

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 969**

51 Int. Cl.:

C07D 241/08 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)

C07D 243/08 (2006.01)

C07D 285/36 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2009 E 09780158 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2307387**

54 Título: **Nuevos compuestos heterocíclicos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

16.07.2008 EP 08160534

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

27.01.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**AEBI, JOHANNES;
BINGGELI, ALFRED;
GREEN, LUKE;
HARTMANN, GUIDO;
MAERKI, HANS P.;
MATTEI, PATRIZIO;
RICKLIN, FABIENNE y
ROCHE, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 439 969 T3

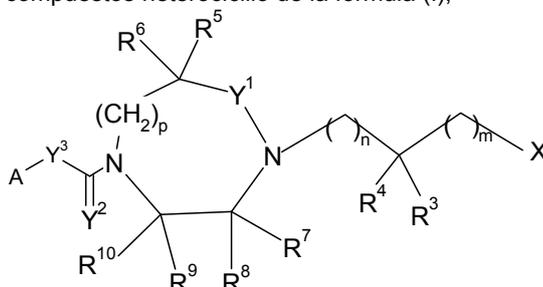
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos compuestos heterocíclicos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

5

La invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclico de la fórmula (I),



(I)

en la que

- 10 A es arilo, heteroarilo, arilmetilo o heteroarilmetilo, el arilo de dichos arilo y arilmetilo y el heteroarilo de dichos heteroarilo y heteroarilmetilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆, o dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por alquilenodioxo C₁₋₆;
- 15 X es -N(R¹)(R²);
- 15 R¹ y R² son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, hidroxialquilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, bicicloalquilo C₇₋₁₀, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroaril-alquilo C₁₋₃, heterocíclico o heterocíclicil-alquilo C₁₋₆, en los que el cicloalquilo de dichos cicloalquilo C₃₋₇ y (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, el fenilo de dicho fenil-alquilo C₁₋₃, el heteroarilo de dicho heteroaril-alquilo C₁₋₃ y el heterocíclico de dichos heterocíclico y heterocíclicil-alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por R^d; o
- 20 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocíclico opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por R^d, y uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico formado por R¹ y R² se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo; y/o
- 25 uno de los átomos de carbono del anillo heterocíclico formado por R¹ y R² puede ser un átomo de carbono de otro anillo que sea cicloalquilo C₃₋₇ o heterocíclico, uno o dos átomos de carbono de dicho otro anillo se han reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo y dicho otro anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆;
- 30 R³ y R⁴ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aminocarbonilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₂₀)-carbonilo-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₂₀)-carbonilo-alquilo C₁₋₆, arilcarbonilo-alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo-alquilo C₁₋₆ mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo-alquilo C₁₋₆ sustituido por arilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆, dicho arilo están opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; o
- 35 R³ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₇ o heterocíclico opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y halógeno;
- 40 Y¹ es C(O) o S(O)₂;
- 40 Y² es O o S;
- 40 Y³ es NH u O;
- 40 p es el número 0 ó 1;
- 45 R⁵ y R⁶ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por amino, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo; o
- 45 R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₇ o heterocíclico;
- 50 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo, dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, arilo y heteroarilo, dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;
- 50 R^d es hidroxilo, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, acilo, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃ y heterocíclico, y el fenilo de dichos fenilo y fenil-alquilo C₁₋₃,

el heteroarilo de dichos heteroarilo y heteroaril-alquilo C₁₋₃, y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, acilo, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquiltio C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono del anillo heterociclilo se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo;

R^a, R^b y R^c son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

n es un número entero de 0 a 3;

m es un número entero de 0 a 3;

m+n es un número entero de 1 a 5;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos anteriores, a preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, al uso de estos compuestos para la fabricación de preparaciones farmacéuticas.

Los compuestos de la fórmula (I) son antagonistas del receptor CCR2 (receptor de quimioquina 2/receptor de proteína quimiotáctica monocítica 1) y también del receptor CCR5 (receptor de quimioquina 5) y/o del receptor CCR-3 (receptor de quimioquina 3). Las quimioquinas son un grupo de citoquinas pequeñas, de secreción proinflamatoria, que funcionan como quimioatrayentes de leucocitos. Promueven el tráfico de leucocitos desde los cauces vasculares hacia los tejidos circundantes en respuesta a señales inflamatorias. La quimiotaxis se inicia con la fijación de la quimioquina sobre los receptores (GPCR) desencadenando mecanismos de señalización que implican un mayor flujo de Ca, la inhibición de la producción de cAMP, reordenamientos del citoesqueleto, activación de las integrinas, y procesos de movilidad celular y un incremento de la expresión de las proteínas de adhesión.

La WO0032590A describe compuestos de oxoazaheterociclilo que inhiben el factor Xa. La EP 1627876 describe compuestos condensados útiles como agentes antiplaquetarios. La US2007249589 describe nuevos derivados de diazepan como antagonistas del receptor CCR-2, receptor CCR-5 y/o receptor CCR-3. La WO2008136754 describe nuevos derivados de bencil-2-oxo-piperacilil/7-oxo/5-oxa-[1,4]diazepanil/2-oxo-tetrahidro-pirimidinilo que modulan la actividad del receptor CCR1. La WO2009010429 describe nuevos compuestos heterocíclicos como antagonistas del receptor CCR-2, receptor CCR-5 y/o receptor CCR-3.

Se considera que las quimioquinas proinflamatorias intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis y otras importantes enfermedades que tienen componentes inflamatorios, por ejemplo la artritis reumatoide, el asma, la esclerosis múltiple, el rechazo de trasplante y la lesión de reperusión isquémica, con efectos prominentes específicos en nefropatía y enfermedades vasculares periféricas. Se considera la proteína quimiotáctica monocítica 1 como la principal quimioquina que media en los procesos inflamatorios de estas enfermedades a través del receptor CCR2 de los monocitos y de algunos linfocitos T. Además se debate si el MCP-1/CCR2 interviene en el progreso del síndrome metabólico hacia estadios más severos en caso de enfermedades de obesidad y diabetes. Se ha relacionado también el CCR2 con la infección del VIH y, por ello, con el curso de las enfermedades autoinmunes, mediante su heterodimerización con el CCR5, que tiene el rol de co-receptor para la entrada vírica en células hospedantes.

Por tanto, el CCR2 puede ser una diana de una nueva medicina de tratamiento de enfermedades vasculares periféricas y más específicamente para el tratamiento de pacientes de la isquemia crítica de extremidades. Además, los resultados de los estudios y de las experiencias realizadas con el desarrollo de una nueva medicina del CCR2 para esta indicación pueden facilitar un desarrollo de seguimiento para el tratamiento de la aterosclerosis. Existe un gran acervo de información de modelos animales de ratones "ko" de MCP-1 y CCR2 en trasfondos de wt o apoE^{-/-} o LDL-R^{-/-} que indican que el mecanismo MCP-1/CCR2 es esencial para el reclutamiento de monocitos/macrófagos y también para la hiperplasia íntima y la formación y estabilidad de las lesiones ateroscleróticas. Además, muchos artículos describen la intervención del mecanismo MCP-1/CCR2 en lesiones posteriores del hombre y en diversos procesos inflamatorios, incluidos los de los lechos vasculares.

La presente invención proporciona los nuevos compuestos de la fórmula (I) que son antagonistas del receptor CCR2, con cierta actividad antagonista también contra el CCR-3 y CCR5.

A menos que se indique lo contrario, se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y definir los significados y el alcance de los diversos términos, que se emplean en esta invención.

El término "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo e yodo, siendo preferidos el cloro y el flúor.

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a seis átomos de carbono. Este término se ilustra además con los restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo. Son más preferidos el alquilo C₁₋₄ y el alquilo C₁₋₃. El término "alquilo C₂₋₆" tiene el mismo significado que "alquilo C₁₋₆", excepto que alquilo C₂₋₆ tiene de dos a seis átomos

de carbono. Los términos “alquilo C₂₋₆” y “alquilo C₁₋₂₀” tienen el mismo significado que “alquilo C₁₋₆”, excepto que alquilo C₂₋₆ y alquilo C₁₋₂₀ tienen de dos a seis átomos de carbono y de uno a veinte átomos de carbono, respectivamente.

5 El término “hidroxi-alquilo C₁₋₆” significa alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxilo, con preferencia por un grupo hidroxilo.

10 El término “halo-alquilo C₁₋₆” significa alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos son: 1-fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoretilo, 2-fluoretilo o 2,2,2-trifluoretilo. El “halo-alquilo C₁₋₆” más preferido es el trifluorometilo.

El término “alquileo C₁₋₂” significa un resto hidrocarburo saturado, divalente, de cadena lineal, que tiene uno o dos átomos de carbono, por ejemplo el metileno o etileno.

15 El término “cicloalquilo C₃₋₇”, solo o en combinación con otros grupos, significa resto hidrocarburo monocíclico monovalente saturado, que tiene de tres a siete átomos de carbono en el anillo, p.ej. el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

20 El término “(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆” indica un resto alquilo sustituido por uno o más, con preferencia por uno o dos grupos cicloalquilo C₃₋₇, ya definido antes.

25 El término “bicicloalquilo C₇₋₁₀”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo cíclico monovalente saturado, de siete a diez átomos de carbono en el anillo, que tiene dos anillos, en el que uno o más átomos de carbono de un anillo son al mismo tiempo átomos de carbono del segundo anillo, p.ej. el biciclo[2.2.1]heptilo.

El término “alcoxi C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, significa el grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo C₁₋₆.

30 El término “(alcoxi C₁₋₆)-carbonilo” significa un grupo R^{a1}-C(O)-, en el que R^{a1} es alcoxi C₁₋₆, ya definido antes.

El término “(alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆” significa un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por un grupo alcoxi C₁₋₆, ya definido antes.

35 El término “halo-alcoxi C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, significa alcoxi C₁₋₆ sustituido por uno o más, con preferencia de uno a tres halógenos.

El término “alquilenodioxo C₁₋₆” significa -O-(alquilo C₁₋₆)-O-. Son preferidos el metilenodioxo y el 1,2-etilenodioxo.

40 El término “alqueno C₃₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene un doble enlace carbono-carbono y tiene de tres a seis átomos de carbono; con la condición de que el átomo de carbono del punto de unión del alqueno C₃₋₆ con el resto de la molécula no esté unido a ningún otro átomo de carbono del alqueno C₃₋₆ con un doble enlace carbono-carbono. Un ejemplo de alqueno C₃₋₆ es el 2-propenilo.

45 El término “alquino C₃₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene un triple enlace carbono-carbono y tiene de tres a seis átomos de carbono; con la condición de que el átomo de carbono del punto de unión del alquino C₃₋₆ con el resto de la molécula no esté unido a ningún otro átomo de carbono del alquino C₃₋₆ con un triple enlace carbono-carbono. Un ejemplo de alqueno C₃₋₆ es el 2-propinilo.

50 El término “acilo” significa R-C(O)-, en el que R es alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆.

55 El término “heterociclilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa restos no aromáticos mono- o bicíclicos de cuatro a nueve átomos en el anillo, en los que de uno a tres átomos del anillo son heteroátomos elegidos con independencia entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C. Los “heterocicilos” especialmente preferidos son el piperidilo y el 6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilo.

60 El término “heterocicil-alquilo C₁₋₃” significa un alquilo C₁₋₃ sustituido por un heterociclilo, ya definidos.

El término “arilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa fenilo o naftilo. El término “arilmetilo” significa un resto fenil-CH₂- o naftil-CH₂-.

65 El término “fenil-alquilo C₁₋₃” significa un alquilo C₁₋₃ ya definido antes, sustituido por un fenilo.

El término “arilcarboniloxi-alquilo C₁₋₆” significa un grupo R^{c1}-C(O)-O-R^{c2}-, en el que R^{c2} es alquileo C₁₋₆ y R^{c1} es un arilo, ya definidos antes.

5 El término “heteroarilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto aromático mono- o bicíclico, de 5 ó 10 átomos en el anillo, que tiene de uno a tres heteroátomos en el anillo, elegidos con independencia entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C. Más específicamente, el término “heteroarilo” incluye, pero no se limita a: piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo o benzotienilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo y sus derivados. Los heteroarilos especialmente preferidos son el isoquinolilo, piridilo y quinolilo. El término “heteroarilmetilo” significa un resto heteroaril-CH₂-.

15 El término “heteroalquilo C₁₋₃” significa alquilo C₁₋₃ sustituido por un heteroarilo, ya definido antes.

El término “(alcoxi C₁₋₆)-carboniloxi” significa un resto R^{a2}-C(O)-O-, en el que R^{a2} es alcoxi C₁₋₆ ya definido antes.

20 El término “(alquil C₁₋₂₀)-carboniloxi-alquilo C₁₋₆” significa el grupo R^{b1}-C(O)-O-R^{b2}-, en el que R^{b2} es alquileo C₁₋₆ y R^{b1} es alquilo C₁₋₂₀, ya definidos antes.

El término “(alcoxi C₁₋₂₀)-carboniloxi-alquilo C₁₋₆” significa un grupo R^{a3}-C(O)-O-R^{b3}-, en el que R^{b3} es alquilo C₁₋₆ y R^{a3} es alcoxi C₁₋₂₀, ya definidos antes.

25 El término “restos bicíclicos” significa restos que tienen dos anillos, en ellos dos o más átomos de un anillo son al mismo tiempo átomos de carbono del segundo anillo.

Los términos “alquilsulfonilo C₁₋₆”, “alquilsulfinilo C₁₋₆” y “alquiltio C₁₋₆” significan (alquil C₁₋₆)-SO₂-, (alquil C₁₋₆)-SO- y (alquil C₁₋₆)-S-, respectivamente.

