acetato de isopropilo, se secó a temperatura ambiente a alto vacío proporcionando un sólido cristalino. P.f. 91-94 °C.

Ejemplo 76

15 3-((S)-1-[4-(1-Ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

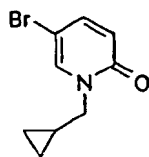


20 Se añadió solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,84 ml) se añadió a una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,40 g) y 5-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-piridin-2-ona (0,24 g) en dimetil-formamida (4 ml). La mezcla resultante se roció con argón durante 10 min, antes de añadir complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) y diclorometano (34 mg). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temperatura

25 ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99:1→95:5) para proporcionar el compuesto del título que se cristalizó con poco acetato de etilo. Rendimiento: 0,19 g (46 % del teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 501 [M+H]^+$.

30 Compuesto Intermedio XXIV

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

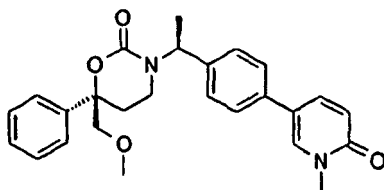


35 Se añadió $KOtBu$ (0,68 g) a una solución de 5-bromo-1H-piridin-2-ona (1,00 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, bromuro de ciclopropilmetilo (0,77 ml) y dimetilformamida (3 ml) se añadieron a la suspensión y la mezcla resultante se calentó a 70 °C. Después de agitar la mezcla a 70 °C

40 durante 2 h, la reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). A continuación, la solución se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 1,18 g (90 % del teórico). Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 228/230$ (Br) $[M+H]^+$

Ejemplo Comparativo 77

(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



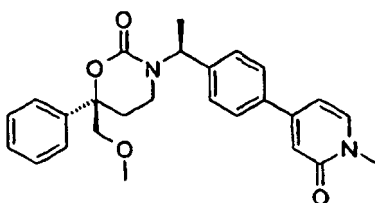
5

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]⁺.

10

Ejemplo Comparativo 78

(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



15

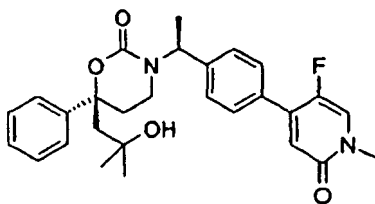
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(metoximetil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y éster 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ílico del ácido trifluorometanosulfónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo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

20

Ejemplo Comparativo 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

25

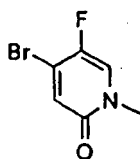


30

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 en forma de un aceite cristalizó después de un periodo de reposo. El sólido se secó a 80 °C al vacío. Puntos de fusión: 120-125 °C con evolución de gas seguido de recristalización y fusión a 183-184 °C.

35 Compuesto Intermedio XXV

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



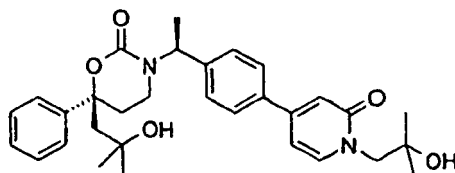
40

Se añadió yoduro de metilo (0,9 ml) a una mezcla de carbonato potásico (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 una noche y a continuación se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos

combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4). El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en bruto que se recristalizó en Et_2O . Rendimiento: 1,22 g (45 % del teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 206/208$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo Comparativo 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



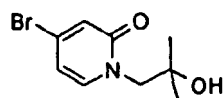
10

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 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^+): $m/z = 519$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Compuesto Intermedio XXVI

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



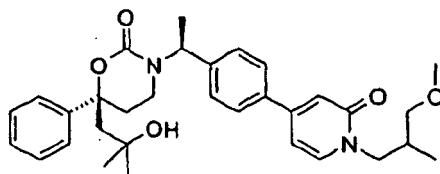
20

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

25

Ejemplo Comparativo 81

30 (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



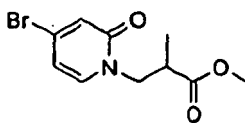
35

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 Método 1 del Ejemplo 75. Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 533$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto Intermedio XXVII

40

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



45

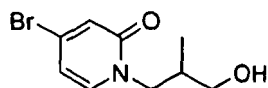
Una mezcla de 4-bromo-1H-piridin-2-ona (0,50 g), 2-bromoisobutirato de metilo (0,45 ml), y carbonato potásico (0,68 g) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a 60°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4), se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 70:30→50:50) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,53 g (67 % del teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 274/276$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Además, se obtuvo el éster metílico del ácido 2-(4-bromo-piridin-2-iloxi)-2-metil-

50

propiónico {Rendimiento: 0,15 g; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 274/276 (Br) [M+H]⁺}

Compuesto Intermedio XXVIII

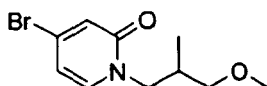
5 4-Bromo-1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona



10 LiAlH₄ (solución 1 M en tetrahidrofurano, 1,16 ml) se añadió a una solución de éster metílico del ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-metil-propiónico (0,53 g) en tetrahidrofurano (6 ml) enfriando en un baño de hielo. Después de agitar la solución con refrigeración durante 2 h, se añadió otra porción de LiAlH₄ (1 M en tetrahidrofurano, 0,29 ml). Después de agitar con refrigeración durante 1 hora más, la reacción se interrumpió 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 secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,37 g (78 % del teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 246/248 (Br) [M+H]⁺.

Compuesto Intermedio XXIX

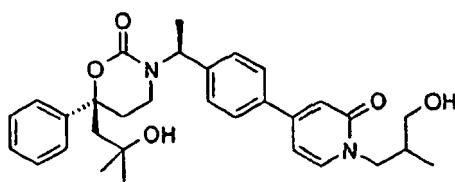
20 4-Bromo-1-(3-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona



25 NaH (al 60 % en aceite mineral, 57 mg) se añadió a una solución de 4-bromo-1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona (0,53 g) en dimetilformamida (6 ml) enfriando en un baño de hielo. Después de agitar la solución con refrigeración durante 0,5 h, se añadió yoduro de metilo (110 µl). El baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, 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 secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 70 mg (30 % del teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 260/262 (Br) [M+H]⁺.

Ejemplo Comparativo 82

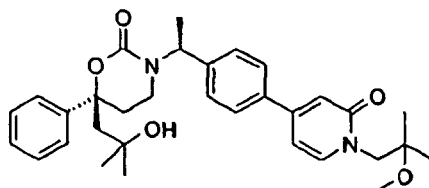
35 (S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-{4-[1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



40 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 Comparativo 83

45 (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

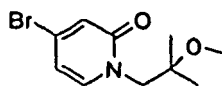


50 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona siguiendo

un procedimiento análogo al descrito en el Método 1 del Ejemplo 75. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 533 [M+H]⁺.

Compuesto Intermedio XXX

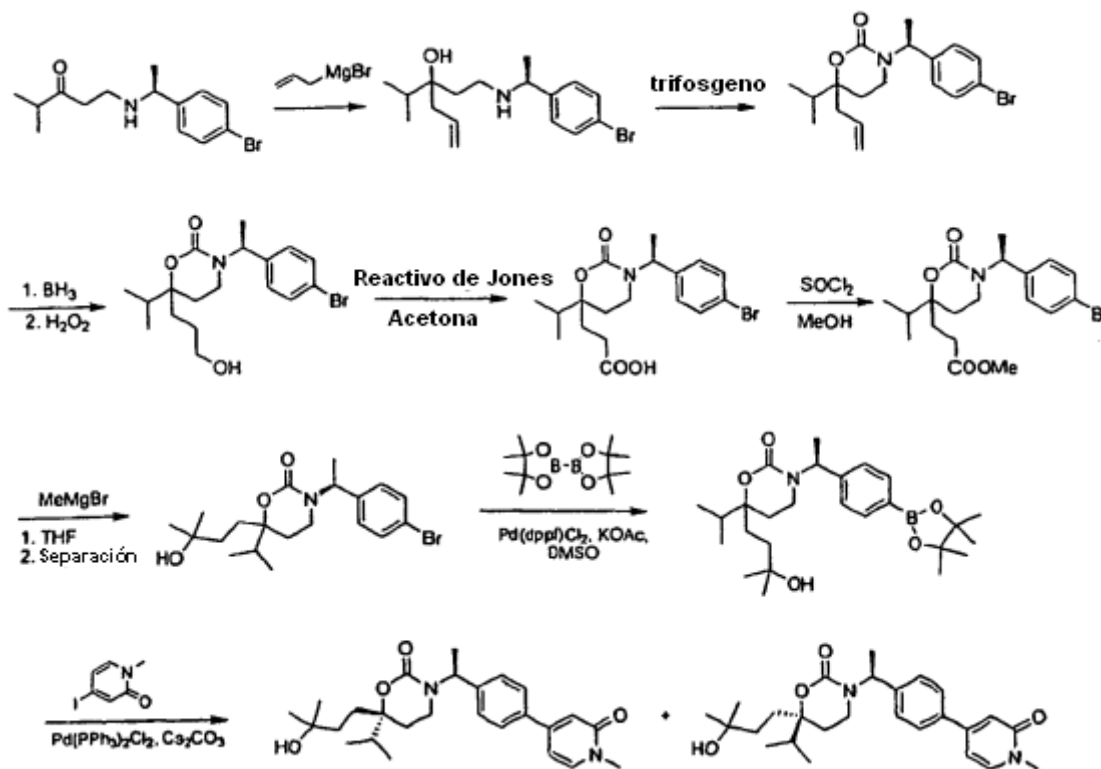
5 4-Bromo-1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona



10 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 Compuesto Intermedio XXIX. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 260/262 (Br) [M+H]⁺.

Ejemplo Comparativo 84

15 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) en atmósfera de N₂ a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, se inactivó de 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 retiró a vacuo para dar 1-((S)-1-(4-bromofenil) etilamino)-3-isopropilhex-5-en-3-ol (802 mg, rendimiento de un 95 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2

30 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 en atmósfera de N₂, y la mezcla se agitó a t.a. durante una 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 para dar 6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (480 mg, rendimiento de un 56).

35

Etapa 3

5 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 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (5,3 ml, 5,3 mmoles) a 0 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y se inactivó con agua, NaOH ac. 3 M (1 ml), y H_2O_2 (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se extrajo con EtOAc , se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por TLC prep para dar 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona. (110 mg, rendimiento de un 22 %). RMN^1H (CDCl_3): 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, 1 H), 7,13 (d, 2H), 7,40 (d, 2H).

10

Etapa 4

15 A una mezcla de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-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 para dar el producto en bruto del ácido 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoico (51 mg, rendimiento de un 95 %), que se usó para la siguientes etapa sin purificación adicional.

Etapa 5

20 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 SOCl_2 (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró, y se purificó por TLC preparativa para dar 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoato de metilo (42 mg, rendimiento de un 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 t.a. durante 0,5 h, se inactivó con NH_4Cl ac. sat., y se extrajo con EtOAc . La fase orgánica se concentró, y proporcionó 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona en bruto.

Los dos isómeros se pudieron separar por HPLC preparativa.

35 Isómero 1: (1,1 mg, rendimiento de un 12 %), RMN^1H (CDCl_3): 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 de un 10 %), RMN^1H (CDCl_3): δ 0,89 (m, 6H), 1,15 (s, 6H), 1,45 (m, 5H), 1,55 (m, 3H), 1,85 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 5,72 (m, 1 H), 7,17 (d, 2H), 7,40 (d, 2H).

Etapa 7

45 A una solución del 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 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (21,9 mg, 0,027 mmoles) en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3,5 h, se añadió H_2O , y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y se purificó por TLC preparativa para dar 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.

50 Isómero 1 (17 mg, 15 %).

Isómero 2 (10,3 mg, 9 %).

Etapa 8

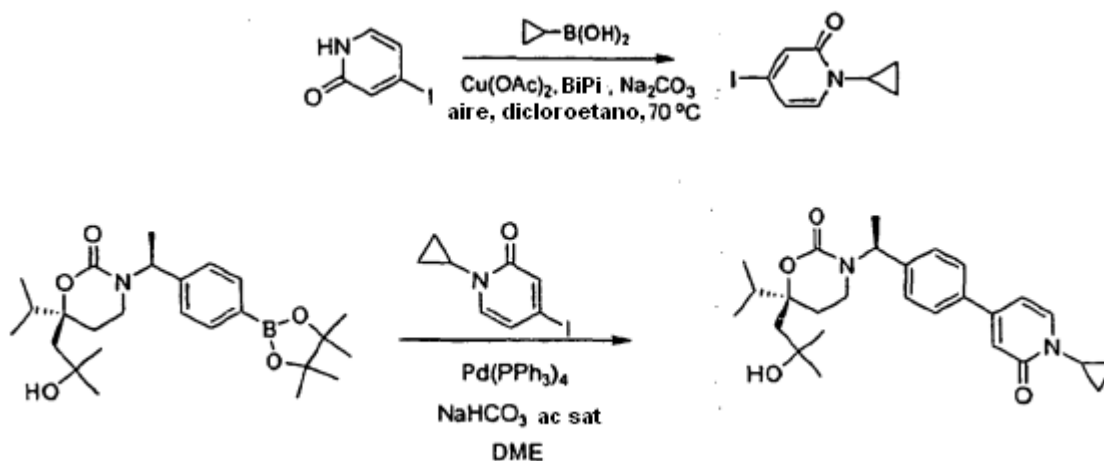
55 A una solución del compuesto 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (17 mg, 0,074 mmoles) en DME (4,6 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,7 mg, 0,007 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se añadió una solución del isómero 1 del compuesto 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (17 mg, 0,037 mmoles) en EtOH (2 ml) y NaHCO_3 ac. sat. (1,5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, se inactivó con agua, y se extrajo con EtOAc . La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el isómero 1 del compuesto 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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 1,03 min, m/z = 463, 441; RMN^1H (CD_3OD): 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, 1 H), 3,51 (s, 3H), 5,79 (m, 3H), 6,35 (d, 1 H), 6,72 (s, 1H), 7,28 (d, 1 H), 7,39 (d, 2H), 7,49 (m, 2H).

65

El 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 se preparó a partir del isómero 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. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,00 min, m/z = 463, 441; RMN ^1H (CD_3OD): 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, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,28 (d, 1H), 7,35(d, 2H), 7,51 (m, 2H).

Ejemplo Comparativo 85

- 10 (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



15 Etapa 1

Una mezcla de 4-yodopiridin-2(1H)-ona (0,2425 g, 1,10 mmoles, 1,0 equiv.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,2146 g, 1,18 mmoles, 1,07 equiv.), bipiridina (0,1832 g, 1,17 mmoles, 1,07 equiv.), ácido ciclopropilborónico (0,2122 g, 2,47 mmoles, 2,25 equiv.) y Na_2CO_3 (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 NH_4Cl ac. sat., se diluyó con CH_2Cl_2 , y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,2309 g (81 %) de 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona.

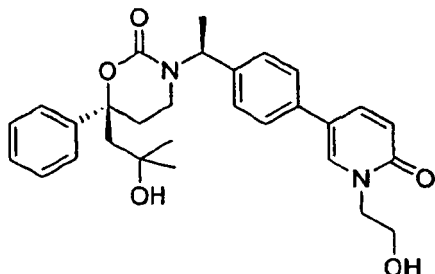
Etapa 2

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 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,12 mg, 0,006 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. 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 se añadió NaHCO_3 ac. sat. (1 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el producto final en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 1,00 min, m/z = 453; RMN ^1H (CD_3OD): 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, 1 H), 1,96 (d, 1 H), 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, 1 H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,58 (d, 2H).

Ejemplo Comparativo 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 la Etapa 2 del Ejemplo 20. T_r del Método 2 por LC-MS = 1,08 min, m/z = 513, 491; RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,95 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 1H), 1,52 (d, 3H), 2,12 (s, 2H), 2,18 (m, 1 H), 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, 1 H), 5,53(m, 1H), 6,61 (m, 1 H), 7,01 (d, 2H), 7,25-7,40 (m, 7H), 7,79 (m, 2H).

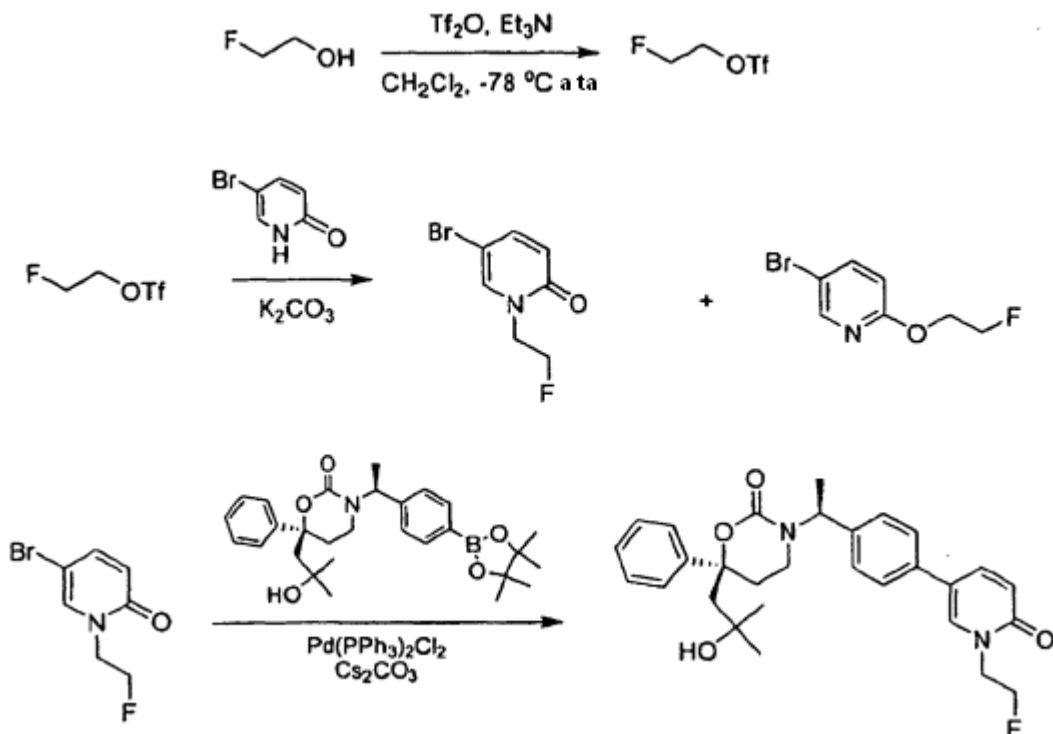
10

15 5-Bromo-1-(2-hidroxi-etil)piridin-2(1H)-ona se preparó a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona y 2-yodoetanol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 20.

Ejemplo Comparativo 87

20

(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



25 Etapa 1

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 (CF₃SO₂)₂O (15,5 g, 55 mmoles) a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 10~20 °C durante 1 h, y se trató con agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó, se concentró para dar trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo (8 g, rendimiento de un 82 %).

30

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 t.a. durante una 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 TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc a 1:1) para dar dos isómeros.

5-bromo-1-(2-fluoroetil)piridin-2(1H)-ona (30 mg, rendimiento de un 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, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,85 (s, 1 H).

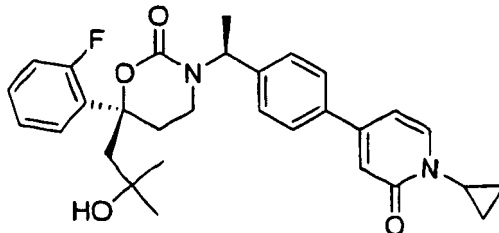
5-bromo-2-(2-fluoroetoxi) piridina (30 mg, rendimiento de un 24 %). RMN 1H (CD_3OD): δ 4,46 (t, 1 H), 4,53 (t, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 6,79 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 8,18 (s, 1H).

15 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) en atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó 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 para dar (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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 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, 1 H), 2,49 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 4,37 (t, 1 H), 4,43 (t, 1 H), 4,69 (t, 1H), 4,81 (t, 1 H), 5,59 (c, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 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-metil-propil)-1,3-oxazinan-2-ona

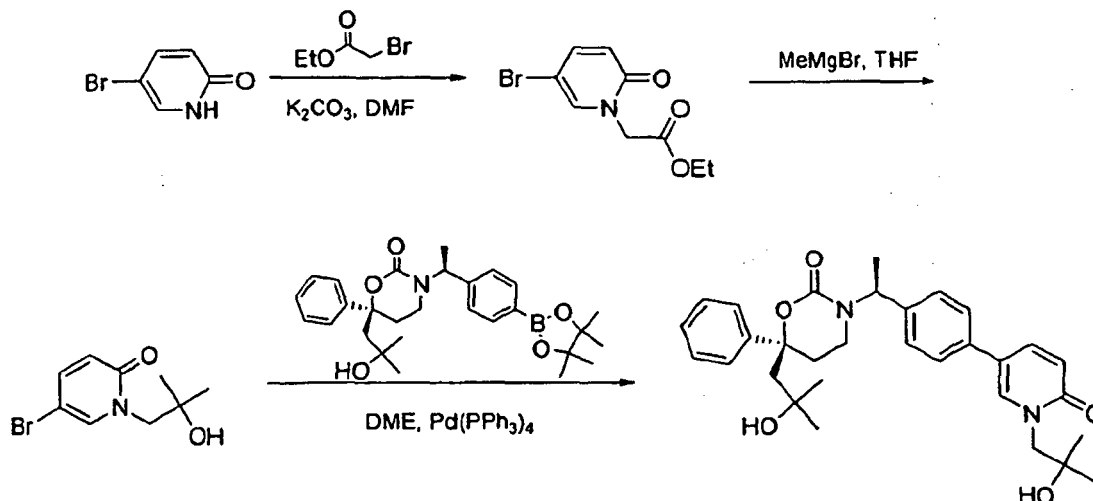


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 9 del Ejemplo 23. T_r del Método 2 por LC-MS = 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, 1 H), 6,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,09 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,25-7,36 (m, 4H), 7,50 (t, 1H).

Ejemplo Comparativo 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

5



Etapa 1

10 A una solución de 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 bromoacetato de etilo gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró, y el filtrado se concentró al *vacío*. El residuo se purificó por TLC prep (PE/EtOAc a 1:1) para proporcionar 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 (c, 2H), 1,32-1,23 (c, 3H).

15

Etapa 2

20 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 inactivó con NH_4Cl ac. (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró para dar el producto final en bruto, que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc a 1:1) para proporcionar la 5-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2(1H)-ona (65 mg, 52,9 %).