30 Los restos preferidos de los grupos químicos, cuyas definiciones se acaban de indicar, se ilustran específicamente en los ejemplos.

35 Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfuroso, el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido trifluoroacético, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido succínico o el ácido salicílico. El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica este tipo de sales.

40 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia que se describe a continuación puede ocurrir o no y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que el acontecimiento o circunstancia no ocurre. Por ejemplo, “grupo arilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo” significa que el alquilo puede estar presente pero no de forma obligada, y la descripción incluye las situa-
45 ciones en las que el grupo arilo está sustituido por un alquilo y las situaciones en las que el grupo arilo no está sustituido por el grupo alquilo.

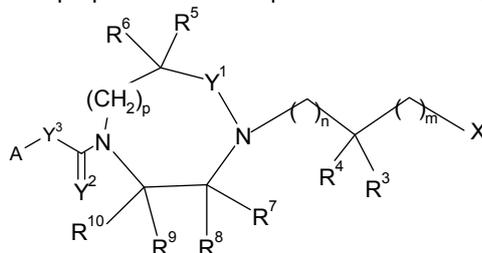
50 “Excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil para la fabricación de la composición farmacéutica y en general es seguro, no tóxico ni molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye a los excipientes que son aceptables para el uso veterinario y también a los destinados al uso farmacéutico humano. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” tal como se emplea en la descripción y reivindicaciones incluye un excipiente y también más de un excipiente.

55 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o en la secuencia de enlace de sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”. Los isómeros que difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se llaman “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereómeros” y los que son imágenes especulares no superponibles uno de otro se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un
60 enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describen mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en la que la molécula gira el plano de la luz polarizada, en tal caso podrá ser dextrógira o levógira (es decir, los isómeros serán (+) e (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir en forma de enantiómero individual o en forma de mezcla de tales enantiómeros. Un mezcla que contenga partes iguales de los enantiómeros se llama “mezcla racémica”.

65

Los compuestos de la fórmula (I) pueden poseer uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, la descripción o la denominación de un compuesto particular en la descripción y las reivindicaciones se pretende que incluya tanto a los enantiómeros individuales como a las mezclas, racémicas o del tipo que sean, de los mismos, así como los epímeros individuales y sus mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y para la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase su discusión en el capítulo 4 del manual "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, editorial John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que

A es arilo, heteroarilo, arilmetilo o heteroarilmetilo, el arilo de dichos arilo y arilmetilo y el heteroarilo de dichos heteroarilo y heteroarilmetilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆, o dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por alquilenodioxo C₁₋₆;

X es -N(R¹)(R²);

R¹ y R² son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, hidroxialquilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, bicicloalquilo C₇₋₁₀, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroaril-alquilo C₁₋₃, heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₆, en ellos el cicloalquilo de dichos cicloalquilo C₃₋₇ y (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, el fenilo de dicho fenil-alquilo C₁₋₃, el heteroarilo de dicho heteroaril-alquilo C₁₋₃ y el heterociclilo de dichos heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por R^d; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por R^d, y uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterociclilo formado por R¹ y R² se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo; y/o

uno de los átomos de carbono del anillo heterociclilo formado por R¹ y R² puede ser un átomo de carbono de otro anillo que es cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo, uno o dos átomos de carbono de dicho otro anillo se han reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo, y dicho otro anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆;

R³ y R⁴ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aminocarbonilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆; o

R³ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y halógeno;

Y¹ es C(O) o S(O)₂;

Y² es O o S;

Y³ es NH u O;

p es el número 0 ó 1;

R⁵ y R⁶ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por amino, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo; o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo, dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, arilo y heteroarilo, en ellos dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R^d es hidroxilo, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, acilo, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃ y heterociclilo, y el fenilo de dichos fenilo y fenil-alquilo C₁₋₃, el heteroarilo de dichos heteroarilo y heteroaril-alquilo C₁₋₃, y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, acilo, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -

$\text{NR}^a\text{-C(O)-OR}^b$, $\text{-NR}^a\text{-C(O)-NR}^b$, $\text{-NR}^a\text{-SO}_2\text{-R}^b$, $\text{-NR}^a\text{-SO}_2\text{-NR}^b\text{R}^c$, $\text{-OC(O)NR}^a\text{R}^b$, -OC(O)OR^a , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} y alquiltio C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono del anillo heterociclilo se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo;

R^a , R^b y R^c son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

5 n es un número entero de 0 a 3;

m es un número entero de 0 a 3;

m+n es un número entero de 1 a 5;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La definición más amplia de esta invención se acaba de describir, pero son preferidos ciertos compuestos de la fórmula (I).

15 i) En los compuestos de la fórmula (I), A es fenilo o naftilo, dichos fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y arilo. Con mayor preferencia, A es fenilo sustituido por uno o dos átomos de halógeno elegido con independencia entre el grupo formado por cloro y flúor. A es en especial 3-clorofenilo o 3,4-diclorofenilo.

20 ii) En los compuestos de la fórmula (I), X es con preferencia $\text{-N(R}^1\text{)(R}^2\text{)}$ y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ; y/o uno de los átomos de carbono del anillo heterociclilo formado por R^1 y R^2 puede ser un átomo de carbono de otro anillo que sea un cicloalquilo C_{3-7} .

25 El heterociclilo formado por R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos es con preferencia piperidilo o pirrolidinilo, y dichos piperidilo y pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ; y/o uno de los átomos de carbono de dichos anillos piperidilo y pirrolidinilo formado por R^1 y R^2 puede estar compartido por un anillo cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo.

30 Con mayor preferencia, en los compuestos de la fórmula (I), X es un monoespiro-heterociclilo, por ejemplo el 6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilo, 5-azaespiro[2.5]oct-5-ilo, 7-aza-espiro[3.5]non-7-ilo, 8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2-oxa-7-aza-espiro[3.5]non-7-ilo, 1-oxa-7-aza-espiro[3.5]non-7-ilo, 9-aza-espiro[5.5]undec-9-ilo, 1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-ilo, en los que el anillo espiro-heterociclilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, oxo, alcoxi, flúor o alquilo C_{1-6} . Con preferencia especial, el espiro-heterociclilo es un 6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilo, cuyo anillo espiro-heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo y alquilo C_{1-6} .

40 En los compuestos de la fórmula (I), X es en especial (3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, (3S,4S)-3-hidroxi-4-metil-pirrolidin-1-ilo o (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilo.

45 iii) En los compuestos de la fórmula (I), m+n es con preferencia un número entero de 1 a 3, con mayor preferencia m+n es un número entero 1 ó 2, con preferencia especial m+n es el número 2.

50 iv) En los compuestos de la fórmula (I), uno de R^3 y R^4 es con preferencia hidrógeno y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo disustituido por alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carboniloxi, aminocarboniloxi mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-20})-carboniloxi-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-20})-carboniloxi-alquilo C_{1-6} , fenilcarboniloxi-alquilo C_{1-6} , aminocarboniloxi-alquilo C_{1-6} mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , o aminocarboniloxi-alquilo C_{1-6} sustituido por fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} . Con mayor preferencia, uno de R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-carboniloxi-alquilo C_{1-6} o fenilcarboniloxi-alquilo C_{1-6} .

55 v) Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que n es el número 0, m es el número 2 y uno de R^3 y R^4 es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} . Con mayor preferencia, tanto R^3 como R^4 son hidrógeno.

60 vi) En los compuestos de la fórmula (I), con preferencia, uno o dos de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por trifluorometilo y los demás son hidrógeno. Con mayor preferencia, uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , el otro es hidrógeno, y R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno. Con mayor preferencia todavía, uno de R^5 y R^6 es metilo, el otro es hidrógeno, y R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno.

65 vii) En los compuestos de la fórmula (I), Y^1 es con preferencia C(O) .

viii) En los compuestos de la fórmula (I), Y² es con preferencia O.

ix) En los compuestos de la fórmula (I), Y³ es con preferencia NH.

x) El compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), que es:

(3-cloro-fenil)-amida del ácido 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

acetato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo,

acetato de (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo,

2,2-dimetil-propionato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo,

benzoato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo o

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico.

Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse del modo representado en el esquema 1. PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo el tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, LG es un grupo saliente, por ejemplo cloro, bromo, yodo o metanosulfonilo, Z es cloro o fenoxi.

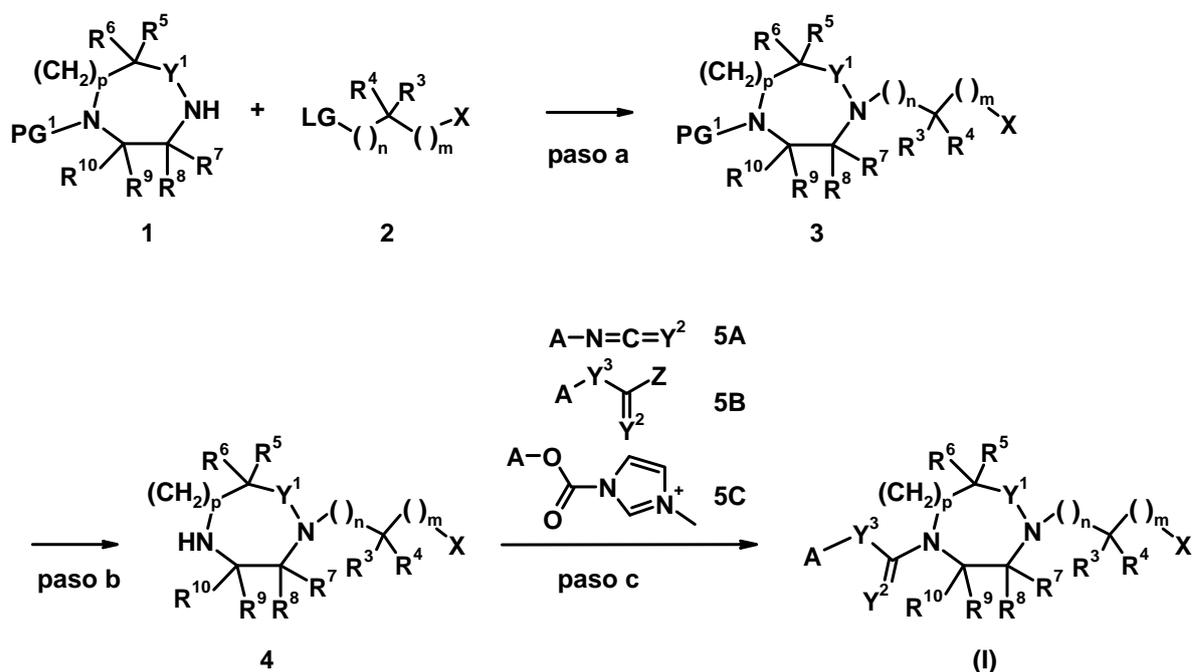
En el paso a, esquema 1, se hace reaccionar el material de partida protegido 1 con un agente alquilante 2 en presencia de una base, p.ej. hidruro sódico o tert-butilato potásico, en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y 100°C, de este modo se obtiene el compuesto 3.

En el paso b, esquema 1, se elimina el grupo protector del 3 empleando métodos ya conocidos de la técnica, de este modo se obtiene la amina secundaria 4. En el caso de que PG¹ sea el tert-butoxicarbonilo, los reactivos y condiciones adecuados para la desprotección son ácidos fuertes, por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente del tipo 1,4-dioxano o diclorometano, a temperatura ambiente o por debajo de ella. En caso de que PG¹ sea benciloxicarbonilo, el grupo protector se elimina por hidrogenación a una presión entre 1 y 100 bares, a una temperatura entre 0°C y 100°C, en disolventes del tipo metanol, etanol o acetato de etilo.

En el paso c, esquema 1, se convierte la amina secundaria 4 en el compuesto de la fórmula general (I) por reacción con el isocianato o isotiocianato 5A, o con cloroformiato, clorotioformiato o carbamato de fenilo 5B, o con el derivado 3-metil-1H-imidazolío 5C aplicando métodos que los expertos ya conocen. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y 120°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo trietilamina, diisopropilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina. Los isocianatos 5A, isotiocianatos 5A, cloroformiatos (Y³ = O, Z = Cl) o carbamatos de fenilo (Y³ = NH, Z = OPh) 5B y clorotioformiatos 5B (Y³ = S, Z = Cl) son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse por métodos ya conocidos de la técnica. Por ejemplo, los isocianatos 5A pueden sintetizarse a partir de

5 las correspondientes arilaminas por reacción con un ligero exceso de fosgeno o 0,6 equivalentes de difosgeno en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y 70°C. Los cloroformatos 5B pueden obtenerse a partir de fenoles por reacción con fosgeno, difosgeno o carbonato de bis-(triclorometilo), en presencia de una base del tipo piridina o lutidina, en disolventes del tipo diclorometano o acetonitrilo, y los clorotionoformatos 5B se obtienen de modo similar a partir de fenoles por reacción con tiofosgeno. Los carbamatos de fenilo 5B pueden obtenerse a partir de las correspondientes arilaminas por reacción con cloroformato de fenilo, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, a temperaturas entre -20°C y 20°C. Los reactivos imidazolios 5C se generan por N(3)-metilación (p.ej. con sulfato de dimetilo, en un disolvente del tipo acetonitrilo, a una temperatura entorno a 80°C) de imidazol-1-carboxilatos de arilo, que se sintetizan a partir de fenoles y 1,1'-carbonildiimidazol, del modo descrito en la parte experimental.