Etapa 3

25

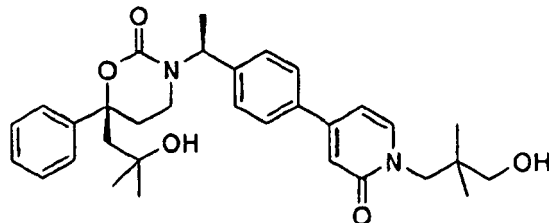
30 A una solución de 5-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2(1H)-ona (20 mg, 81,3 mmoles) en DME (6 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a t.a., y se añadió una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (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 inactivó con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por TLC preparativa y por HPLC preparativa para proporcionar (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 %). T_r del Método 2 por LC-MS = 0,99 min, m/z = 519; RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,60-7,57 (d, 1H), 7,43 (s, 1 H), 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, 1 H), 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).

35

Ejemplo Comparativo 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

5

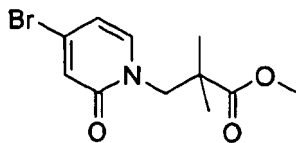


Se añadió solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,32 ml) se añadió a una mezcla de 4-bromo-1-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1H-piridin-2-ona (0,13 g) y (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona (0,15 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla resultante se rocó con argón durante 5 min, antes de añadir complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II) y diclorometano (26 mg). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar 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 secó (MgSO_4). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (metanol/agua/ NH_4OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. Rendimiento: 0,10 g (60 % del teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 533$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

15

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



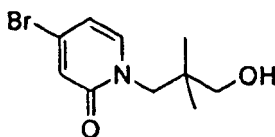
20

Se añadió éster metílico del ácido 3-bromo-2,2-dimetil-propiónico (0,75 g) se añadió a una mezcla de 4-bromo-1H-piridin-2-ona (0,55 g) and carbonato potásico (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 una 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 secó (MgSO_4). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo a 4:1) para proporcionar el compuesto del título; a partir de esta reacción también se obtuvo el éster metílico del ácido 3-(4-bromo-piridin-2-iloxi)-2,2-dimetil-propiónico (0,35 g). Rendimiento: 0,29 g (32 % del teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 288/300$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

30

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



35

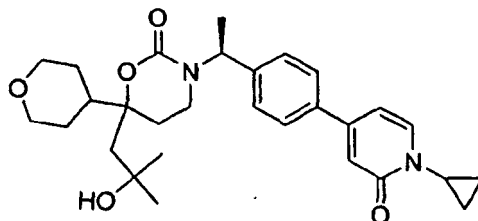
Se añadió borohidruro de litio (25 mg) a una solución del éster metílico del ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2,2-dimetil-propiónico (0,29 g) en tetrahidrofurano (3 ml) enfriado en un baño de hielo. A continuación se añadió metanol (45 μl) y la mezcla se agitó en el baño de refrigeración durante 1 h y a temperatura ambiente durante una 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 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 0,13 g (49 % del teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 260/262$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo Comparativo 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

5



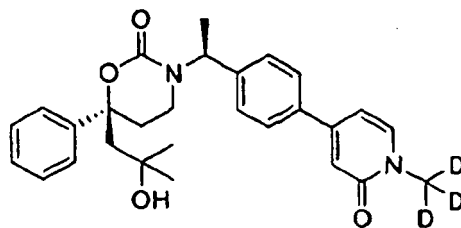
10 El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 23 con los siguientes cambios. En la Etapa 1 se usaron ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico y carbonil diimidazol en lugar de cloruro de 2-fluorobenzoilo y en la Etapa 9 se usó 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona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

Isómero 1. T_r del Método 2 por LC-MS = 0,95 min, m/z = 495.

15 Isómero 2. T_r del Método 2 por LC-MS = 0,93 min, m/z = 495.

Ejemplo Comparativo 92

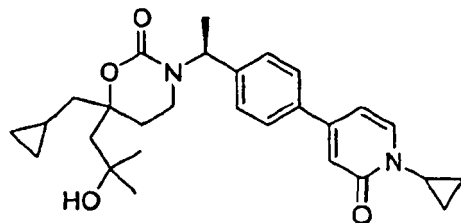
20 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-trideuterometil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



25 El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Método 2 del Ejemplo 48 con los siguientes 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 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. T_r del Método 1 por LC-MS = 1,30 min, m/z = 464.

Ejemplo Comparativo 93

30 3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1,3-oxazinan-2-ona



35 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 2 a 9 del Ejemplo 23. En la Etapa 2 se usaron 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida, preparada mediante acoplamiento mediado por CDI del ácido 2-ciclopropilacético y N,O-dimetilhidroxilamina. Los dos isómeros de la 3-((1S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(ciclopropilmetil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona preparada en la Etapa 5 se separaron por cromatografía en columna. Los dos isómeros se llevaron adelante separadamente a través de las Etapas 6-9, usando 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona en la Etapa 9, para proporcionar los dos isómeros del compuesto del título.

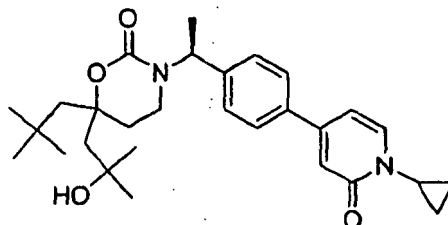
Isómero 1: T_r del Método 2 por LC-MS = 1,04 min, m/z = 465, 447.

45 Isómero 2: T_r del Método 2 por LC-MS = 1,06 min, m/z = 465, 447.

Ejemplo Comparativo 94

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

5



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 2 a 9 del Ejemplo 23. En la Etapa 2 se usaron N-metoxi-N,3,3-trimetilbutanamida, preparada por acoplamiento de ácido 3,3-dimetilbutanoico mediado por HATU y N,O-dimetilhidroxilamina. Los dos isómeros de la 3-((1S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-neopentil-1,3-oxazinan-2-ona preparada en la Etapa 5 se separaron por cromatografía en columna. Los dos isómeros se llevaron adelante separadamente a través de las Etapas 6-9, usando 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona en la Etapa 9, para proporcionar los dos isómeros del compuesto del título.

10

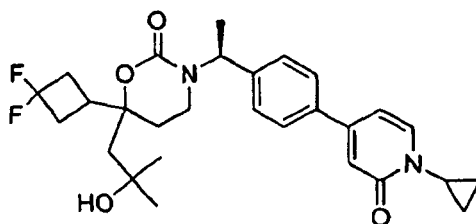
15 Isómero 1: T_r del Método 2 por LC-MS = 1,09 min, m/z = 503, 481, 423.

Isómero 2: T_r del Método 2 por LC-MS = 1,16 min, m/z = 481.

Ejemplo Comparativo 95

20

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



25

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 2 a 9 del Ejemplo 23. En la Etapa 2 se usaron 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida, preparada por acoplamiento de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico mediado por CDI y N,O-dimetilhidroxilamina. Los dos isómeros de la 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3,3-difluorociclobutil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona preparada en la Etapa 5 se separaron por cromatografía en columna. Los dos isómeros se llevaron adelante separadamente a través de las Etapas 6-9, usando 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona en la Etapa 9, para proporcionar los dos isómeros del compuesto del título.

30

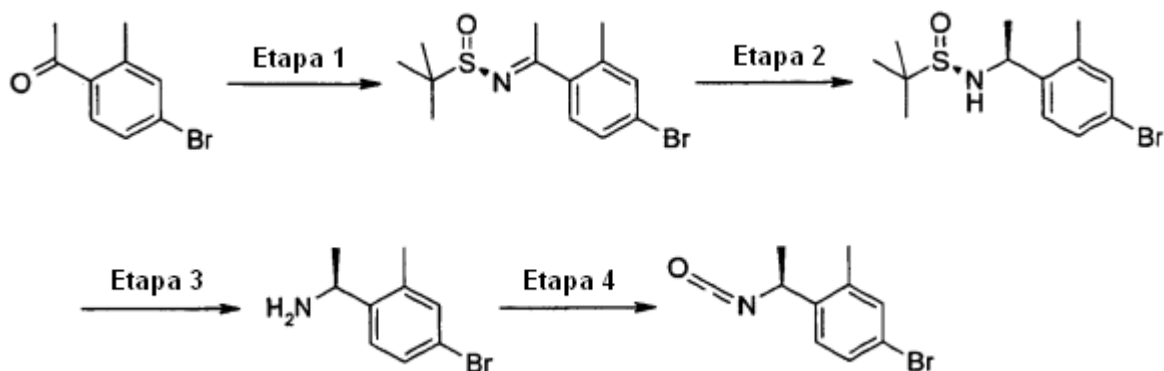
35 Isómero 1: T_r del Método 1 por LC-MS = 1,08 min, m/z = 501.

Isómero 2: T_r del Método 1 por LC-MS = 1,07 min, m/z = 501.

Ejemplos 96-98

Compuesto Intermedio 1

5 (S)-4-Bromo-1-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno



10 *Etapa 1:* [1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etilideno]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico

Se añadió etóxido de titanio (IV) (10,7 ml) a una solución de 1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etanona (4,41 g) y (*R*)-2-metil-2-propanosulfínida (2,76 g) en tetrahidrofurano (45 ml). La solución resultante se calentó a 65 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 h. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió otra porción de etóxido de titanio (IV) (5,4 ml) y (*R*)-2-metil-2-propano-sulfínida (1,25 g). Después de agitar la solución a 65 °C durante otras 12 h, la solución se enfrió a temperatura ambiente se vertió en salmuera. La mezcla resultante se filtró sobre Celite y la fase orgánica del filtrado se separó. La fase acuosa del filtrado se extrajo con acetato de etilo y los extractos se combinaron con la fase orgánica separada. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo a 9:1→1:1) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 6,24 g (95 % del teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 316/318 (Br) [M+H]⁺.

25 *Etapa 2:* [(*S*)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-Metil-propano-2-sulfínico

Se añadió tri-sec-butilborohidruro de litio (1 mol/l en tetrahidrofurano, 59,2 ml) a una solución de [1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etilideno]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico (6,24 g) en tetrahidrofurano (50 ml) enfriado en un baño de hielo. La solución se agitó durante 2 h mientras que se calentaba a temperatura ambiente en el baño de refrigeración. Después, la solución se enfrió de nuevo en un baño de hielo antes de la adición lenta de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera. Después de secar (MgSO₄) y evaporar el disolvente, se obtuvo el compuesto del título que se sometió directamente a la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 8,85 g (aprox. puro en un 75 %); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 318/320 (Br) [M+H]⁺.

35 *Etapa 3:* (*S*)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etilamina

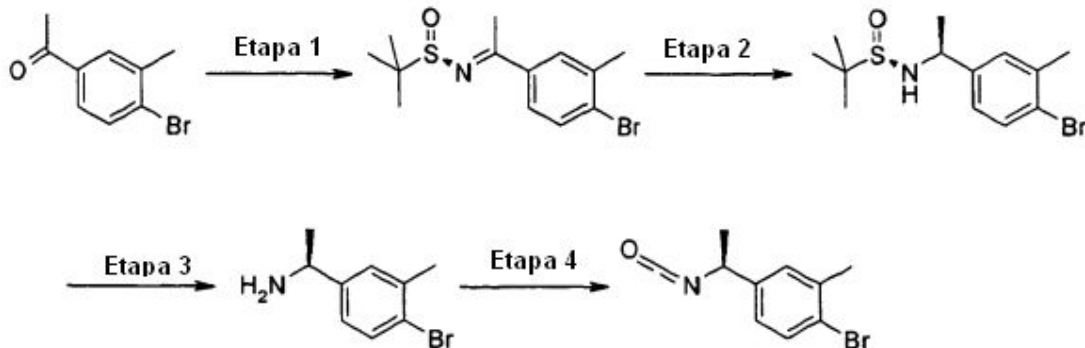
Se añadió ácido clorhídrico (4 mol/l en 1,4-dioxano, 46 ml) a una solución de [(*S*)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico (en bruto de la Etapa 2, 8,85 g, aproximadamente puro en un 75 %) en acetato de etilo (80 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró. El residuo se recogió en agua y la mezcla resultante se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se basificó usando una solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 4,04 g (905 del teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 214/216 (Br) [M+H]⁺.