Esquema 1



15 En el esquema 1, A, X, Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, n y p tienen los significados definidos antes. Z es cloro o fenoxi.

20 Los sustituyentes R³ y/o R⁴ del (I) o de cualquier compuesto intermedio de síntesis pueden intercambiarse empleando reactivos y métodos ya conocidos de la técnica. Por ejemplo, los ésteres (R³ y/o R⁴ = (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo) pueden reducirse a los alcoholes correspondientes (R³ y/o R⁴ = hidroximetilo), p.ej. con borhidruro de litio en etanol. Después, estos alcoholes pueden transformarse en éteres (R³ y/o R⁴ = CH₂O-alquilo C₁₋₆), p.ej. con un haluro de alquilo, en disolventes del tipo tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, con hidruro sódico como base, o con un haluro de alquilo, en presencia de óxido de plata (I). De modo similar, los ésteres (R³ y/o R⁴ = (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo) pueden hidrolizarse para formar los ácidos carboxílicos correspondientes (R³ y/o R⁴ = COOH), p.ej. por una hidrólisis mediada por una base, empleando bases del tipo hidróxido de litio o hidróxido sódico, en disolventes del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Estos ácidos pueden transformarse después en las amidas correspondientes (R³ y/o R⁴ = aminocarbonilo mono- o di-sustituido por alquilo C₁₋₆), del modo descrito en el esquema 4, paso b.

30 El compuesto intermedio 3 puede sintetizarse también del modo descrito en el esquema 2. El PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo el tert-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo, PG² es un grupo protector, p.ej. bencilo, tetrahidropiran-2-ilo, tert-butildimetilsililo o tert-butildifenilsililo, LG es un grupo saliente por ejemplo el cloro, bromo, yodo o metanosulfonilo.

35 En el paso a, esquema 2, se hace reaccionar el heterociclo protegido 1 con un agente alquilante 6, obteniéndose el compuesto 7. La reacción se lleva a cabo de modo similar al esquema 1, paso a.

En el paso b, esquema 2, se elimina el grupo protector del hidroxilo del 7, PG², empleando métodos y reactivos ya conocidos en la técnica, obteniéndose el compuesto 8. En el caso de que PG² sea bencilo, se elimina el grupo

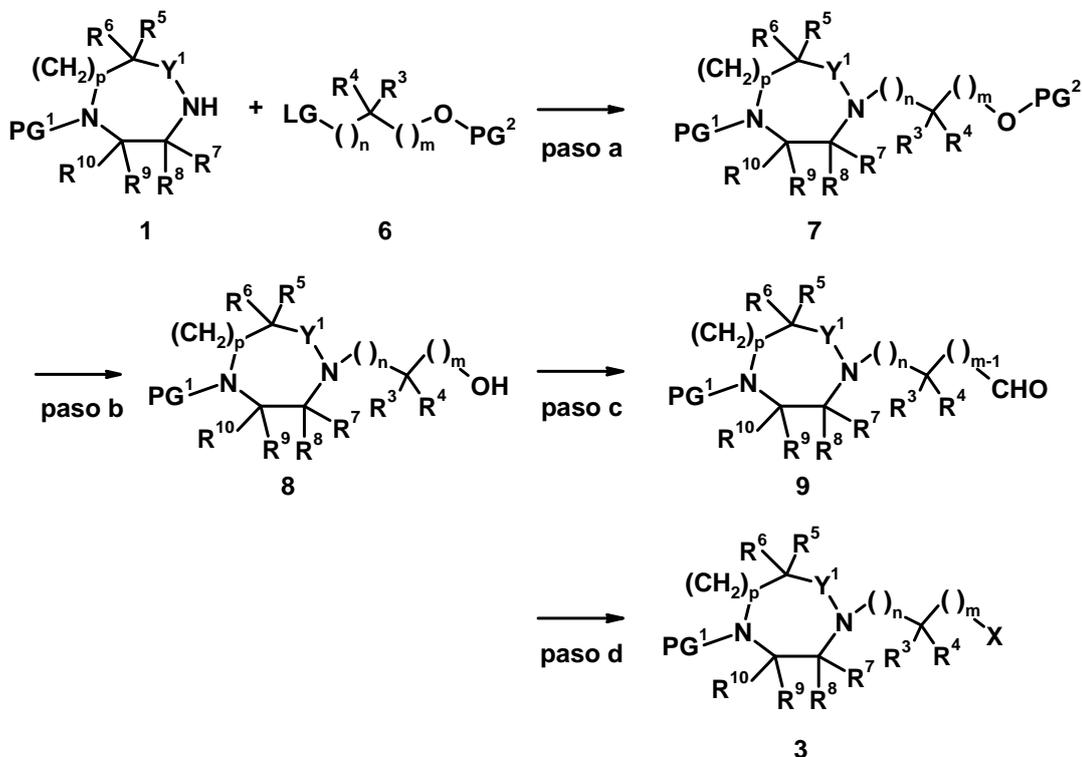
protector p.ej. por hidrogenación con una presión entre 1 bar y 100 bares, en presencia de un catalizador adecuado, p.ej. paladio sobre carbón activo, en disolventes del tipo metanol, etanol, acetato de etilo, ácido acético o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20°C y 150°C. En el caso de que PG² sea bencilo y PG¹ sea benciloxicarbonilo, el grupo protector bencilo se eliminará con preferencia por reacción con tricloruro de boro, en un disolvente del tipo diclorometano, a temperaturas entre -20°C y 40°C. En el caso de que PG² sea tetrahidropiran-2-ilo, el grupo protector se eliminará en medio ácido, p.ej. con ácido tolueno-4-sulfónico, tolueno-4-sulfonato de piridinio o ácido clorhídrico, en disolventes del tipo metanol, etanol, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20°C y 100°C. En el caso de que PG² sea un grupo sililo, p.ej. tert-butildimetilsililo o tert-butildifenilsililo, el grupo protector se eliminará con un reactivo fluoruro, p.ej. el fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0°C y 50°C. En el caso de que PG² sea un grupo sililo, p.ej. el tert-butildimetilsililo o tert-butildifenilsililo, y R³ y/o R⁴ sean (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, el grupo protector se eliminará con preferencia por reacción con tricloruro de boro, en un disolvente del tipo diclorometano, a temperaturas entre -20°C y 40°C.

En el paso c, esquema 2, se oxida el alcohol 8 a aldehído 9 empleando reactivos y métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, la oxidación se lleva a cabo con hipoclorito sódico, en una mezcla bifásica de agua y diclorometano, en presencia de hidrogenocarbonato sódico y cantidades catalíticamente suficientes de bromuro sódico o bromuro potásico y el resto 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, a temperaturas entre 0°C y 25°C. Como alternativa, la oxidación puede efectuarse con ácido tricloroisocianúrico en presencia de cantidades catalíticas del resto 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, en un disolvente del tipo diclorometano, a temperaturas entre 0°C y 40°C. Como alternativa, la oxidación puede efectuarse con cantidades catalíticas de perrutenato de tetrapropilamonio en presencia de cantidades estequiométricas de un co-oxidante, por ejemplo el 4-metilmorfolina-4-óxido y tamicos moleculares, a temperaturas entre 0°C y 40°C, en disolventes del tipo diclorometano, acetonitrilo o mezclas de los mismos. Como alternativa, pueden emplearse reactivos basados en el sulfóxido de dimetilo, por ejemplo el sulfóxido de dimetilo-cloruro de oxalilo, o sulfóxido de dimetilo-anhídrido trifluoroacético, en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente del tipo diclorometano, a temperaturas por debajo de 0°C, por ejemplo entre -78°C y -60°C. Como alternativa puede emplearse la piridina-trióxido de azufre en sulfóxido de dimetilo o en una mezcla de disolventes sulfóxido de dimetilo-diclorometano, en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina, a temperaturas entre 0°C y 25°C.

En el paso d, esquema 2, se transforma el aldehído 9 en el compuesto 3 por reacción con la amina HN(R¹)(R²), aplicando métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. la aminación reductora. La reacción se lleva a cabo empleando un agente reductor apropiado, p.ej. borhidruro sódico, triacetoxiborhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o un complejo de borano-piridina, en disolventes como metanol, etanol, ácido acético, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo el sulfato magnésico, a temperaturas entre 0°C y 80°C.

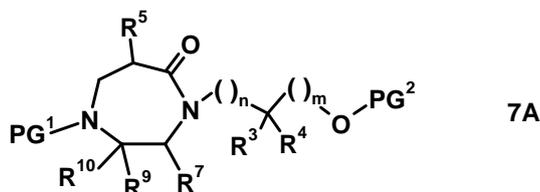
Las aminas de la fórmula HN(R¹)(R²) son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito en la sección experimental.

Esquema 2



En el esquema 2, X, Y¹; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, n y p tienen los significados definidos antes.

- 5 El compuesto intermedio 7, en el que R⁶ y R⁸ son H, p es 1 y Y¹ es C(O), se representa mediante la fórmula general 7A



en la que R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁹, R¹⁰, m y n tienen los significados definidos antes.

- 10 El compuesto intermedio 7A puede sintetizarse también del modo descrito en el esquema 3. R⁶ es tert-butilo, bencilo o alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo, PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo el tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, PG² es un grupo protector, p.ej. bencilo, tetrahidropiran-2-ilo, tert-butildimetilsililo o tert-butil-difenilsililo.
- 15 En el paso a, esquema 3, se hace reaccionar el aminoalcohol 10A con acrilato 11, ya sea en masa, ya sea en un disolvente del tipo metanol, a temperaturas entre 0°C y 60°C. Después se protege el compuesto intermedio amina secundaria con un grupo protector adecuado, empleando reactivos y métodos ya conocidos en la técnica, de este modo se obtiene el compuesto 12. En el caso de que PG¹ sea tert-butoxicarbonilo, la reacción se lleva a cabo, p.ej. con dicarbonato de di-tert-butilo, en un disolvente del tipo diclorometano o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, p. ej. trietilamina. En el caso de que PG¹ sea benciloxicarbonilo, la reacción se efectúa, p.ej. con N-(benciloxicarboniloxi)succinimida o con cloroformiato de bencilo, en disolventes del tipo agua, acetona, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, en presencia de una base, p.ej. trietilamina o hidrogenocarbonato sódico.

Los aminoalcoholes de la fórmula 10A son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito en la sección experimental.

- 25

En el paso b, esquema 3, se oxida el alcohol 12 a aldehído o cetona 13, de modo similar al esquema 2, paso c.

En el paso c, esquema 3, se transforma el aldehído o cetona 13 en el compuesto 15 por reacción con la amina 14, aplicando métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. una aminación reductora. La reacción se lleva a cabo empleando un agente reductor apropiado, p.ej. borhidruro sódico, triacetoxiborhidruro sódico, cianoborhidruro sódico, o un complejo de borano-piridina, en disolventes del tipo metanol, etanol, ácido acético, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 80°C.

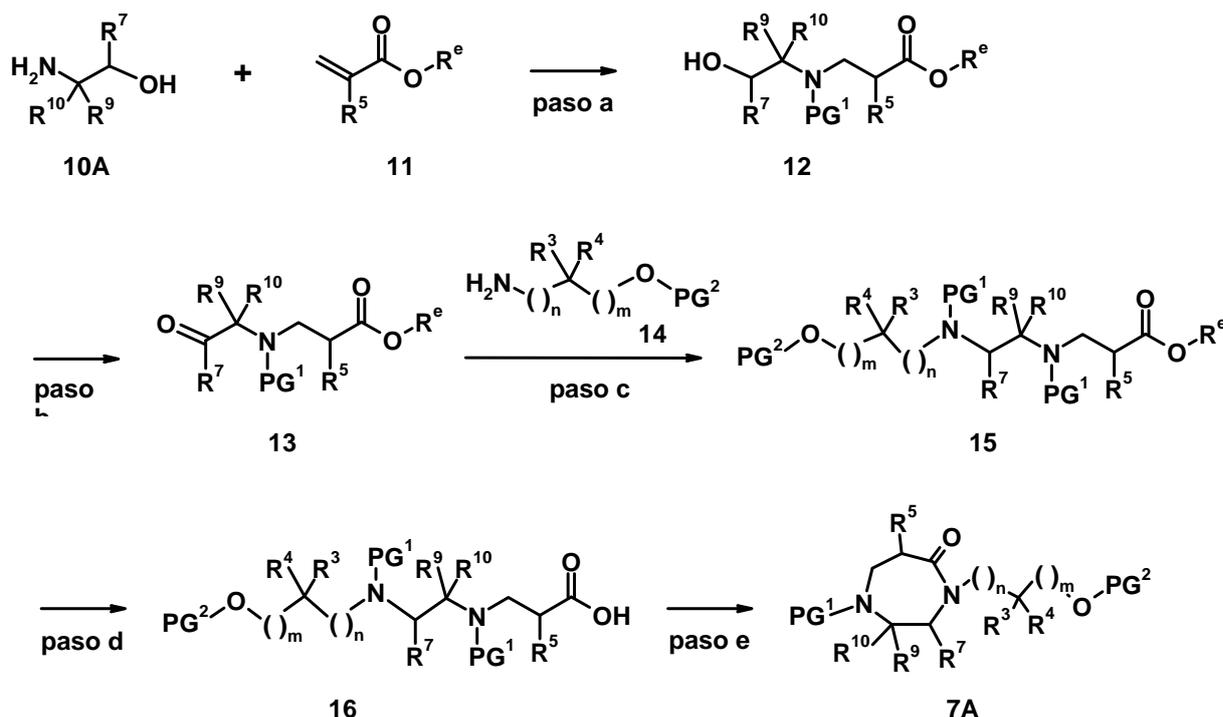
Las aminas de la fórmula 14 son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito en la sección experimental.

En el paso d, esquema 3, se desprotege el éster 15 para obtener el ácido 16. En el caso de que R^e sea tert-butilo, la desprotección se realiza, p.ej. con cloruro de hidrógeno, en disolventes del tipo 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 20°C. En el caso de que R^e sea bencilo, la desprotección se realiza, p.ej. por hidrogenación con una presión entre 1 bar y 10 bares, en disolventes del tipo metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezclas de los mismos, en presencia de un catalizador adecuado, p.ej. paladio sobre carbón activo. En el caso de que R^e sea alquilo inferior, la desprotección se realiza, p.ej. por hidrólisis en medio básico, en disolventes del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -20°C y 120°C. Los reactivos típicos son el hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato potásico acuosos.

En el paso e, esquema 3, se cicla el aminoácido 16 para formar el compuesto 7A aplicando métodos que los expertos ya conocen, p.ej. la formación de amida con un reactivo de condensación. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes apróticos, del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos, en presencia o ausencia de una base del tipo trietilamina, diisopropilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina, a temperaturas entre -30°C y 60°C. Se emplean por ejemplo los reactivos de condensación N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

Los sustituyentes R⁶ pueden introducirse en el sistema cíclico del 7A por desprotonación del protón de C(6) del anillo [1,4]diazepan-5-ona en condiciones apropiadas (p.ej. hexametildisilazida de litio o diisopropil-amida de litio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, a temperaturas entre -78°C y 0°C), y posterior alquilación selectiva con un electrófilo de la fórmula general R⁶-LG, en la que LG es un grupo saliente del tipo bromo, yodo o trifluorometanosulfonilo.

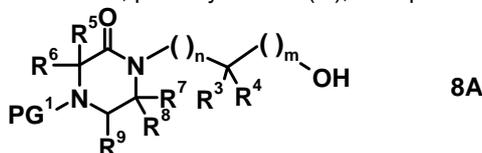
Esquema 3



35

En el esquema 3, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁹, R¹⁰, m y n tienen los significados definidos antes. R^e es tert-butilo, bencilo, o alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo.

El Compuesto intermedio 8, en el que R¹⁰ es H, p es 0 y Y¹ es C(O), se representa mediante la fórmula general 8A.



5 en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m y n tienen los significados definidos antes.

10 El compuesto intermedio 8A puede sintetizarse también del modo descrito en el esquema 4. PG¹ y PG³ son grupos protectores adecuados, por ejemplo tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, PG² es un grupo protector, p.ej. bencilo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo o tetrahidropiran-2-ilo, LG es un grupo saliente, p.ej. cloro o bromo.

15 En el paso a, esquema 4, se hace reaccionar el aminoalcohol 10B con el haluro 6 en una sustitución nucleófila, formándose la amina secundaria 18, empleando métodos ya conocidos de la técnica. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un disolvente del tipo metanol, etanol o acetonitrilo, a temperaturas entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, opcionalmente en presencia de una base, p.ej. hidrogenocarbonato potásico, carbonato potásico, opcionalmente en presencia de yoduro sódico.

20 Los aminoalcoholes de la fórmula 10B son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito en la sección experimental.

25 En el paso b, esquema 4, se convierte la amina secundaria 18 en la amida de la fórmula general 20 por reacción con un aminoácido protegido sobre N 19, aplicando métodos que los expertos ya conocen. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base del tipo trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina, y en presencia de un agente de condensación, por ejemplo la N,N'-diciohexilcarbodiimida, clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio.

30 Como alternativa, esta reacción puede efectuarse en dos pasos que suponen en primer lugar la formación del derivado haluro de acilo de 19 y posterior reacción de condensación con la amina 18 en presencia de una base. Los reactivos típicos que se emplean para la formación del cloruro de acilo son cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de cianurilo, y la reacción se efectúa en general en ausencia disolvente o en presencia de un disolvente aprótico del tipo diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, y pueden utilizarse cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida. El cloruro de acilo obtenido puede aislarse o hacerse reaccionar por ejemplo con la amina 18 en un disolvente aprótico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina, diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina o mezclas de las mismas.

35 Como alternativa, estas reacciones puede efectuarse en dos pasos que suponen en primer lugar la formación de un derivado anhídrido mixto del compuesto 19 obtenido por reacción con un reactivo del tipo cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo o anhídrido acético, en un disolvente del tipo diclorometano o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -30°C y 20°C, y posterior reacción con la amina 18 del modo descrito anteriormente.

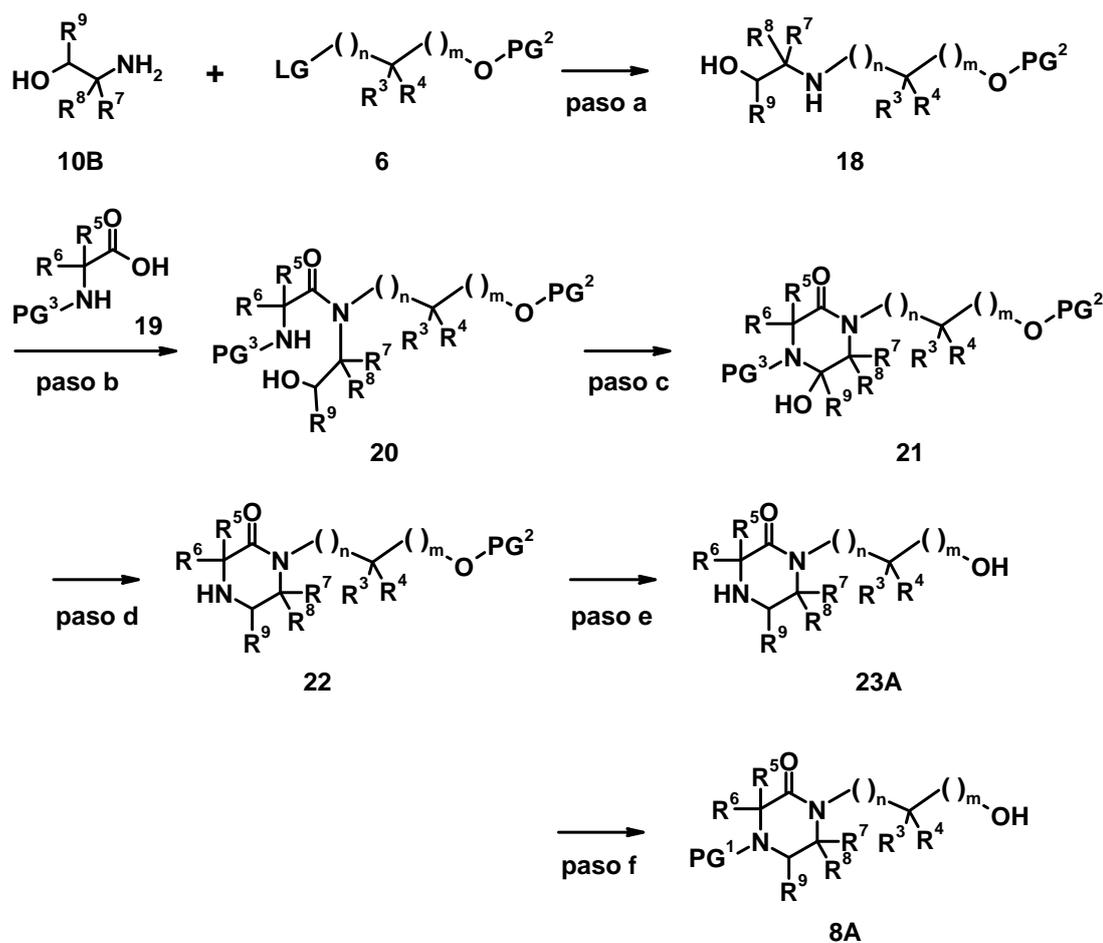
40 En el paso c, esquema 4, la oxidación del hidroxilo del compuesto 20 permite obtener el compuesto intermedio hemiaminal 21. Esta reacción se realiza de modo similar al esquema 2, paso c.

45 En el paso d, esquema 4, se elimina el grupo protector de amina del compuesto 21, PG³, y se reduce para obtener la piperazinona 22. En el caso de que PG³ sea tert-butoxicarbonilo, esta conversión se efectúa de forma concomitante por reacción con un reductor apropiado, p.ej. trietilsilano o borhidruro sódico, en presencia de ácido trifluoracético, en un disolvente del tipo diclorometano o tetrahidrofurano, en torno a 0°C. En el caso de que PG³ sea benciloxicarbonilo, la reacción del compuesto 21 con un ácido, p.ej. ácido trifluoracético o ácido metanosulfónico, en disolventes del tipo diclorometano, 1,4-dioxano, diclorometano, agua o mezclas de los mismos, conduce a la eliminación de agua. El compuesto intermedio 3,4-dihidro-1H-pirazin-2-ona resultante se somete a hidrogenación catalítica con una presión entre 1 bar y 10 bares, empleando un catalizador adecuado, p.ej. paladio sobre carbón activo, en disolventes del tipo metanol, etanol, acetato de etilo o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 50°C, obteniéndose el compuesto 22.

En el paso e, esquema 4, se elimina el grupo protector del hidroxilo del 22, PG², para obtener el compuesto 23A. Esta desprotección se realiza de modo similar al esquema 2, paso b.

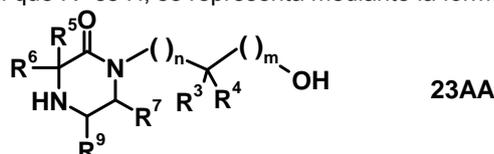
En el paso f, esquema 4, se protege el grupo amino de la piperazinona 23A para formar el compuesto 8A. En el caso de que PG¹ sea tert-butoxicarbonilo, la reacción se lleva a cabo, p.ej. con dicarbonato de di-tert-butilo, en un disolvente del tipo diclorometano o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, p.ej. trietilamina. En el caso de que PG¹ sea benciloxicarbonilo, la reacción se efectúa, p.ej. con N-(benciloxicarbonilo) succinimida o con cloroformiato de bencilo, en disolventes del tipo agua, acetona, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, en presencia de una base, p.ej. trietilamina o hidrogenocarbonato sódico.

Esquema 4



En el esquema 4, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m y n tienen los significados definidos antes.

El compuesto intermedio 23A, en el que R⁸ es H, se representa mediante la fórmula general 23AA.



en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, m y n tienen los significados definidos antes.

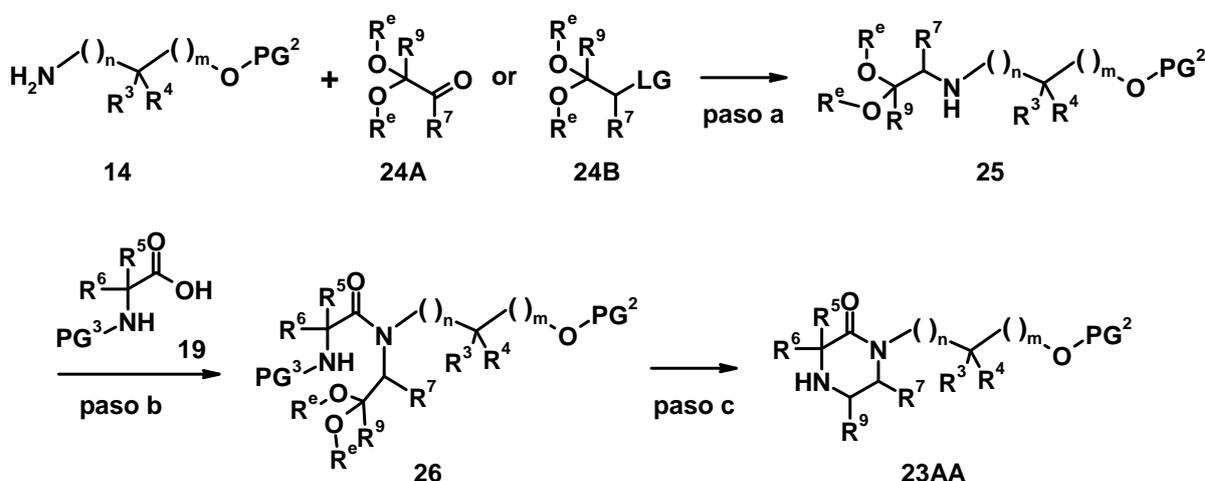
El compuesto intermedio 23AA puede sintetizarse también del modo descrito en el esquema 5. R⁹ es alquilo inferior, p. ej. metilo o etilo, PG² es un grupo protector, p.ej. bencilo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, o tetrahidropirano-2-ilo, PG³ es un grupo protector adecuado, por ejemplo tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, LG es un grupo saliente, p.ej. cloro o bromo.

En el paso a, esquema 5, se convierte la amina primaria 14 en la amina secundaria 25 por una reacción de aminación reductora con un derivado carbonilo 24A o por una reacción de sustitución nucleófila con el haluro 24B. La reacción de aminación reductora con el 24A se realiza de modo similar al esquema 2, paso d. La reacción de sustitución nucleófila con el 24B se realiza de modo similar al esquema 4, paso a.

En el paso b, esquema 5, se condensa el aminoácido protegido sobre N 19 con la amina 25 de modo similar al esquema 4, paso b, obteniéndose el compuesto 26. En el caso de que la presencia de un grupo hidroxilo en R³ o R⁴ (p.ej. R³ o R⁴ = hidroxilo o hidroximetilo) pueda interferir en la reacción de formación de amida, el hidroxilo de 14 podrá protegerse transitoriamente en forma de éter de trimetilsililo por reacción con el clorotrimetilsilano, en presencia de una base, p.ej. trietilamina o N-metilmorfolina.