45 *Etapa 4:* (*S*)-4-Bromo-1-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno

Se añadió trifosgeno (2,24 g) de una vez a una mezcla de NaHCO₃ agitada vigorosamente (3,65 g) en agua (80 ml) y (*S*)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etilamina (4,04 g) en diclorometano (80 ml) enfriado en un baño de hielo. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min. Después, la fase orgánica se separó y se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó para proporcionar el isocianato en forma de un aceite que se sometió directamente a la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 4,50 g (99 % del teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 240/242 (Br) [M-H]⁺.

Compuesto Intermedio 2

(S)-1-Bromo-4-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno



5

Etapa 1: [1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-etilideno]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico

10 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etanona y (*R*)-2-metil-2-propanosulfinaida siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Compuesto Intermedio 1. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 316/318 (Br) [M+H]⁺.

Etapa 2: [(*S*)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico

15 El compuesto del título se preparó a partir de [1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etilideno]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Compuesto Intermedio 1. LC-MS (Método 5): t_r = 4,04 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 318/320 (Br) [M+H]⁺.

Etapa 3: (*S*)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-etilamina

20

El compuesto del título se preparó a partir de [(*S*)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Compuesto Intermedio 1. LC-MS (Método 4): t_r = 3,56 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 214/216 (Br) [M+H]⁺.

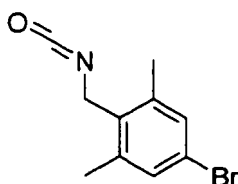
25 *Etapa 4:* (*S*)-1-Bromo-4-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etilamina y trifosgeno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Compuesto Intermedio 1. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 272/274 (Br) [M+H+Me-OH]⁺.

30

Compuesto Intermedio 3

5-Bromo-2-isocianatometil-1,3-dimetil-benceno



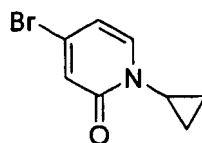
35

El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2,6-dimetil-bencilamina y trifosgeno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Compuesto Intermedio 1. Espectro de masas (EI): m/z = 239/241 (Br) [M]⁺.

40

Compuesto Intermedio 4

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



5

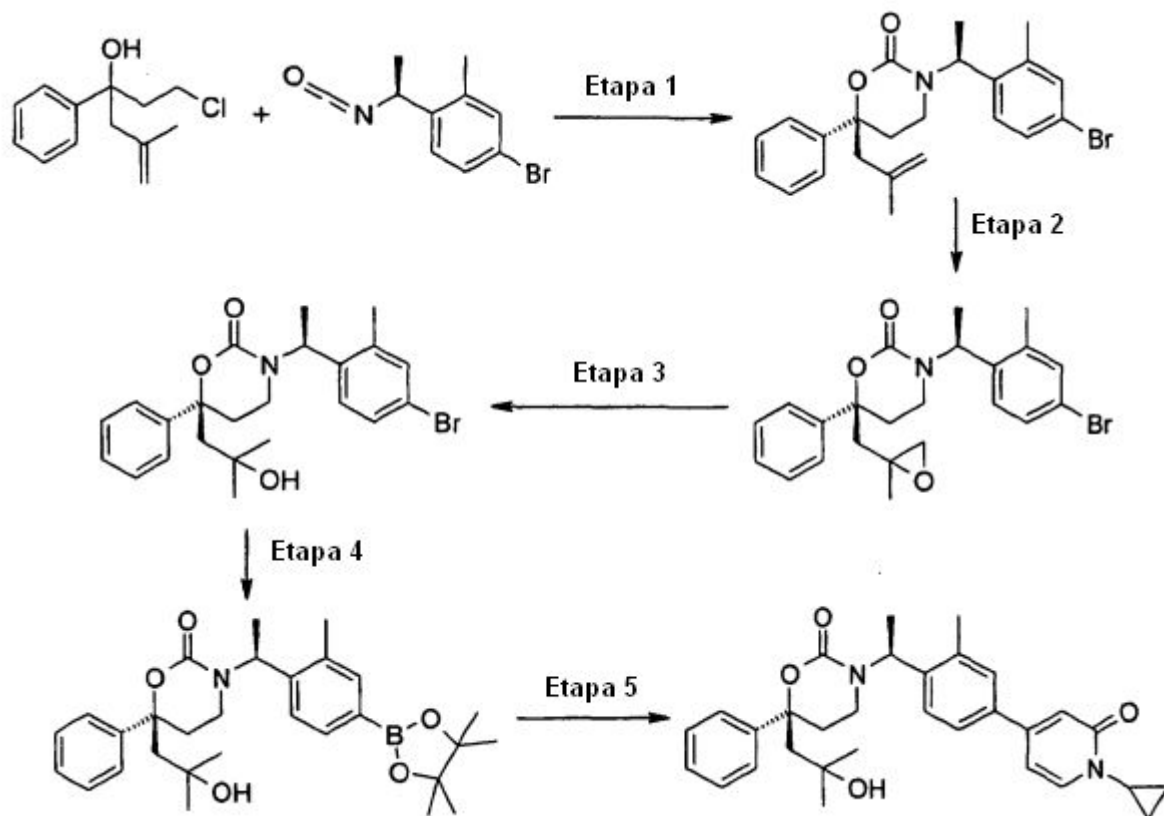
Un matraz cargado con una barra de agitación, 4-bromo-1H-piridin-2-ona (1,80 g), ácido ciclopropilborónico (2,00 g), $\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2$ (2,00 g), 2,2'-bipiridina (1,70 g), Na_2CO_3 (2,47 g), y 1,2-dicloroetano (75 ml) se calentó a 70 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura en air durante una noche. A continuación, se añadieron porciones adicionales de ácido ciclopropilborónico (0,50 g) y Na_2CO_3 (0,55 g) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante otras 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una 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 a 50:50→35:65) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite que cristalizó después de un periodo de reposo. Rendimiento: 0,82 g (37 % del teórico); Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 214/216$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 96

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

20



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

25

Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (1 mol/l en tetrahidrofurano, 18,7 ml) (alta velocidad que la temperatura de la solución se mantiene por debajo de 25 °C) a una solución de 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol (3,82 g) y (S)-4-bromo-1-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno (4,49 g) en tetrahidrofurano (140 ml) enfriado en un baño de hielo. La solución se agitó en el baño de refrigeración durante 30 min y a temperatura ambiente durante otros 60 min. A continuación, ácido acético (1,9 ml) en agua (40 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en terc-butil metil éter. La solución resultante se lavó con agua, se secó (MgSO_4), y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice

30

(ciclohexano/acetato de etilo a 90:10→40:60) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Además, el compuesto del título, un diastereómero del mismo, 3-[(S)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etil]-6-(S)-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona, se aisló en forma de un aceite {1,55 g, Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 428/430 (Br) [M+H]⁺}. Rendimiento: 1,34 g (18 % del teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 428/430 (Br) [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,81-1,90 (m, 1 H), 1,98-2,08 (m, 1 H), 2,43-aproximadamente 2,51 (m, 3H), 2,86-2,94 (m, 1 H), 4,58 (m, 1H casi sin resolver), 4,77 (m, 1H casi sin resolver), 5,30 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 6H). La asignación de los centros estereogénicos del compuesto del título se basa en la comparación de los datos de RMN ¹H data con los datos del análogo conocido de 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-(*R*)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona.

Etapas 2: 3-[(S)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etil]-(*S*)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

3-[(S)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etil]-(*R*)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (1,34 g) disuelta en diclorometano (15 ml) se añadió a una solución de ácido 3-cloroperoxisulfónico (77 %, 0,81 g) en dicloroetano (15 ml) enfriado a 5 °C. El baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (10 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ combinada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para formar el compuesto del título. Rendimiento: 1,55 g (aprox. puro en un 85-90 %); LC-MS (Método 4): t_r = 4,28 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 444/446 (Br) [M+H]⁺.

Etapas 3: 3-[(S)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etil]-(*S*)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

Se añadió trietilborohidruro de litio (1 mol/l en tetrahidrofurano, 4,2 ml) a una solución enfriada con hielo de 3-[(S)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etil]-(*S*)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (1,55 g, aprox. puro en un 85-90 %) en tetrahidrofurano (15 ml) a tal velocidad que la temperatura de la solución permaneció por debajo de 10 °C. La solución resultante se agitó en el baño de refrigeración durante una hora más y a temperatura ambiente durante otras 2 h. A continuación, la solución se enfrió en un baño de hielo y la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua (7 ml). Después de la adición de ácido clorhídrico acuoso y acetato de etilo (80 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 1,48 g (95 % del teórico); LC-MS (Método 4): t_r = 4,00 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 446/448 (Br) [M+H]⁺.

Etapas 4: (S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-[(S)-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil]-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

Un matraz cargado con una barra de agitación, acetato potásico (1,14 g), bis(pinacolato)diboro (1,10 g), 3-[(S)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etil]-(*S*)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (1,48 g), y dimetil sulfóxido (20 ml) se roció con argón durante 10 min. A continuación, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) y diclorometano (0,27 g) y la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó a esta temperatura durante 2,5 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla resultante se filtró sobre Celite. La fase acuosa del filtrado se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos y la fase orgánica del filtrado se combinaron y se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo a 1:1→1:4) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 1,23 g (75 % del teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺.

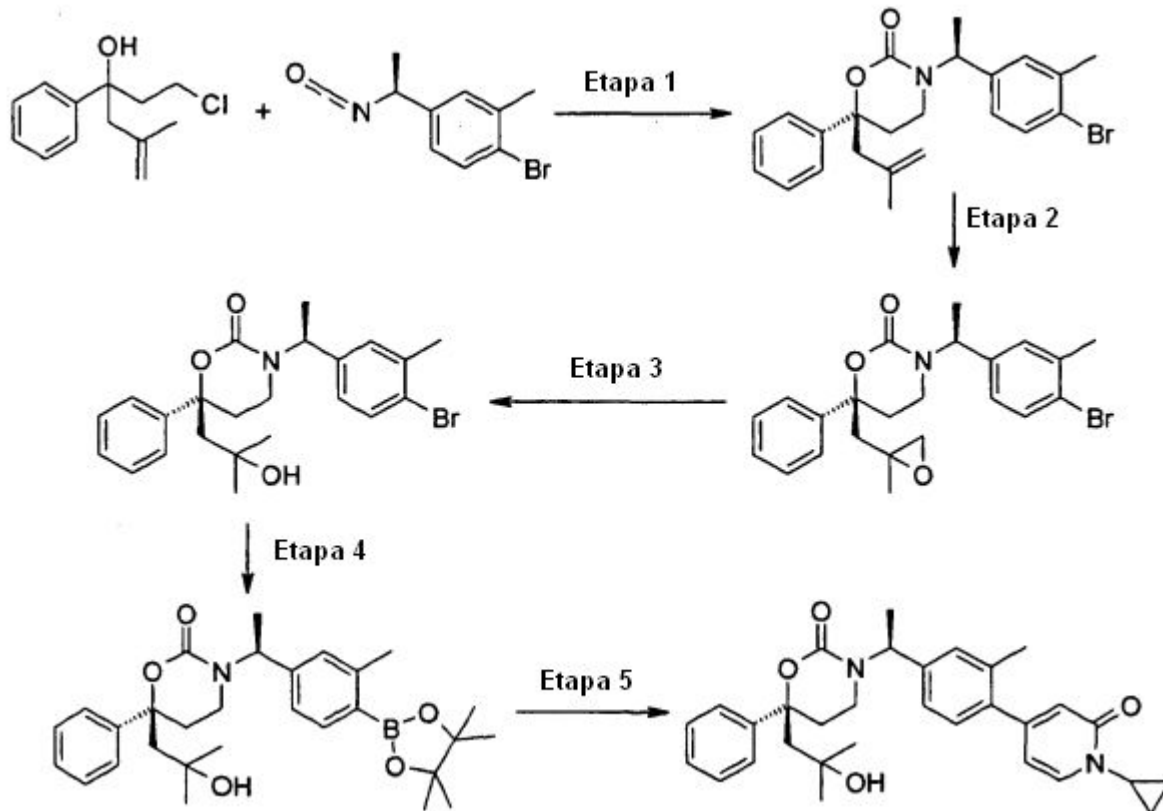
Etapas 5: 3-[(S)-1-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-2-metil-fenil]-etil]-(*S*)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (0,41 ml) a una mezcla de 4-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona (0,11 g) y (S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-[(S)-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil]-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (0,20 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla resultante se roció con argón durante 10 min antes de la adición de complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) y diclorometano (33 mg). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, agua se añadió y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (metanol/agua/NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,13 g (64 % del teórico); LC-MS (Método 5): t_r = 3,43 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