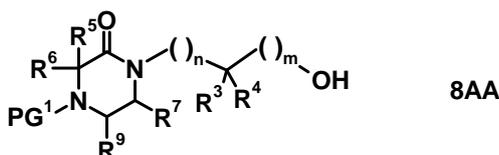
En el paso c, esquema 5, la descomposición del acetal, eliminación del grupo protector de amina, PG³, y ciclación reductora del compuesto 26 conduce a la piperazinona 23AA. Esta conversión se realiza empleando los mismos reactivos y condiciones descritas para el esquema 4, paso d.

Esquema 5



En el esquema 5, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, m y n tienen los significados definidos antes. R^e es alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo.

El compuesto intermedio 8A, en el que R⁸ es H, se representa mediante la fórmula general 8AA.



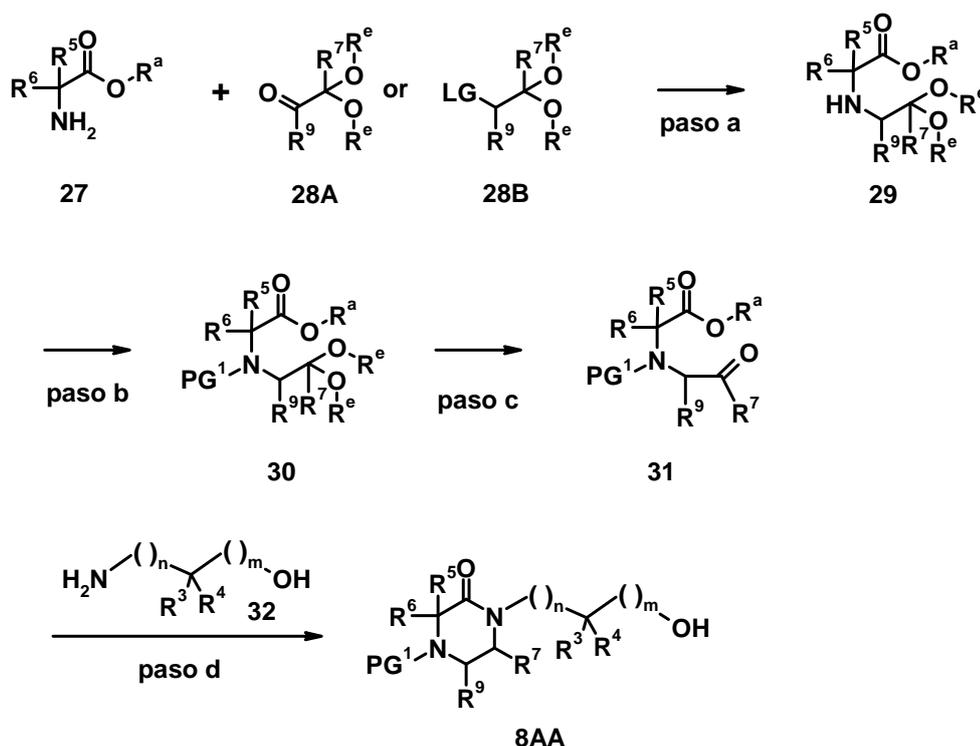
El compuesto intermedio 8AA puede sintetizarse también del modo descrito en el esquema 6. R^a y R^e son alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo, PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, LG es un grupo saliente, p.ej. cloro o bromo.

En el paso a, esquema 6, se convierte el éster de aminoácido 27 en la amina secundaria 29 por reacción con el aldehído 28A o el haluro 28B, de modo similar al esquema 5, paso a.

En el paso b, esquema 6, por protección del grupo amino del 29 se obtiene el carbamato 30. Esta conversión se realiza de modo similar al esquema 4, paso f.

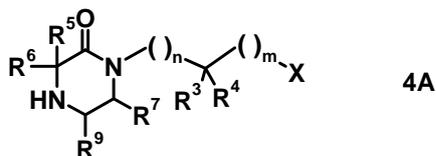
En el paso c, esquema 6, se destruye el grupo acetal del 30, formándose el compuesto carbonilo 31. Esta reacción se efectúa con preferencia por transacetalización empleando una cetona adecuada como disolvente, p.ej. la acetona o 2-butanona, en presencia de un catalizador adecuado, p.ej. Amberlyst[®] 15 o tolueno-4-sulfonato de piridinio, opcionalmente en presencia de agua, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente. Como alternativa, la reacción se lleva a cabo en presencia de soluciones acuosas ácidas, p.ej. ácido fórmico o ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0°C y 20°C.

- 5 En el paso d, esquema 6, se convierte el aldehído o cetona 31 en la piperazinona 8AA por una reacción de aminación reductora con un aminoalcohol 32, formándose un compuesto intermedio aminoéster, y posterior ciclación. La aminación reductora se realiza de modo similar al esquema 2, paso d. La posterior ciclación del aminoéster normalmente se produce de forma espontánea. En los casos en los que el compuesto intermedio aminoéster no se cycle espontáneamente (probablemente cuando $n = 0$ ó 1 y R^3 y/o $R^4 \neq H$), la ciclación puede facilitarse p.ej. empleando una base de tipo carbonato potásico, en un disolvente del tipo metanol o etanol, del modo descrito en la sección experimental.

Esquema 6

- 10 En el esquema 6, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , m y n tienen los significados definidos antes. R^a y R^e son alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo.

El compuesto intermedio 4, en el que R^8 y R^{10} es H, p es 0 y Y^1 es C(O), se representa mediante la fórmula general 4A:



- 15 en la que X, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , m y n tienen los significados definidos antes.
- 20 El compuesto intermedio 4A puede sintetizarse también del modo descrito en el esquema 7. PG^3 y PG^4 son grupos protectores adecuados, por ejemplo tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, LG es un grupo saliente, p.ej. cloro o bromo, R^e es alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo.

- 25 En el paso a, esquema 7, se oxida el alcohol 33A al aldehído 34 de modo similar al esquema 2, paso c. Como alternativa, el aldehído 34 puede obtenerse a partir del alqueno 33B empleando métodos y reactivos ya conocidos en la técnica, p.ej. se hace reaccionar el 33B con peryodato sódico en presencia de cantidades catalíticas de una fuente apropiada de osmio, por ejemplo el óxido de osmio (VIII) o el osmato (VI) potásico dihidratado, en disolventes del tipo acetona, alcohol tert-butílico, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 30°C .

- 30 En los casos, en los que R^3 o R^4 del 33A sean CH_2OH , este grupo hidroxilo y el carbamato N-H se protegen por conversión en el derivado 2,2-dimetil-oxazolidina, del modo descrito en la sección experimental. Los alcoholes de la fórmula 33A y los alquenos de la fórmula 33B son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito en la sección experimental.

En el paso b, esquema 7, se hace reaccionar el aldehído 34 con la amina de la fórmula general $\text{HN}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$, de modo similar al esquema 2, paso d, obteniéndose el compuesto 35.

5 En los casos, en los que el carbamato N–H y el grupo hidroxilo de R^3 o R^4 se hayan protegido previamente, por ejemplo en forma del derivado 2,2-dimetil-oxazolidina, este heterociclo se descompone por reacción con un catalizador ácido adecuado, p.ej. el Amberlite® IR-120, en disolventes del tipo metanol o etanol, en presencia de agua, a temperatura ambiente.

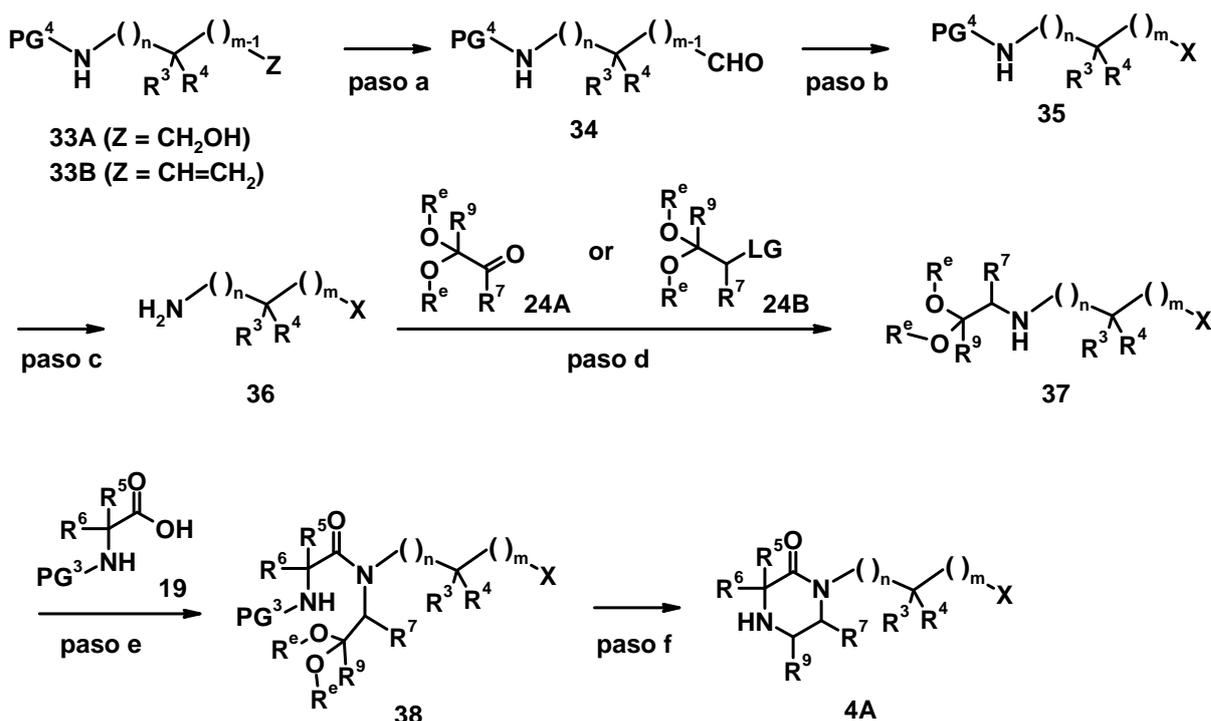
10 En el paso c, esquema 7, se elimina el grupo protector del 35 de modo similar al esquema 1, paso b, obteniéndose el compuesto 36.

En el paso d, esquema 7, se convierte la amina primaria 36 en la amina secundaria 37 por reacción con 24A o 24B, de modo similar al esquema 5, paso a.

15 En el paso e, esquema 7, el aminoácido protegido sobre N 19 se condensa con la amina 37 de modo similar al esquema 5, paso b, obteniéndose el compuesto 38.

20 En el paso f, esquema 7, por descomposición del acetal, eliminación del grupo protector de amina, PG^3 , y ciclación reductora del 38 se obtiene la piperazinona 4A. Esta conversión se realiza de modo similar al esquema 5, paso c.

Esquema 7



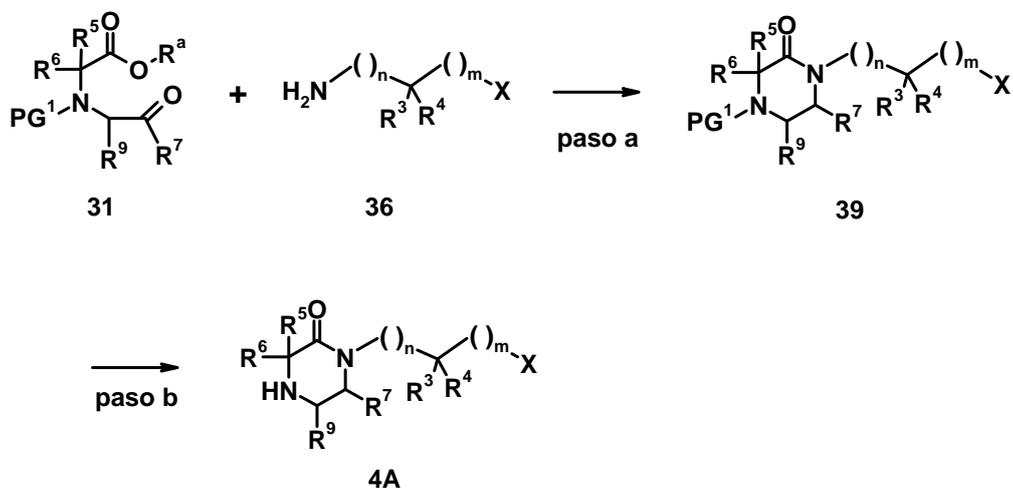
25 En el esquema 7, X, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , m y n tienen los significados definidos antes. R^e es alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo.

Los compuestos de la fórmula 4A pueden sintetizarse también del modo descrito en el esquema 8. PG^1 es un grupo protector, p.ej. tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

30 En el paso a, esquema 8, se convierten el compuesto carbonilo 31 y la amina 36 en la piperazinona 39 de modo similar al esquema 6, paso d.

En el paso b, esquema 8, se elimina el grupo protector del 39, formándose el compuesto 4A. Esta reacción se realiza de modo similar al esquema 1, paso b.

Esquema 8



En el esquema 8, X, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, m y n tienen los significados definidos antes.

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden sintetizarse también del modo descrito en el esquema 9.

En el paso a, esquema 9, se elimina el grupo protector del 8, formándose el compuesto 23. Esta reacción se realiza de modo similar al esquema 1, paso b.

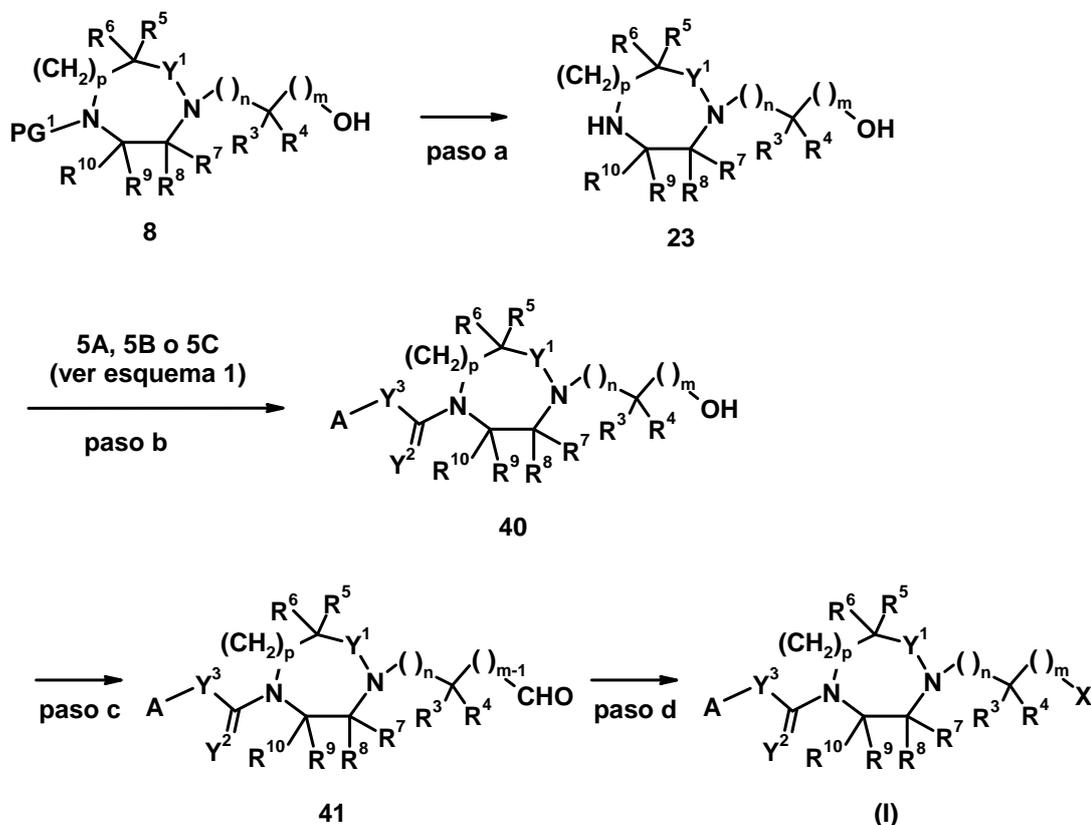
10 En el caso de que p sea 0, R¹⁰ sea H y Y¹ sea C(O), los compuestos de la fórmula 23 se representan mediante la fórmula 23A y pueden sintetizarse también del modo descrito en el esquema 4.

En el paso b, esquema 9, se convierte el compuesto 23 en el 40 por reacción con 5A, 5B o 5C, de modo similar al esquema 1, paso c.

15 En el paso c, esquema 9, se oxida el alcohol 40 al aldehído 41, de modo similar al esquema 2, paso c.

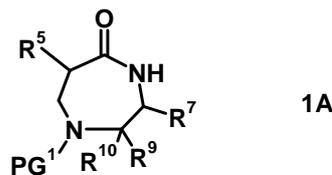
En el paso d, esquema 9, se hace reaccionar el aldehído 41 con la amina de la fórmula general HN(R¹)(R²), de modo similar al esquema 2, paso d, obteniéndose el compuesto (I).

Esquema 9



En el esquema 9, A, X, Y¹, Y², Y³; R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, n y p tienen los significados definidos antes.

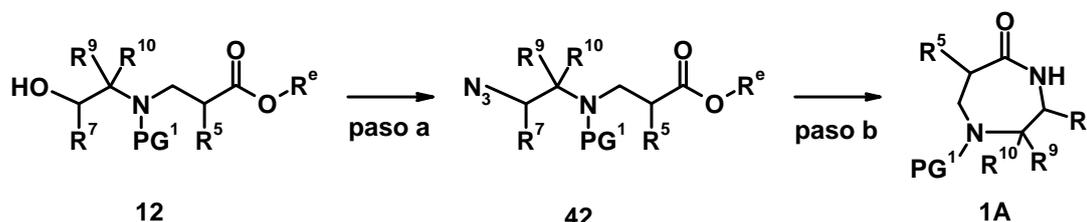
- 5 El compuesto intermedio 1, en el que R⁶ y R⁸ son H, p es 1 y Y¹ es C(O), se representa mediante la fórmula general 1A:



en la que R⁵, R⁷, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos antes.

- 10 Los compuestos intermedios 1A son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito en el esquema 10. El PG¹ es un grupo protector adecuado, por ejemplo el tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, R⁹ es alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo.
- 15 En el paso a, esquema 10, se convierte el hidroxiéster 12 en el azidoéster 42 aplicando métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. la reacción de Mitsunobu. Esta reacción puede efectuarse empleando una fuente adecuada de azida, p.ej. la difenilfosforil-azida y un azodicarboxilato de dialquilo, p. ej. azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente inerte, p.ej. tetrahidrofurano o tolueno, a temperaturas entre 0°C y 100°C.
- 20 En el paso b, esquema 10, se convierte el azidoéster 42 en la [1,4]diazepan-5-ona 1A, empleando reactivos y métodos ya conocidos en la técnica, p.ej. una ciclación reductora. Por ejemplo, la reacción se efectúa en atmósfera de hidrógeno con una presión entre 1 bar y 100 bares, en presencia de un catalizador adecuado, p.ej. paladio sobre carbón activo, a temperaturas entre 0°C y 100°C, en un disolvente del tipo metanol o etanol, opcionalmente en presencia de una base, p.ej. carbonato potásico.

Esquema 10



En el esquema 10, R^5 , R^7 , R^9 y R^{10} tienen los significados definidos antes. R^e es alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo.

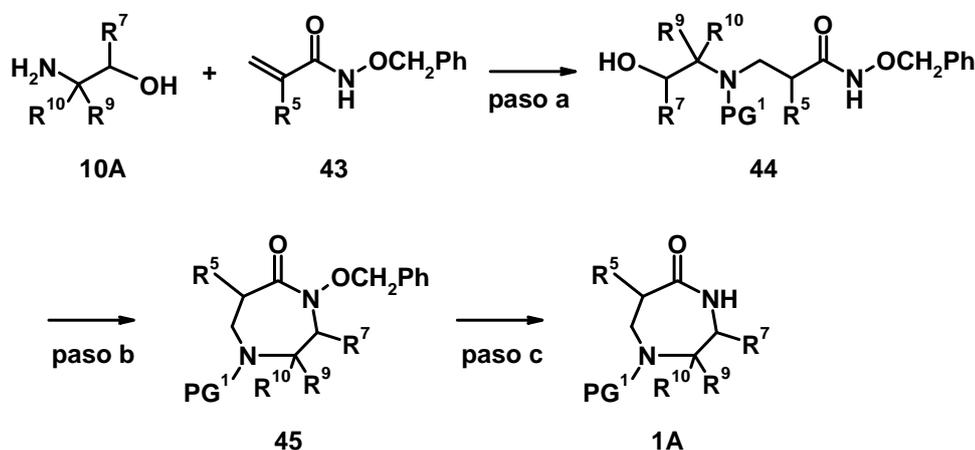
- 5 Los compuestos intermedios 1A pueden sintetizarse también del modo descrito en el esquema 11. PG^1 es un grupo protector adecuado, por ejemplo el tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

En el paso a, esquema 11, se hace reaccionar el aminoalcohol 10A con la N-benciloxiacrilamida 43, y el compuesto intermedio amina secundaria se transforma en el compuesto 44, de modo similar al esquema 3, paso a.

- 10 En el paso b, esquema 11, se cicla la hidroxiamida 44 para formar la [1,4]diazepan-5-ona 45, aplicando métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. la reacción de Mitsunobu. En esta reacción se requiere una fosfina, con preferencia la trifenilfosfina, y un azodicarboxilato de dialquilo, p.ej. azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y se efectúa en un disolvente inerte, p.ej. tetrahidrofurano o tolueno, a temperaturas entre 0°C y 100°C .

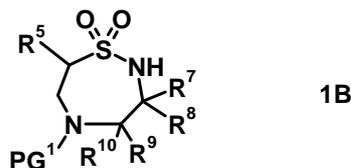
- 15 En el paso c, esquema 11, se elimina el grupo benciloxi del 45, formándose el compuesto 1A. Esta reacción se efectúa empleando reactivos y métodos ya conocidos en la técnica, p. ej. una hidrogenación catalítica. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en atmósfera de hidrógeno con una presión entre 1 bar y 100 bares, en un disolvente del tipo metanol o etanol, en presencia de un catalizador adecuado, p.ej. paladio sobre carbón activo, a temperaturas entre 20°C y 150°C .
- 20

Esquema 11



En el esquema 11, R^5 , R^7 , R^9 y R^{10} tienen los significados definidos antes.

- 25 El compuesto intermedio 1, en el que R^6 es H, p es 1 y Y^1 es $S(O)_2$, se representa mediante la fórmula general 1B:



en la que R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados definidos antes.

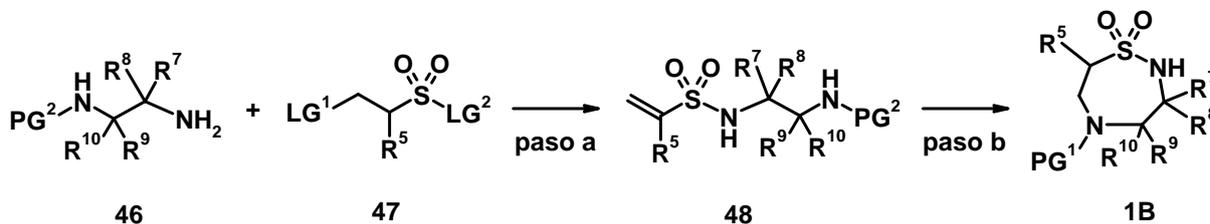
30

Los compuestos intermedios 1B pueden sintetizarse del modo descrito en el esquema 12. PG¹ es un grupo protector ortogonal adecuado, p.ej. tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, PG² es un grupo protector adecuado, p.ej. tert-butoxicarbonilo, LG¹ y LG² son grupos saliente, p.ej. cloro o yodo.

5 En el paso a, esquema 12, se hace reaccionar el derivado 1,2-diaminoetano protegido 46 con un haluro de β-halo-sulfonilo 47 en presencia de una base, p.ej. trietilamina, en un disolvente del tipo diclorometano o tetrahydrofurano, a temperaturas entre -20°C y 20°C. El compuesto intermedio β-halosulfonamida resultante se somete después a una eliminación en medio básico del haluro de hidrógeno, formándose la vinilsulfonamida 48. Las bases idóneas para efectuar el paso de eliminación son p.ej. carbonato sódico acuoso o carbonato potásico acuoso.

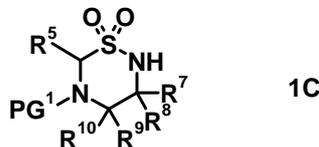
10 En el paso b, esquema 12, se elimina el grupo protector de 48 en condiciones adecuadas. En el caso de que PG² sea tert-butoxicarbonilo, la desprotección se realiza con preferencia con una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente del tipo 1,4-dioxano. El compuesto intermedio resultante, el clorhidrato de la N-(2-aminoetil)-sulfonamida, se cicla seguidamente para obtener el [1,2,5]tiadiazepano-1,1-dióxido, empleando una base, p.ej. trietilamina o carbonato potásico, en un disolvente del tipo metanol o etanol. Finalmente se protege el compuesto intermedio [1,2,5]tiadiazepano-1,1-dióxido de modo similar al esquema 4, paso f, obteniéndose el compuesto 1B.

Esquema 12



20 En el esquema 12, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos antes.

El compuesto intermedio 1, en el que R⁶ es H, p es 0 y Y¹ es S(O)₂, se representa mediante la fórmula general 1C:



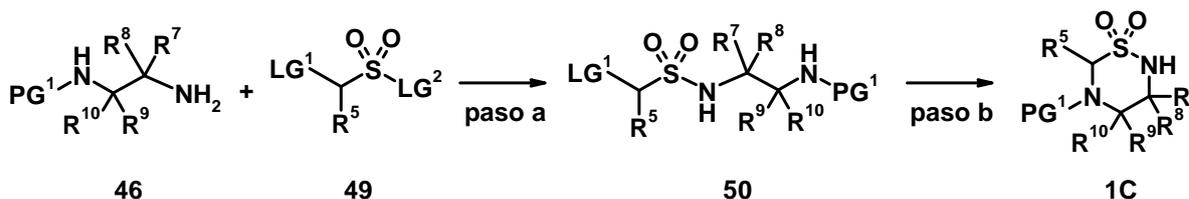
25 en la que R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos antes.

Los compuestos intermedios 1C pueden sintetizarse del modo descrito en el esquema 13. PG¹ es un grupo protector adecuado, p.ej. tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, LG¹ es un grupo saliente, p.ej. cloro o yodo.

30 En el paso a, esquema 13, se hace reaccionar el derivado 1,2-diaminoetano protegido 46 con un haluro de halometilsulfonilo 49 en presencia de una base, p.ej. trietilamina, en un disolvente del tipo diclorometano o tetrahydrofurano, a temperaturas entre -20°C y 20°C, formándose la sulfonamida 50.