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

5



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

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol y (S)-1-bromo-4-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 96. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 428/430 (Br) [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) superpuesto sobre 2,07-2,18 (m, 2H), 2,42-2,47 (m, 1 H), 2,53 (s ancho, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 4,60 (m, 1H casi sin resolver), 4,77 (m, 1H casi sin resolver), 5,33 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,76 (d, 1H casi sin resolver), 7,26-7,33 (m, 4H), 7,34-7,40 (m, 2H). La asignación de los centros estereogénicos del compuesto del título se basa la comparación de los datos de RMN ¹H con los datos del análogo conocido de 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]- (R)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona.

20 *Etapa 2:* 3-[(S)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-etil]- (S)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etil]- (R)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 4): t_r = 4,03 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 444/446 (Br) [M+H]⁺.

25 *Etapa 3:* 3-[(S)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-etil]- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etil]- (S)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 4): t_r = 4,03 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 446/448 (Br) [M+H]⁺.

30

Etapa 4: (S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-[(S)-1-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil]-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

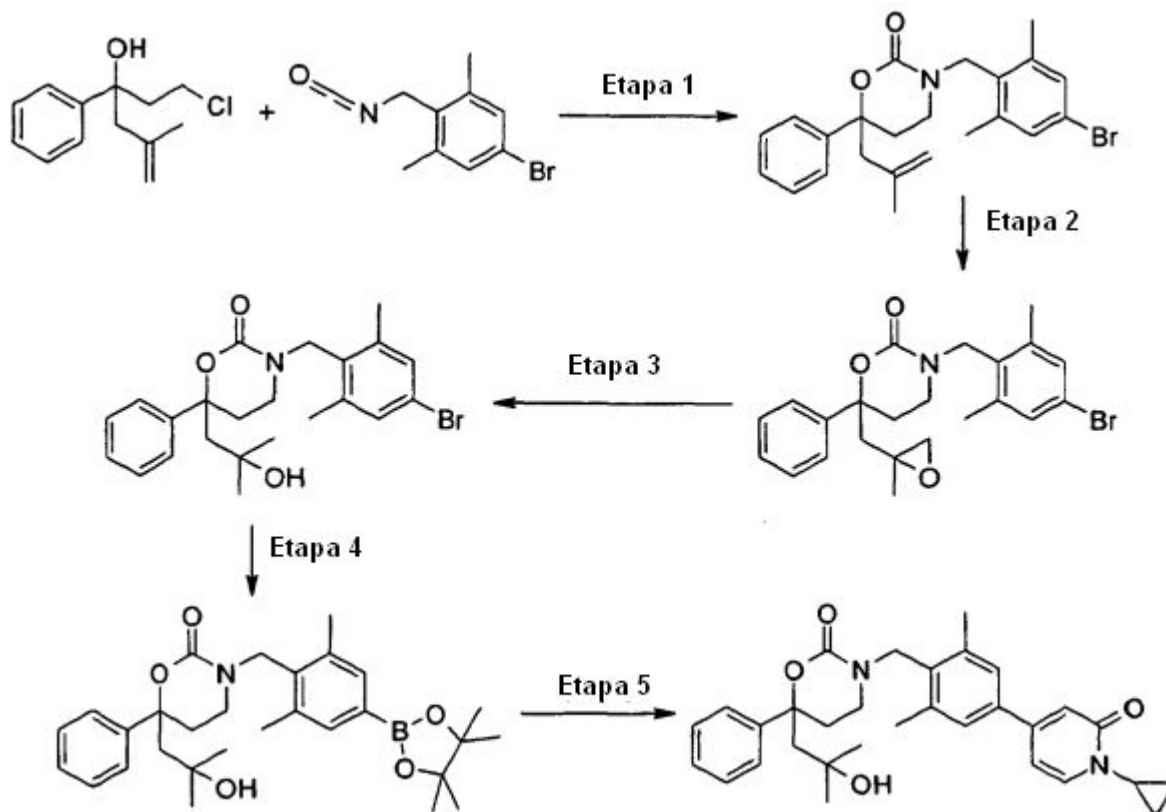
- 35 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etil]- (S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 96. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺.

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

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-[3-metil-4-(4,4, 5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 5): $t_r = 3,42$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 501$ [M+H]⁺.

Ejemplo 98

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



Etapa 1: 3-(4-Bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol and 5-bromo-2-isocianato-metil-1,3-dimetil-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 5): $t_r = 4,95$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 428/430$ (Br) [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-(4-Bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 4): $t_r = 4,05$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 444/446$ (Br) [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-(4-Bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 4): $t_r = 4,05$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 446/448$ (Br) [M+H]⁺.

Etapa 4: 3-[2,6-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-

[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 96. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 494 [M⁺H].

5 *Etapa 5:* 3-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 5): t_r = 3,53 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501 [M⁺H]⁺.

Ejemplo de Ensayo biológico 1

15 La inhibición de una preparación microsomal de 11β-HSD1 por compuestos de la invención se midió básicamente tal como se ha descrito anteriormente (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-Hidroxisteroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384). Todas las reacciones se realizaron a t.a. en placas de 96 pocillos de PET flexible y transparente de Microbeta (PerkinElmer). El ensayo comienza dispensando 49 μl de solución de sustrato (HEPES 50 mM, pH 7,4, KCl 100 mM, NaCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, NADPH 2 mM y [3H]cortisona 160 nM (1 Ci/mmol)) y mezclando en 1 μl de los compuestos de Ensayo en DMSO diluido previamente en incrementos semilogarítmicos (8 puntos) comenzando a 0,1 mM. Después de la incubación previa durante 10 minutos, se añadieron 50 μl de solución enzimática que contenía microsomas aislados a partir de células CHO que sobreexpresaban 11β-HSD1 human (10-20 μg/ml de proteína total), y las placas se incubaron durante 90 minutos a ta. La reacción se detuvo mediante la adición de 50 μl de la suspensión de perlas de SPA que contenía ácido 18β-glicirretínico 10 μM, 5 mg/ml de perlas de YSi SPA revestidas 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 t.a., y la señal de SPA correspondiente a [3H]cortisol se midió en un lector de placas de Microbeta.

Ejemplo de Ensayo biológico 2

30 La inhibición de 11β-HSD1 por compuestos de la presente invención se midió en células enteras tal como sigue a continuación. Se obtuvieron células para el ensayo a partir de dos fuentes: adipocitos omentales humanos totalmente diferenciados de Zen-Bio, Inc.; y pre-adipocitos omentales humanos de Lonza Group Ltd. Los adipocitos omentales diferenciados previamente de Zen-Bio Inc. se adquirieron en placas de 96 pocillos y se usaron en el ensayo al menos dos semanas después de la diferenciación a partir de los preadipocitos precursores. La diferenciación inducida por Zen-Bio de pre-adipocitos complementando el medio con hormonas adipogénicas y lipogénicas (insulina humana, dexametasona, isobutilmetilxantina y agonista de PPAR-gamma). Las células se mantuvieron en medio total de adipocitos (DMEM/F-12 de Ham (1:1, v/v), HEPES pH 7,4, suero bovino fetal, penicilina, estreptomycin y Anfotericina B, suministrados por Zen-Bio, Inc.) a 37 °C, CO₂ al 5%.

40 Los pre-adipocitos se adquirieron en Lonza Group Ltd. y se colocaron en cultivo en Medio 2 de Crecimiento de Preadipocitos complementado con suero bovino fetal, penicilina, y estreptomycin (suministrada por Lonza) a 37 °C, CO₂ al 5 %. Los pre-adipocitos se diferenciarán mediante la adición de insulina, dexametasona, indometacina e isobutilmetilxantina (proporcionada por Lonza) al Medio 2 de Crecimiento de Preadipocitos. Las células expusieron a los factores de diferenciación durante 7 días, momento en el cual las células se diferenciaban y estaban listas para el ensayo. Un día antes de ejecutar el ensayo, los adipocitos omentales diferenciados se transfirieron en medios sin suero ni rojo fenol durante la incubación durante una noche. El ensayo se realizó en un volumen total de 200 μl. Las células incubaron previamente con medio sin suero, sin rojo fenol que contenía un 0,1 % (v/v) de DMSO y diversas concentraciones de los compuestos de Ensayo al menos 1 h antes de añadir [3H] cortisona en etanol (50 Ci/mmol, ARC, Inc.) para conseguir una concentración final de cortisona de 100 nM. Las células se incubaron durante 3-4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. 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 controló mediante el análisis de 25 μl de cada sobrenadante en un ensayo de proximidad por 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).

55 Muchos compuestos de la invención mostraron actividad significativa en este ensayo.

TABLA DE RESULTADOS DEL ENSAYO BIOLÓGICO

Compuesto	Ejemplo de Ensayo Biológico 1	
	Intervalo de CI ₅₀ ^a	% de Inhibición media 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
Isómero 1 del Ejemplo 17	++	54,0
Isómero 2 del Ejemplo 17	#	14,8
Isómero 1 del Ejemplo 18	#	23,7
Isómero 2 del Ejemplo 18	++	42,6
Ejemplo 19	++	36,5
Ejemplo 20	++	90,9
Isómero 1 del Ejemplo 21	++	103,5
Isómero 2 del Ejemplo 21	++	88,8
Isómero 1 del Ejemplo 22	++	82,5
Isómero 2 del Ejemplo 22	++	88,7
Ejemplo 23	++	88,2
Ejemplo 24	++	87,9
Ejemplo 25	++	93,9
Ejemplo 26	++	94,7
Ejemplo 27	++	92,0
Isómero 1 del Ejemplo 28	++	86,9
Isómero 2 del Ejemplo 28	#	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

ES 2 432 150 T3

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
Isómero 1 del Ejemplo 84	#	16,2
Isómero 2 del Ejemplo 84	#	8,0
Ejemplo 85	++	68,4
Ejemplo 86	++	87,7
Ejemplo 87	++	107,5

Ejemplo 88	++	92,4
Ejemplo 89	++	92,6
Isómero 1 del Ejemplo 91	#	22,5
Isómero 2 del Ejemplo 91	#	13,8
Ejemplo 92	++	93,7
Isómero 1 del Ejemplo 93	++	86,4
Isómero 2 del Ejemplo 93	#	18,7
Isómero 1 del Ejemplo 94	#	41,9
Isómero 2 del Ejemplo 94	#	8,2
Isómero 1 del Ejemplo 95	#	12,8
Isómero 2 del Ejemplo 95	#	8,0

^a ++ se refiere a $CI_{50} = < 100$ nM, + se refiere a $CI_{50} = 100 - 1000$ nM, # se refiere a $CI_{50} > 100$ nM, - se refiere a $CI_{50} > 1000$ nM.

Ejemplo de Ensayo Biológico 3

5 La inhibición in vitro de 11 β -HSD1 por compuestos de Ensayo 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 del hígado humano. En resumen, se incubaron compuestos durante 1 hora a 37 °C en tampón Tris (tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 6,0) que contenían NADPH (200 μ M) y cortisona (80 nM). El cortisol generado en la reacción se detectó a continuación con un inmunoensayo competitivo, que implicaba dos conjugados de HTRF: cortisol unido a XL665 y anticuerpo anti-cortisol marcado con criptato de Europio. El período de incubación para la reacción de detección fue normalmente de 2 horas. La cantidad de cortisol se determinó mediante lectura de la fluorescencia resuelta en el tiempo de los pocillos (Ex 320/75 nm; Em 615/8,5 nm y 665/7,5 nm). La relación de las dos señales de emisión se calculó a continuación ($Em\ 665 * 10000/Em\ 615$). Cada ensayo contenía incubaciones con controles de vehículo en lugar de compuesto como controles para la generación de cortisol no inhibido (CTL al 100 %; 'valores elevados') e incubaciones con carbenoxolona como controles para enzima totalmente inhibida y fondo de cortisol (CTL al 0 %; 'valores bajos'). Cada ensayo también contenía una curva de calibración con cortisol para transformar los datos de fluorescencia en concentraciones de cortisol. El porcentaje de inicio de cada compuesto se determinó con respecto a la señal de la carbenoxolona.

20 En la siguiente tabla se muestran las actividades inhibitorias de 11 β -HSD 1, determinadas tal como se ha descrito anteriormente, en la que un 100 % indica sin inhibición y un valor de cero o inferior a cero indica inhibición completa.

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA EL ENSAYO BIOLÓGICO 3

Ejemplo	% de Inhibición media a 100 nM
75	-14
76	17
77	59
78	58
79	15
80	37
81	11
82	-12
83	54
90	4
96	21
97	47
98	67

Ejemplo de Ensayo Biológico 4

La inhibición de una preparación microsomal de 11 β -HSD1 en presencia de plasma humano al 50 % por compuestos de la invención se midió tal como sigue a continuación. Microsomas de células CHO que sobreexpresaban 11 β -HSD1 humano se diluyeron en tampón de reacción que consiste en HEPES 25 mM, pH 7,4, KCl 50 mM, NaCl 2,5 mM, MgCl₂ 1 mM, y plasma humano al 50 % (v/v) (BioChemed). El ensayo comenzó dispensando 49 μ l de solución de microsomas en placas de polipropileno 96 pocillos y añadiendo 1 μ l de los compuestos de Ensayo en DMSO, diluidos previamente en incrementos semilogarítmicos (8 puntos) comenzando a 1,0 mM. La reacción comenzó con la adición de 50 μ l de solución de sustrato que consiste en tampón de reacción con NADPH 2 mM y [³-H]cortisona 160 nM (1 Ci/mmol). Las placas se incubaron durante 120 minutos a t.a., y la reacción se interrumpió con la adición de 100 μ l de acetonitrilo con cortisona 20 mM y cortisol 20 mM. Después de la incubación durante diez minutos a t.a., se filtraron 100 μ l de cada pocillo 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 una elución isocrática de acetonitrilo al 25 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,01 %, y la radiactividad se cuantificó con un β -RAM en línea (IN/US Systems, Inc.).

Ejemplo de Ensayo Biológico 5

(Fracción Sin Unir en Plasma Humano)

La unión a proteínas plasmáticas de los compuestos se determinó con Diálisis de Equilibrio de adiciones de plasma frente a tampón de dextrano sin compuesto usando una membrana de diálisis con un punto de corte de masa de 5000 Da. Las concentraciones del compuesto en plasma y tampón después de la incubación se midieron usando espectrometría de HPLC/Masas.

Ejemplo de Ensayo Biológico 6

(Inhibición de CYP3A4)

El ensayo se basó en un método publicado en Moody y col. (Xenobiotica 1999). La inhibición de la N-desmetilación de [N-metil-¹⁴C]-Eritromicina catalizada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 por el compuesto de Ensayo se sometió a ensayo a 37 °C con citocromo P450 3A4 recombinante humano. Todos los ensayos se realizaron 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 mM) y el compuesto de Ensayo a cuatro concentraciones diferentes por duplicado (por ejemplo, la concentración más elevada de 10-50 μ M con diluciones posteriores en serie a 1:5) o a una concentración de 10 μ M por triplicado. Después de un breve período de preincubación, se iniciaron reacciones con el cofactor (NADPH, 1mM) y se detuvieron mediante la adición de 50 μ l de ácido tricloroacético acuoso (10 %; p/v). Una alícuota del incubado se transfirió a placas para extracción en fase sólida (SPE) de 96 pocillos y se extrajo sobre el cartucho. El [¹⁴C]-formaldehído/ácido fórmico resultante no se retuvo en el cartucho y por lo tanto se separó a partir del sustrato sin metabolizar lavando las placas de SPE con agua. Una alícuota de los eluidos se transfirió en placas de pocillos adecuadas para el recuento de centelleo líquido. La velocidad de formación de [¹⁴C]-formaldehído/ácido fórmico en estas incubaciones se comparó con una actividad de control que no contenía compuesto de Ensayo. Si el compuesto se sometiera a ensayo en cuatro concentraciones, se calculaban los valores experimentales de CI₅₀.

Ejemplo de Ensayo Biológico 7

(Inhibición de CYP2C9)

Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo de Ensayo Biológico 6, la inhibición de la O-desmetilación de [O-metil-¹⁴C]-Naproxeno catalizada por la isoenzima 2C9 del citocromo P450 mediante el compuesto de Ensayo se sometió a ensayo a 37 °C con citocromo P450 2C9 recombinante humano. La CI₅₀ experimental se calculó basado en el % de control a cuatro concentraciones diferentes.

Ejemplo de Ensayo Biológico 8

(Inhibición de CYP2C 19)

Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo de Ensayo Biológico 6, la inhibición de la N-desmetilación de [N-metil-¹⁴C]-Diazepam catalizada por la isoenzima 2C19 del citocromo P450 mediante el compuesto de Ensayo se sometió a ensayo a 37 °C con citocromo P450 2C19 recombinante humano. La CI₅₀ experimental se calculó basado en el % de control a cuatro concentraciones diferentes.

Ejemplo de Ensayo Biológico 9

(Inhibición de CYP2C9)

- 5 La inhibición de CYP2C9 recombinante por compuestos de la invención se midió usando a kit comercial de Invitrogen (Nº de cat 2859). Microsomas suministrados aislados de células de insecto infectados con un baculovirus diseñado por ingeniería genética para expresar CYP2C9 humano se diluyeron a 10 mM en tampón de reacción (tampón de fosfato potásico 100 mM, pH 8,0) con sistema de generación de NADPH (glucosa-6-fosfato 3,33 mM and 0,4 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). 89 µl de esta dilución se dispensaron a cada pocillo de unas placas
- 10 de poliestireno, negra, de 96 pocillos y se mezcló con 1 µl de compuesto de Ensayo diluido previamente en DMSO en incrementos semilogarítmicos comenzando a 3 mM. el ensayo se inició mediante la adición de 10 µl de sustrato fluorogénico de n-octiloximetilresorufina (OOMR, 20 µM.) con NADP (100 µM) diluido en tampón de reacción. La placa se colocó inmediatamente en un lector de placas Fusion de Perkin Elmer. El avance de la reacción se controló midiendo la fluorescencia cada dos minutos durante un período total de veinte minutos (filtro de excitación a 530 nM
- 15 /filtro de emisión a 605 nM).

TABLA DE TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS 1, 4 Y 5

EJEMPLO	CI ₅₀ del Ejemplo de Ensayo Biológico 1 (nM)	CI ₅₀ del Ejemplo de Ensayo Biológico 4 ^a (nM)	Desplazamiento ^b	Ejemplo de Ensayo Biológico 5 (%)
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	ne		
8	18,33	ne		
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	ne	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	ne		
17 Isómero 2	> 100,00	ne		
18 Isómero 1	> 100,00	ne		
18 Isómero 2	97,49	ne		
19	95,38	ne		
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	

ES 2 432 150 T3

26	1,49	8,05	5,39	
27	3,49	8,41	2,41	
28 Isómero 1	> 100,00	ne		
28 Isómero 2	8,89	ne		
29	1,39	2,76	1,99	
30	1,44	3,42	2,37	13,9
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	ne		
36	2,03	13,62	6,72	
37	1,67	6,44	3,85	14,6
38	5,18	ne		
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	

ES 2 432 150 T3

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	ne		
84 Isómero 2	> 100	ne		
85	42,9	ne		
86	12,1	24,5	2,0	
87	1,4	3,2	2,2	
88	1,2	2,9	2,5	
89	2,8	4,6	1,7	
91 Isómero 1	> 100	ne		
91 Isómero 2	> 100	ne		
92	1,8	6,2	3,4	
93 Isómero 1	6,1	16,3	2,7	
93 Isómero 2	> 100			
94 Isómero 1	> 100			
94 Isómero 2	> 100			
95 Isómero 1	> 100			
95 Isómero 2	> 100			

^a ne se refiere a no sometido a ensayo; ^b Desplazamiento es la CI_{50} determinada en el Ejemplo de Ensayo Biológico 4 dividido por la CI_{50} determinada el Ejemplo de Ensayo Biológico 1.