35 En el paso b, esquema 13, se cicla la sulfonamida 50 obteniéndose el [1,2,5]tiadiazinano-1,1-dióxido 1C. Esta reacción se realiza en presencia por lo menos de dos equivalentes de una base adecuada, p.ej. hidruro sódico o tert-butolato potásico, en un disolvente del tipo tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 0°C y 100°C.

Esquema 13



40 En el esquema 13, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos antes.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o un eluyente quiral). La invención abarca a todas estas formas.

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula (I) son antagonistas del receptor CCR2, y presentan también algo de actividad antagonista contra el CCR3 y el CCR5. Por consiguiente, estos compuestos impiden la migración de varias poblaciones de leucocitos mediante el bloqueo de la estimulación del CCR2. Pueden utilizarse, pues, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, tales como la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, isquemia crítica de extremidades (CLI), pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, paro cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, lesión de reperfusión isquémica, apoplejía, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad de intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis y/o quemaduras/úlceras en diabetes/CLI y asma.

La indicación preferida es la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular enfermedades oclusivas de arterias periféricas o aterotrombosis.

Por tanto, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido antes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca igualmente a los compuestos descritos anteriormente para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades oclusivas de arterias periféricas, isquemia crítica de extremidades, pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia de ventrículo izquierdo, lesión por reperfusión isquémica, apoplejía, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis, quemaduras/úlceras en diabetes/CLI, alergia y asma.

La invención se refiere también al uso de los compuestos descritos antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades oclusivas de arterias periféricas, isquemia crítica de extremidades, pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia de ventrículo izquierdo, lesión por reperfusión isquémica, apoplejía, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis, quemaduras/úlceras en diabetes/CLI, alergia y asma. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito antes.

La invención se refiere también a un proceso y a los compuestos intermedios para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) así como un proceso para la obtención de los compuestos intermedios.

La actividad antagonista del receptor CCR2 que despliegan los compuestos de la presente invención puede demostrarse en los ensayos siguientes.

Ensayos de fijación del receptor

Los ensayos de fijación se realizan con membranas de células CHOK1-CCR2B-A5 (Euroscreen) que sobreexpresan de modo estable el CCR2B humano.

Se preparan las membranas por homogeneización de las células en 10 mM Tris de pH 7,4, 1 mM EDTA, 0,05 mM benzamidina, leupeptina 6 mg/l y se separan los fragmentos por centrifugación a 1000 rpm. Después se aíslan las membranas a 100000 g en 50 mM Tris de pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, glicerina del 10%, benzamidina 0,05 mM, leupeptina 6 mg/l.

Para la fijación se añaden los compuestos antagonistas del CCR2 en varias concentraciones en 50 mM HEPES de pH 7,2, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0,5% BSA, 0,01% NaN₃, junto con 100 pM MCP-1-I¹²⁵ (PerkinElmer, 2200 Ci/mmoles) hasta un 5 fmoles de membranas de CCR2 y se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora. Para el control inespecífico se añade 57,7 nM MCP-1 (R&D Systems o preparado en Roche). Se recogen las membranas en placas de GF/B (filtro de fibra de vidrio; PerkinElmer), se equilibran con 0,3% polietilenoimina, 0,2% BSA, se secan con aire y se determina la fijación mediante recuento en un aparato del tipo Topcounter (NXT Packard). Se define la fijación específica como la fijación total menos la fijación no específica y se sitúa de forma típica en un 90-95% de la

fijación total. Se indica la actividad antagonista como concentración de inhibidor requerida para conseguir una inhibición del 50 % (IC₅₀) de la fijación específica.

Ensayo de movilización del calcio

5 Se cultivan las células CHOK1-CCR2B-A5 (de Euroscreen) que sobreexpresan de modo estable al receptor de quimioquina humano 2, isoforma B, en el medio nutriente Hams F12 suplementado con un 5% de FBS, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, 400 µg/ml de G418 y 5 µg/ml de puromicina.

10 Para el ensayo se cultivan las células durante una noche en placas negras de poliestireno de fondo plano, de 384 hoyos (Costar) a 37°C y un 5% de CO₂. Después de lavar con DMEM, 20 mM Hepes, 2,5 mM probencida, 0,1% BSA (tampón de ensayo DMEM) se cargan las células con 4 µM Fluo-4 en el mismo tampón de ensayo DMEM a 30°C durante 2 horas. Se elimina el exceso de colorante y se lavan las células con tampón de ensayo DMEM. Se preparan las placas de 384 hoyos con los compuestos con tampón de ensayo DMEM / 0,5% DMSO con o sin diversas concentraciones de los compuestos a ensayar. Normalmente se ensaya la actividad agonista y antagonista de los compuestos.

20 Se añaden estos compuestos a las placas de ensayo y se hace el seguimiento de su actividad agonista en forma de fluorescencia durante 80 segundos en un aparato FLIPR (excitación a 488 nm; emisión a 510-570 nm; Molecular Devices). Después de 20-30 min de incubación a 30 °C se añaden 20 nM de MCP-1 (R&D; Roche) y se mide la fluorescencia durante 80 segundos. Los incrementos de calcio intracelular se registran como fluorescencia máxima después de la exposición al agonista menos la fluorescencia basal antes de la exposición. Aumenta la actividad antagonista como concentración de inhibidor requerido para la inhibición del 50 % de los aumentos específicos de calcio.

25 Los compuestos I de la presente invención poseen valores IC₅₀ en el ensayo de la movilización del aprox. de 1 nM a 10 µM, con preferencia de 1 nM a 1,5 µM para el CCR2. En la siguiente tabla se recogen los valores medidos de algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	IC50 (µM)	Ejemplo	IC50 (µM)
1	0,47	2	0,04
3	0,27	4	0,01
5	0,05	6	0,84
7	0,37	9	0,42
10	0,78	11	0,98
18	0,60	21	0,37
22	0,77	25	0,38
26	0,58	27	0,54
30	0,96	35	0,94
37	0,05	38	0,21
40	0,36	42	0,11
43	0,61	45	0,002
46	0,007	47	0,007
48	0,37	49	0,16
50	0,12	51	0,25
52	0,96	53	0,001
54	0,006	55	0,004
56	0,002	57	0,24
58	0,003	60	0,06
61	0,21	62	0,03
63	0,0051	65	0,021
66	0,033	68	0,003
69	0,005	70	0,004
71	0,002	72	0,008
73	0,021	74	0,064
75	0,003	76	0,003
77	0,11	78	0,002
79	0,003	80	0,001
81	0,009	82	0,004
83	0,009	84	0,042
85	0,18	86	0,192
87	0,005	88	0,097
89	0,025	90	0,001

Ejemplo	IC50 (µM)	Ejemplo	IC50 (µM)
91	0,006	92	0,624
93	0,002	94	0,293
95	0,565	99	0,024
101	0,316	104	0,382
106	0,001	107	0,002
108	0,002	109	0,010
110	0,005	111	0,017
112	0,002	113	0,001
114	0,006	115	0,010
116	0,005	118	0,003
119	0,004	120	0,002
121	0,006	122	0,023
123	0,248	124	0,004
125	0,016		

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.
- 10 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resultará familiar a cualquier experto en la materia, que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales soporte sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.
- 15 Los materiales soporte idóneos no son solamente los materiales soporte inorgánicos, sino también los materiales soporte orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales soporte idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales soporte idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.
- 20
- 25 Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes usuales, los agentes que mejoran la consistencia, el aroma, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.
- 30
- 35 La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites dependiente de la enfermedad a controlar, la edad y el estado de salud individual del paciente y el modo de administración y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a 300 mg. En función de la dosificación es conveniente administrar la dosis diaria dividida en varias unidades de dosificación, p.ej. en 1-3 subdosis.
- 40 Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg, con preferencia de 1 a 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Ejemplos

- 45 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

Abreviaturas

aq. = acuoso, eq. = equivalentes, FTIR = espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier, CG = cromatografía de gases, HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, IPC = control en proceso, ISP = espray electrónico, EM = espectrometría de masas, RMN = espectroscopía de resonancia magnética nuclear, sat. = saturado, TEMPO = 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, CCF = cromatografía de capa fina.

5

Compuesto intermedio 1

(rac)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-yodo-butilato de metilo

A) (S)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-metanosulfonilo-butilato de metilo

10 Se trata una solución de 2,48 g (10,00 mmoles) de (S)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-butilato de metilo (J. Am. Chem. Soc. 127, 1090, 2005) en 50 ml de diclorometano con 2,09 ml (15,00 mmoles, 1,5 eq.) de trietilamina y a 0°C durante 5 min con 0,82 ml (10,50 mmoles, 1,051 eq.) de cloruro de metanosulfonilo. Después de 1 h a 0°C se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa de dihidrogenofosfato potásico al 10 %/éter de dietilo (x3), se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (recién preparada) y se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (recién preparada) y una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 2,91 g (89%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM = 327,1 (MH⁺).

15

B) (rac)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-yodo-butilato de metilo

20 Se trata una solución de 2,89 g (8,85 mmoles) de (S)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-metanosulfonilo-butilato de metilo en 90 ml de 2-butanona con 2,65 g (17,70 mmoles) de yoduro sódico y se agita a 90°C durante 1,25 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra y se concentra. Se suspende el residuo en diclorometano, se trata con Na₂SO₄ y se filtra, obteniéndose después de la concentración 2,94 g (93%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón oscuro. EM = 343,0 (M-CH₃)⁺.

20

25 Compuesto intermedio 2

(S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol; clorhidrato

a) 4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo

30 Método A

A una solución de dietil-cinc (solución 1,1 M en tolueno, 37,5 ml, 0,04 mmoles) en 1,2-dicloroetano (80 ml) se le añade a 0°C el cloroyodometano (5,99 ml, 0,08 mmoles) en atmósfera de Ar. Se agita esta mezcla durante 15 minutos, se le añade una solución de 3-hidroxi-4-metileno-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (J. Org. Chem. 66, 2487, 2001) (4,19 g, 19,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml), después se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 0,5 h y se deja calentar a temperatura ambiente, agitándola durante 1 h más. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa sat. de cloruro amónico, se separan las fases, se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentra. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (SiO₂; acetato de etilo/heptano 2:8-1:1) se obtiene el producto epigrafiado (2,4 g, 54%) en forma de sólido cristalino. EM = 228,2 (MH⁺).

35

40

Método B

Se disuelven a 25°C 2,00 g (9,4 mmoles, 1 eq.) del 3-hidroxi-4-metileno-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en tolueno a 25°C. Se añaden 17,05 ml (2 eq.) de una solución 1,1 M de dietil-cinc en tolueno a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de reacción por debajo de 30°C. Pasados 15-30 min a 25°C, se añaden 2,29 ml (3 eq.) de diyodometano durante 2-3 h manteniendo la temperatura de reacción a 25°C (el seguimiento de la reacción se hace con mediciones Tr-Tj y/o FTIR "en línea" de la reacción). Pasados 30-60 min del término de la adición se añaden 4,57 ml del ácido 2-etil-hexanoico a la suspensión blanca resultante, a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de reacción entre 25 y 30°C. Se agita la suspensión densa blanca durante 30 min. Se le añaden 10 ml de heptano y después una mezcla formada por 20 ml una solución acuosa de amoníaco al 25% y 30 ml agua. Se separa la fase orgánica y se lava con una mezcla formada por 10 ml una solución acuosa de amoníaco al 25% y 30 ml de agua. Se lavan las fases orgánicas con 20 ml de una solución acuosa semisaturada de cloruro sódico, se reúnen, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, formándose un aceite (que puede cristalizar en reposo). Se purifica el espiro-piperidinol en bruto por cristalización en heptano o como alternativa en éter de metilo y tert-butilo/ heptano, obteniéndose el producto epigrafiado en un rendimiento aprox. del 80%, en forma de polvo blanco.

45

50

55

b) (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo

60 Método A

Se obtiene el compuesto epigrafiado por separación quiral del (rac)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo en una columna Chiralpak[®] AD (heptano/2-propanol 95:5).

65 Método B

5 Se disuelve el 4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (3,00 g; 13,07 mmoles) en éter de metilo y tert-butilo (20,5 ml) y butirato de vinilo (6,5 ml). Se calienta la solución a 50°C y se inicia la reacción con la adición de la Lipasa TL (3,0 g; Meito Sangyo, Tokyo). Se agita la solución a 50°C durante 46 h hasta que el exceso
 10 enantiomérico del alcohol retenido sea de >99%. Se filtra la enzima, se lava la torta del filtro con éter de metilo y tert-butilo y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se cromatografía el aceite residual a través de gel de sílice (80 g; 0,040-0,063 mm; diclorometano → diclorometano/acetona 9:1) para separar el (R)-butirato formado, ópticamente enriquecido, del (S)-alcohol retenido (1,18 g de cristales blancos; 40%). Análisis, pureza: >99 según CG; >99% ee (CG en columna BGB-176; 30 m x 0,25 mm; H₂; 1,2 bares; de 80°C a 210°C a razón de 3°C/min; inyec. a 200°C; det. a 215°C; Tiempos de retención: (R)-alcohol = 28,58 min, (S)-alcohol = 29,00 min). [α]_D = -43,35° (c = 1,00, CHCl₃).