TABLA DE TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS 6-9

Ejemplo	Ejemplo de Ensayo Biológico 6 CYP3A4, CI_{50} [μ M]	Ejemplo de Ensayo Biológico 7 CYP2C9, CI_{50} [μ m]	Ejemplo de Ensayo Biológico 8 CYP2C19, CI_{50} [μ M]	Ejemplo de Ensayo Biológico 9 CYP2C9 CI_{50} [μ M]
1				
2				
3	44	38	> 50	
4	21	17	22	
5	29	37	22	
6				
7				
8				
9				
10				30,0

ES 2 432 150 T3

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
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				

ES 2 432 150 T3

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	> 50	28	> 50
89			
91 Isómero 1			
91 Isómero 2			
92			
93 Isómero 1			28,5
93 Isómero 2			
94 Isómero 1			
94 Isómero 2			
95 Isómero 1			
95 Isómero 2			

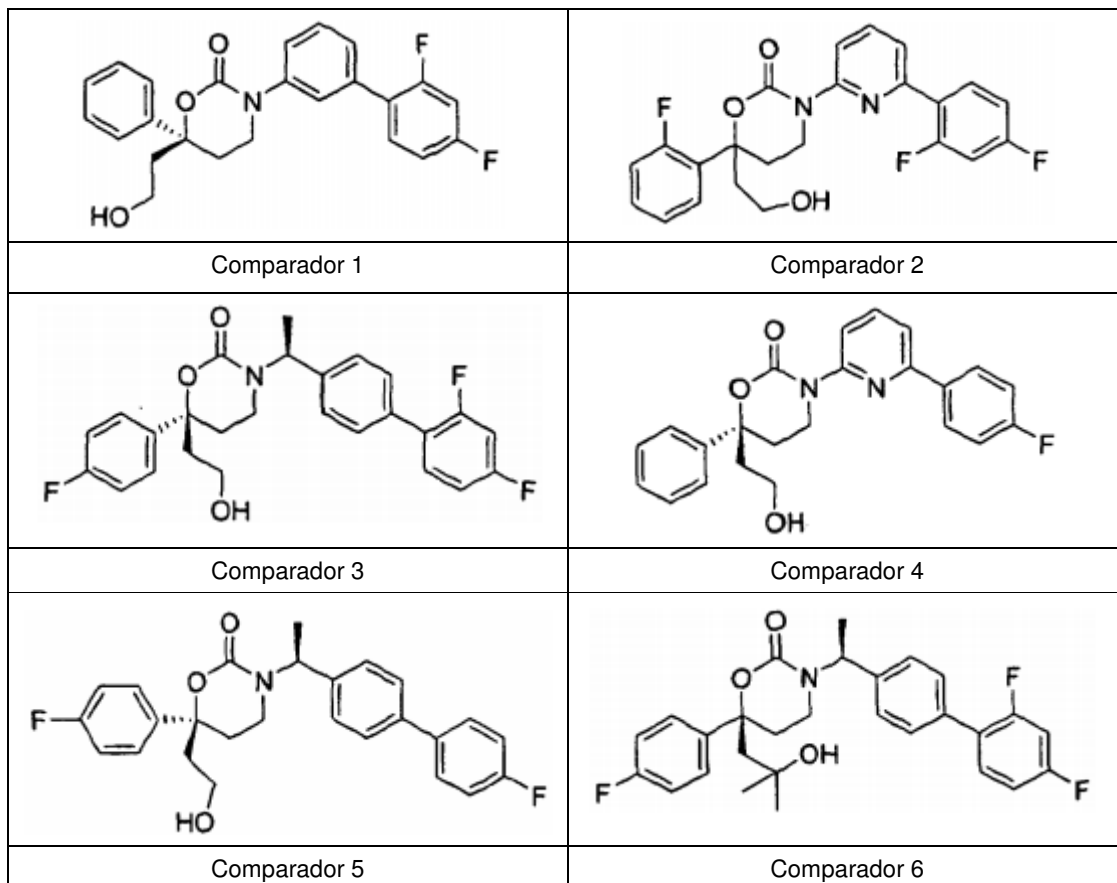
TABLA DE TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA COMPUESTOS DE COMPARACIÓN EN LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS 1, 4 Y 5

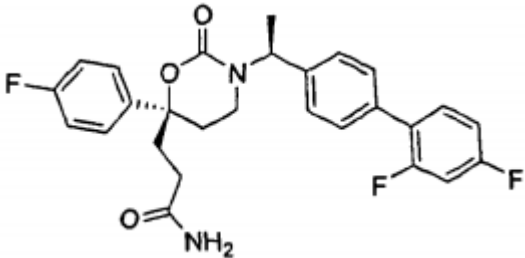
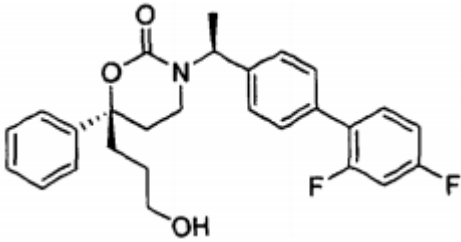
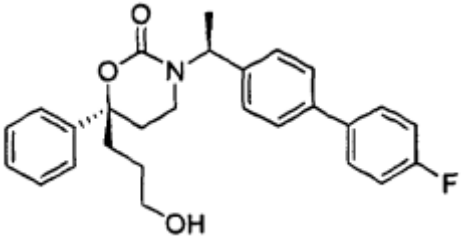
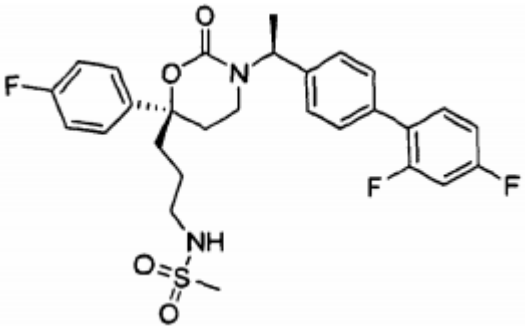
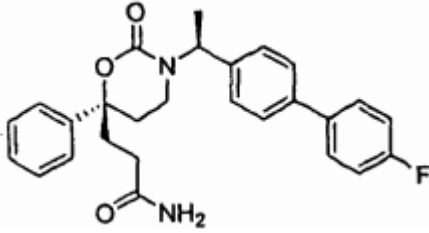
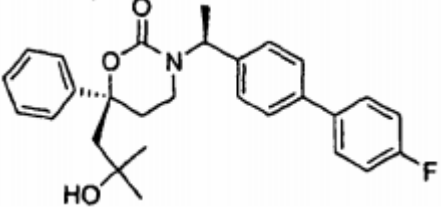
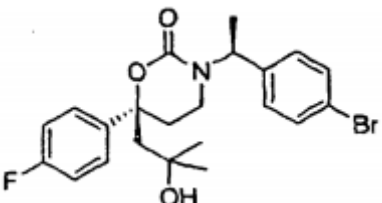
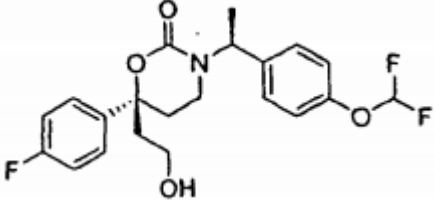
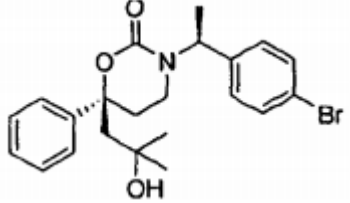
Compuesto de Comparación	CI ₅₀ (nM) del Ejemplo de Ensayo Biológico 1	CI ₅₀ (nM) del Ejemplo de Ensayo Biológico 4 ^a	Desplazamiento ^b	Ejemplo de Ensayo Biológico 5 (%)
1	0,77	11,97	15,51	
2	1,80	14,16	7,88	
3	0,75	17,74	23,63	0,3
4	1,44	15,24	10,57	
5	0,51	18,50	36,10	
6	1,48	37,58	25,39	
7	0,99	41,90	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 ne se refiere a no sometido a ensayo; ^b Desplazamiento es la CI₅₀ determinada en el Ejemplo de Ensayo Biológico 4 dividido por la CI₅₀ determinada en el Ejemplo de Ensayo Biológico 1.

TABLA DE TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS PARA COMPUESTOS DE COMPARACIÓN EN LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS 6-9

Compuesto de Comparación	CYP3A4 del Ejemplo de Ensayo Biológico 6, Cl_{50} [μ M]	CYP2C9 del Ejemplo de Ensayo Biológico 7, Cl_{50} [μ M]	del Ejemplo de Ensayo Biológico 8, Cl_{50} [μ M]	CYP2C9 del Ejemplo de Ensayo Biológico 9 Cl_{50} [μ M]
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



	
Comparador 7	Comparador 8
	
Comparador 9	Comparador 10
	
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 lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar 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 la insulina, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, aterosclerosis, lipodistrofia, osteoporosis, glaucoma, síndrome de Cushing, Enfermedad de Addison, obesidad por grasa visceral asociada con terapia con glucocorticoides, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo (que incluye deterioro cognitivo relacionado con la edad), síndrome de ovarios poliquísticos, infertilidad y hiperandrogenismo. Los

compuestos de la invención se pueden usar como agentes terapéuticos para el pseudo Síndrome de Cushing asociado con enfermedad hepática alcohólica. Además, los compuestos modulan la función de los linfocitos B y T del sistema inmune y por lo tanto se pueden usar para tratar enfermedades tales como tuberculosis, lepra y psoriasis. Además se pueden usar para promover la curación de heridas, particularmente en pacientes diabéticos.

5 Enfermedades o trastornos adicionales que están relacionados con la actividad de 11 β -HSD1 incluyen los seleccionados entre el grupo que consiste en trastornos lipídicos, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, diabetes, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, síndrome de Cushing, hiperinsulinemia, enfermedades víricas, y Síndrome X. una enfermedad adicional relacionada con la actividad de 11 β -HSD1 es el pseudo Síndrome de Cushing asociado con enfermedad hepática alcohólica.

15 Una composición farmacéutica de la invención puede comprender, como alternativa 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 uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo. Como alternativa, 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 el único principio farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica. Los inhibidores de 11 β -HSD1 desvelado se pueden usar 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.

25 Las composiciones de la invención son inhibidores de 11 β -HSD1. Dichas composiciones contienen compuestos que tienen una constante de inhibición media (CI₅₀) frente a 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 más preferentemente inferior a aproximadamente 1 nM.

30 La invención incluye un método terapéutico 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, diastereómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición del mismo. Tal como se usa en el presente documento, "que trata" o "tratamiento" incluye tratamiento tanto terapéutico como profiláctico. Tratamiento terapéutico incluye reducir los síntomas asociados con una enfermedad o afección y/o aumentar la longevidad de un sujeto con la enfermedad o afección. Tratamiento profiláctico incluye retrasar el inicio de una enfermedad o afección en un sujeto con el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección por reducir la probabilidad de que un sujeto desarrolle a continuación la enfermedad o afección en un sujeto que está en riesgo de desarrollar la enfermedad o afección.

40 Una realización de la invención incluye administrar un compuesto que inhibe 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), Novolina (Novo Nordisk), y Exubera® (Pfizer); gamma agonistas de PPAR, tales como Avandia® (maleato de rosiglitazona, GSK) y Actos® (clorhidrato de pioglitazona, Takeda/Eli Lilly); sulfonilureas, tales como Amaril® (glimepirida, Sanofi Aventis), Diabeta® (gliburida, Sanofi Aventis), Micronase®/ Glynase® (gliburida, Pfizer), y Glucotrol®/Glucotrol XL® y (glicipizida, Pfizer); meglitinidas, tales como Prandin®/ NovoNorm® (repaglinida, Novo Nordisk), Starlix® (nateglinida, Novartis), y Glufast® (mitiglinida, Takeda); biguanidas, tales como Glucophage®/Glucophage XR® (HCl de metformina, Bristol Myers Squibb) y Glumetza (HCl de metformina, Depomed); tiazolidinadionas; análogos de amilina, análogos de GLP-1; inhibidores de DPP-IV tales como Januvia® (sitagliptina, Merck) y Galvus® (vildagliptina, Novartis); inhibidores de PTB-1B; inhibidores de la proteína quinasa (que incluyen inhibidores de la proteína quinasa activados por AMP); antagonistas de glucagón, inhibidores de la beta glucógeno sintasa quinasa-3; inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; inhibidores de la glucógeno fosforilasa; inhibidores del transportador de glucosa sódica, e inhibidores de la 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-bloqueadores, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de la endopeptidasa doble ACE y neutra (NEP), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB), inhibidores de la aldosterona sintasa, antagonistas del receptor de aldosterona, o antagonistas del receptor de endotelina. Agentes para el tratamiento de obesidad incluyen orlistat, fentermina, sibutramina y rimonabant.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una gran diversidad de formas de dosificación oral y parenteral. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inyección, es decir, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intracutánea, por vía subcutánea, por vía intraduodenal, o por vía intraperitoneal. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal o por vía transdérmica. Será evidente para los expertos en la materia que el seguimiento de las formas de dosificación puede comprender como el principio activo, compuestos o una sal correspondiente farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Formas de preparación sólida se incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material de encapsulación. 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 compactan en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de aproximadamente un uno a aproximadamente un 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 sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. Comprimidos, polvos, obleas, pastillas para chupar, tiras de fusión rápida, cápsulas y píldoras se pueden usar como formas de dosificación sólida que contienen el principio activo adecuado para su administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de 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 el mismo, tal como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se permite el enfriamiento, y por lo tanto la solidificación.

Las formas de preparación líquida incluyen soluciones, suspensiones, enemas de retención, emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua y propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones siquiera se pueden formular en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas adecuadas para administración se pueden preparar, si se desea, por disolución del principio activo en agua y adición de agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes, y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas para administración oral se pueden preparar dispersando el principio activo finamente dividido en agua con materiales viscosos, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

La composición farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación individual. En dicha forma, la composición se subdivide en dosis individuales que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación individual puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades individuales de, por ejemplo, comprimidos, polvos, y cápsulas en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación individual puede ser un comprimido, oblea, cápsulas, o pastilla para chupar en sí misma, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de éstas en forma envasada.

La cantidad de principio activo en una preparación de dosificación individual se puede variar o ajustar de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000,0 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg. Las dosificaciones, sin embargo, se pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando, y el compuesto que se está usando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación en particular está dentro de la experiencia en la materia. Además, la composición farmacéutica puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

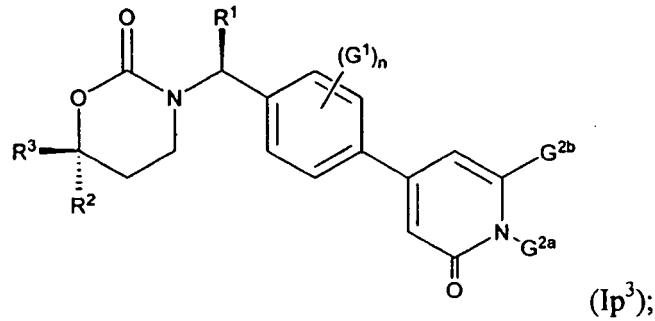
En el tratamiento terapéutico o como un método de uso como un inhibidor de 11 β -HSD1 o un inhibidor en la producción de cortisol en la célula, el principio activo se administra preferentemente por vía oral en una forma de dosificación sólida tal como se ha desvelado anteriormente en una cantidad de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

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en la misma medida tal como si se hubiera designado que cada publicación individual o solicitud de patente designada específica e individualmente se hubiera incorporado por referencia. Se entiende que los ejemplos y realizaciones que se describen en el presente documento son solamente para fines ilustrativos, y se observará que la invención es susceptible de modificación, variación y cambios sin apartarse del alcance adecuado o significado justo de las reivindicaciones adjuntas.

Si bien la presente invención se ha mostrado particularmente y descrito con referencias a realizaciones de ejemplo de las mismas, los expertos en la materia entenderán que se pueden hacer diversos cambios en forma y detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcadas por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (Ip³):



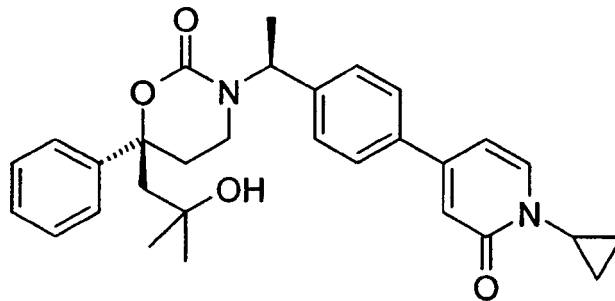
5

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

- 10 G¹ es alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano o nitro; n es 0, 1 o 2;
 G^{2a} es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)alquilo (C₁-C₂);
 G^{2b} es hidrógeno, metilo o etilo;
 R¹ es metilo o etilo;
 15 R² es fenilo o fluorofenilo; y
 R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 0.

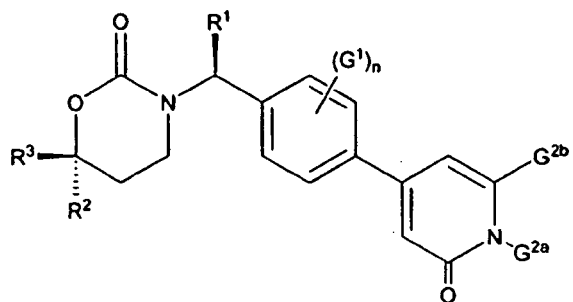
20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la siguiente Fórmula:



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende: i) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables; y ii) un compuesto de la siguiente Fórmula:



30

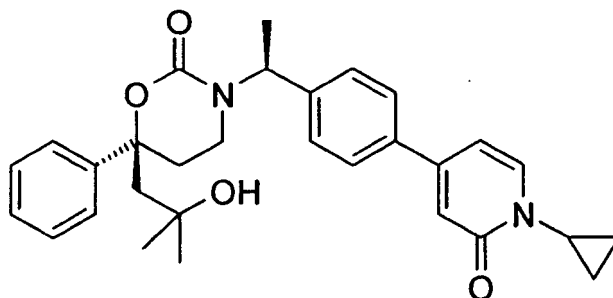
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

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

G^{2a} es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)alquilo (C₁-C₂);
 G^{2b} es hidrógeno, metilo o etilo;
 R¹ es metilo o etilo;
 R² es fenilo o fluorofenilo; y
 R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

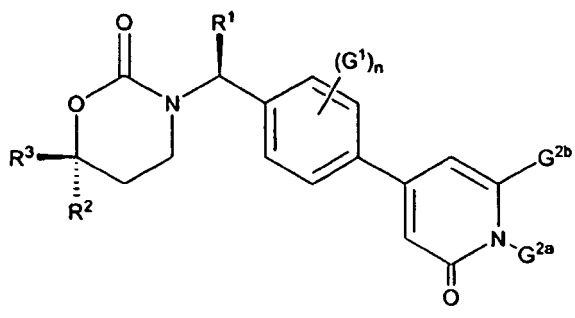
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que n es 0.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el compuesto tiene la siguiente Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la siguiente Fórmula:



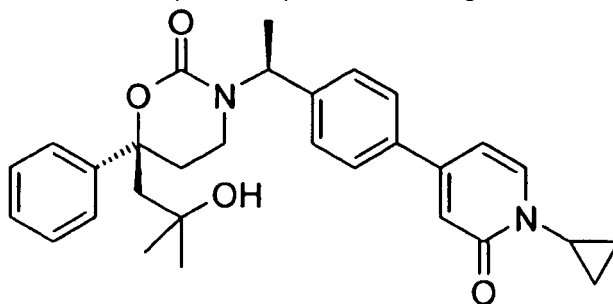
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

G¹ es alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano o nitro;
 n es 0, 1 o 2;
 G^{2a} es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)alquilo (C₁-C₂);
 G^{2b} es hidrógeno, metilo o etilo;
 R¹ es metilo o etilo;
 R² es fenilo o fluorofenilo; y
 R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo,

para uso en el tratamiento de un ser humano con una enfermedad asociada con la actividad o la expresión de 11β-HSD1, en el que la enfermedad es diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de tipo II), obesidad, síntomas de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, aterosclerosis, lipodistrofia, osteoporosis, glaucoma, síndrome de Cushing, Enfermedad de Addison, obesidad por grasa visceral asociada con terapia con glucocorticoides, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo (que incluye deterioro cognitivo relacionado con la edad), síndrome de ovarios poliquísticos, infertilidad, hipergonadismo, pseudo Síndrome de Cushing asociado con enfermedad hepática alcohólica, tuberculosis, lepra, psoriasis, trastornos lipídicos, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, diabetes, enfermedad cardiaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hiperinsulinemia, enfermedades víricas, cáncer o Síndrome X, o para uso para promover la curación de heridas, particularmente en pacientes diabéticos.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que n es 0.

9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el compuesto tiene la siguiente Fórmula:

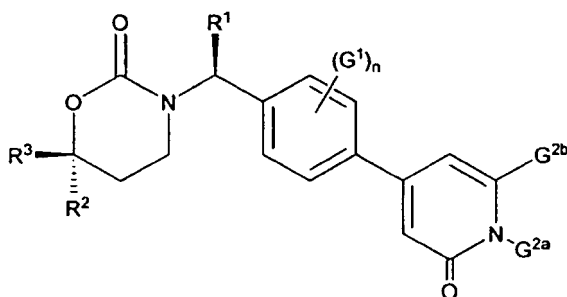


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

10. El compuesto de la reivindicación 7 en el que la enfermedad es diabetes.

11. Un compuesto de la siguiente Fórmula:



10

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

- 15 G^1 es alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano o nitro;
 n es 0, 1 o 2;
 G^{2a} es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)alquilo (C₁-C₂);
 G^{2b} es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^1 es metilo o etilo;
 R^2 es fenilo o fluorofenilo; y
 R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

20

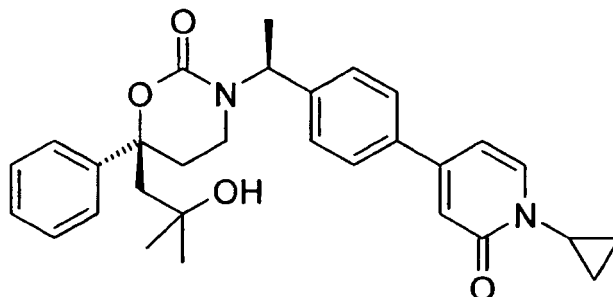
para uso en la inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 en un ser humano que necesita dicho tratamiento en el que el ser humano tiene una enfermedad seleccionada entre diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de tipo II), obesidad, síntomas de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, aterosclerosis, lipodistrofia, osteoporosis, glaucoma, síndrome de Cushing, Enfermedad de Addison, obesidad por grasa visceral asociada con terapia con glucocorticoides, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo (que incluye deterioro cognitivo relacionado con la edad), síndrome de ovarios poliquísticos, infertilidad, hipergonadismo, pseudo Síndrome de Cushing asociado con enfermedad hepática alcohólica, tuberculosis, lepra, psoriasis, trastornos lipídicos, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, diabetes, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hiperinsulinemia, enfermedades víricas, cáncer o Síndrome X, o para uso para promover la curación de heridas, particularmente en pacientes diabéticos.

25

30

35 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que n es 0.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en el que el compuesto tiene la siguiente Fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 11, en el que el ser humano tiene necesidad de tratamiento para diabetes.

15. Uso de un compuesto tal como se define en la reivindicación 7 en la preparación de un medicamento para su
 10 uso en el tratamiento de un ser humano con una enfermedad asociada con la actividad o la expresión de 11 β -HSD1, en el que la enfermedad es diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de tipo II), obesidad, síntomas de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, aterosclerosis, lipodistrofia, osteoporosis, glaucoma, síndrome de Cushing, Enfermedad de Addison, obesidad por grasa visceral asociada con terapia con glucocorticoides, depresión,
 15 ansiedad, enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo (que incluye deterioro cognitivo relacionado con la edad), síndrome de ovarios poliquísticos, infertilidad, hipergonadismo, pseudo Síndrome de Cushing asociado con enfermedad hepática alcohólica, tuberculosis, lepra, psoriasis, trastornos lipídicos, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, diabetes, enfermedad cardíaca
 20 coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hiperinsulinemia, enfermedades víricas, cáncer o Síndrome X, o para uso para promover la curación de heridas, particularmente en pacientes diabéticos.