Método C

15 Paso 1: 4-oxo-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo
 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo, mediante una oxidación con TEMPO/blanqueo o por oxidación de Swern:

20 a) Oxidación con TEMPO/blanqueo

25 A una solución del 4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (20,0 g, 88,0 mmoles) en diclorometano (170 ml) se le añaden el bromuro sódico (1,092 g, 10,6 mmoles), bicarbonato sódico (2,439 g, 29,0 mmoles) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (237,1 mg, 1,49 mmoles). Se enfría la mezcla a -5°C y durante 10 min se le añade una solución de hipoclorito sódico solución (al 9,5% en agua, 55,16 ml) formándose un color rojo y la temperatura sube a 9°C. Se agita la mezcla a 0-5°C durante 35 min y, dado que la conversión no es completa (queda un 2,5% de material de partida), se añade más solución de hipoclorito sódico (al 9,5% en agua, 7,0 ml) durante 30 min y se agita la mezcla durante 30 min más a 0°C. El análisis de CG indica que la conversión es completa (queda <0,1% del material de partida). Durante 10 min se añade una solución de tiosulfato sódico (al 10% en agua, 100 ml) produciéndose una decoloración. Se separa la fase orgánica, se lava con agua (100 ml), se seca con sulfato sódico (50 g), se filtra y se concentra (15 mbares, 40°C), obteniéndose el 4-oxo-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo en forma de polvo amarillento (19,84 g), de pureza según CG = 99a%. Se disuelve el polvo en éter de metilo y tert-butilo caliente (20 ml), se le añade heptano (60 ml) para inducir la cristalización y se agita la suspensión blanca a 0-5°C durante 1,5 h. Por filtración, lavado con heptano (20 ml) y secado (10 mbares, 45°C) se obtiene el 4-oxo-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (17,25 g, 87%) en forma de material cristalino blanco, pureza según CG = 100%. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): 4,08 (s, CH₂(5)), 3,66 (m, CH₂(7)), 1,88 (m, CH₂(8)), 1,48 (s, tert-Bu), 1,40 (m, 2 H), 0,81 (m, 2H).

35 b) Oxidación de Swern

40 A una solución de cloruro de oxalilo (42,35 ml, 0,480 moles) en diclorometano (910 ml) se le añade a -70°C durante 45 min una solución de sulfóxido de dimetilo (68,24 ml, 0,961 moles) en diclorometano (910 ml). Se agita la solución durante 15 min y se le añade durante 40 min una solución de 4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (91,00 g, 0,400 moles) en diclorometano (910 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°. Se agita la mezcla durante 35 min y se le añade trietilamina (280,4 ml, 2,00 moles) por debajo de -60°C durante 10 min.
 45 Se retira el baño de enfriamiento y se agita la suspensión amarilla durante 1 h y después se trata con agua (1,4 l). Se separa la fase orgánica, se lava con agua (3 x 1 l) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 l) y se concentra. Se disuelve el polvo anaranjado residual en éter de metilo y tert-butilo (1,40 l), se filtra la solución turbia (Hyflo Speedex) para eliminar el material insoluble que tenga y se concentra el líquido filtrado transparente, obteniéndose el 4-oxo-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo en bruto, en forma de polvo amarillo (91,9 g). De disuelve de nuevo el material en éter de metilo y tert-butilo (300 ml) y se purifica por filtración a través de gel de sílice (700 g) empleando una mezcla 3:1 de heptano/éter de metilo y tert-butilo (6,5 l). Por concentración y secado (10 mbares, 40°C) se obtiene el 4-oxo-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo en forma de polvo blancuzco (80,58 g, 89%), pureza según CG = 100a%.

55 Paso 2: (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo

60 Se disuelven la D(+)-glucosa monohidratada (300 g) y cloruro magnésico hexahidratado (1,0 g) en tampón MES 10 mM de pH 6,5 (2,4 l; Sigma M3671). Después de añadir el 4-oxo-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (300 g; 1,33 mmoles) y β-NAD (3,0 g; ácido libre; Roche Diagnostics, n° de cat.: 10 004 626) se reajusta el pH y se calienta la suspensión a 35°C. Se inicia la reacción añadiendo la cetorreductasa KRED-NADH-117 (3,0 g; antes: Biocatalytics, ahora: Codexis) y glucosa-deshidrogenasa GDH-102 (300 mg; Biocatalytics). Se agita vigorosamente la suspensión a 35°C manteniendo el pH constante en 6,5 mediante la adición controlada (pH-stat) de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico. Después de consumir 1,307 l (equivalentes a una conversión del 98%; después de 17 h) se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (10 l). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío (200 mbares/45°C) hasta que ya no se produzca más evaporación de disolvente. Cuando se
 65

enfria el residuo aceitoso (411 g), este empieza a cristalizar y se agita con heptano (1 l) durante 2 h. Se filtran los cristales y se concentra a sequedad el líquido filtrado, se disuelve de nuevo en acetato de etilo (150 ml) y se concentra con vacío del modo antes descrito. Se agita la suspensión cristalina, formada de nuevo cuando se enfria, se agita con heptano (200 ml; 2 h) y se separan los cristales por filtración. Se lavan las dos cosechas de cristales con heptano y se secan con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 93% (250,77 g y 34,60 g de cristales blancos), cada cosecha tiene una pureza de >98,5% según CG y 99,8% ee. $[\alpha]_D = -44,97^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃).

Método D

Paso 1: (S)-3-hidroxi-4-metileno-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelve el 3-hidroxi-4-metileno-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,50 g; 21,10 mmoles) en éter de metilo y tert-butilo (63 ml) y butirato de vinilo (22,5 ml). Se calienta la solución a 50°C y se inicia la reacción con la adición de la Lipasa TL IM (1,08 g (fijada sobre sustrato); Novozymes, Dinamarca). Se agita la solución a 50°C durante 20 h hasta que el exceso enantiomérico del alcohol retenido sea >99%. Se filtra la enzima, se lava la torta del filtro con éter de metilo y tert-butilo y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se cromatografía el aceite residual a través de gel de sílice (100 g; 0,040-0,063 mm; diclorometano → diclorometano/acetona = 9:1) para separar el (R)-butirato formado, ópticamente enriquecido, del (S)-alcohol retenido (1,83 g de cristales blancos; 41%). Análisis, pureza: >99 según CG; >99% ee (CG en columna BGB-176; 30 m x 0,25 mm; H₂; 1,2 bares; de 80°C a 210°C a razón de 3°C/min; iny. a 200°C; det. a 210°C; tiempos de retención: (R)-alcohol = 29,60 min, (S)-alcohol = 29,81 min). $[\alpha]_D = -17,70^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃).

Paso 2: (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 2a, método B, a partir del (S)-3-hidroxi-4-metileno-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

c) (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol; clorhidrato

Se trata a temperatura ambiente una solución del (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxilato de tert-butilo (3,26 g, 14,3 mmoles) en etanol (10 ml) con una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 30 ml), después de 1 h se añade el éter de metilo y tert-butilo (40 ml). Se agita la suspensión durante 1 h y se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,11 g, 90%). Sólido blanco, EM = 128,1 (M+H)⁺.

Obtención alternativa del clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol

i) ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

Se suspenden 219,1 g (1,91 moles, 1 eq.) de tert-butilato potásico en 2,5 l de éter de metilo y tert-butilo y se enfrían a 0-5°C. Se añaden durante 60 min 200 g (1 eq.) de cloruro de ciclopropanocarbonilo, manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C (baño de enfriamiento: etanol-hielo). El seguimiento de la reacción por FTIR en línea indica una reacción de alimentación controlada. Se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 30 min y se añade 1 l de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5 %. Se separa la fase acuosa y se extrae con 500 ml éter de metilo y tert-butilo. Se lavan las fases orgánicas con 500 ml de una solución acuosa semisaturada de cloruro sódico, se reúnen y se concentran a presión reducida (30°C/150 mbares), obteniéndose 271 g del compuesto epigrafiado (rendimiento = 91% corregido con el 8% de éter de metilo y tert-butilo residual).

ii) 1-alil-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

Se disuelven 15,9 ml (1,15 eq.) de diisopropilamina en 65 ml de tetrahidrofurano y se enfrían a aprox. -10°C. Se añaden 65 ml (1,08 eq.) de una solución 1,6 M de butil-litio en hexano durante 25 min, manteniendo la temperatura entre -10°C y 0°C. Después de 50 min a aprox. -5°C, se enfría la mezcla reaccionante a -75°C. Se añade durante 15 min una solución de 15 g (96,7 mmoles, 1 eq., pureza = 92% p/p) de ciclopropanocarboxilato de tert-butilo en 20 ml tetrahidrofurano manteniendo la temperatura entre -75°C y -70°C. Se agita la mezcla reaccionante a -75°C durante 5 h (se forma una mezcla reaccionante lechosa después de 2,5 h). Se añade durante 20 min una solución de 12,87 g (1,10 eq.) de bromuro de alilo manteniendo la temperatura entre -75°C y -60°C. Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 h, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se le añaden 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y después 30 ml de agua, formándose una mezcla bifásica transparente. Se extrae la mezcla 3 veces con 50 ml éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida (40°C/20 mbares), obteniéndose 16,44 g de producto en bruto. Se destila el producto en bruto (2 mbares; temperatura en cabeza de columna = aprox. 40°C), obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento aprox. del 65%.

iii) 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

Se disuelven 6,9 g (36,34 mmoles, 1 eq., 96% a% según CG) de 1-alil-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo en 40 ml de diclorometano y 40 ml de metanol. Se enfría la solución a -72°C y se hace burbujear ozono a través de la mezcla reaccionante hasta que se forma un color azul. Se hace burbujear nitrógeno para eliminar el exceso de ozono, hasta obtener una solución incolora. Se añaden 10 ml (3,68 eq.) de sulfuro de dimetilo y 14 ml (2,76 eq.) de trietilamina. Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche a esta temperatura (ensayo del peróxido: negativo, pH 7-8). Se vierte la mezcla reaccionante amarilla sobre 100 ml una solución acuosa saturada de cloruro amónico (reacción exotérmica) y se extrae 3 veces con 70 ml diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el aldehído en bruto, que se purifica por filtración a través de SiO₂ (diclorometano; CCF: acetato de etilo/heptano = 1:2), obteniéndose 3,90 g (pureza = 96% según CG, rendimiento = 56%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite.

iv) 1-[2-(bencil-tert-butoxicarbonilmetil-amino)-etil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

Se disuelven 10,5 g (54,7 mmoles, 1 eq.) del 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo y 13,21 g (1,08 eq.) del éster tert-butílico de la N-bencilglicina en 140 ml de tolueno. Se añaden 21 g (1,63 eq.) de triacetoxiborhidruro sódico (reacción exotérmica, de 25°C a 28°C) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h (IPC por CG). Se añade una solución de 2 ml (0,64 eq.) de ácido acético en 15 ml de tolueno. Después de 30 min a temperatura ambiente se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añaden durante 40 min 100 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (espumación). Se añaden 50 ml de acetato de etilo. Se agita la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se extrae la mezcla con 200 ml y una segunda vez con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con 50 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 21,5 g del compuesto epigrafiado en forma de aceite (rendimiento aprox. 95%, corregido con aprox. un 3% de tolueno residual y un 3% de material de partida amina sin reaccionar).

v) 6-bencil-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ona, clorhidrato

Se disuelven 10,8 g (24,4 mmoles, 1 eq.) de 1-[2-(bencil-tert-butoxicarbonilmetil-amino)-etil]-ciclopropanocarboxilato de tert-butilo en 35 ml de tetrahidrofurano. Se añaden por goteo durante 2,5 h 50 ml (2,05 eq.) de una solución 1 M de hexametildisilazanida de litio en tetrahidrofurano manteniendo la temperatura entre 20°C y 25°C. Después de 2 h a temperatura ambiente (IPC por HPLC) se enfría a -10°C la mezcla reaccionante (que contiene la sal de litio del 6-bencil-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-4-eno-5-carboxilato de tert-butilo) (baño de enfriamiento: etanol-hielo) y se le añaden 75 ml de una solución acuosa 1 M de ácido sulfúrico (la temperatura sube a 2°C). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se elimina el tetrahidrofurano a presión reducida a 40°C. Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 40°C durante 1 h, se agita a temperatura ambiente durante 15 h y a 40°C durante 3 h más para completar la reacción (IPC por CG; el compuesto intermedio 6-bencil-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-4-eno-5-carboxilato de tert-butilo se hidroliza y después se descarboxila). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se neutraliza a pH 7,4 por adición de 10 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se añaden 50 ml de una solución acuosa 1 M de hidrogenocarbonato sódico, situando el pH en 9,4. Se extrae la solución en bruto con éter de metilo y tert-butilo y acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se filtran a través de un cartucho de SiO₂. Se concentra la solución a presión reducida (45°C/20 mbares), obteniéndose 4,56 g del producto en bruto en forma de base libre. Se disuelve el aceite en bruto en 8 ml de acetato de etilo, se enfría a 0°C y se le añaden por goteo 5,1 ml de una solución de cloruro de hidrógeno (4,3 M en acetato de etilo) (reacción exotérmica: de 2°C a 18°C). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a temperatura ambiente (cristales gomosos) y se filtra. Se lava la torta del filtro con 10 ml de acetato de etilo y se seca a presión reducida hasta peso constante, obteniéndose 4,54 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos mate (rendimiento = 74 %).

vi) (S)-6-bencil-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol

Se calienta a 35°C una mezcla de 300 mg de clorhidrato de la 6-bencil-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ona (1,19 mmoles, 1 eq.), 1,5 ml de 2-propanol y 28 ml de un tampón acuoso 30 mM TRIS-HCl (pH 8,1). Se reajusta el pH a 8,0. Se inicia la reacción añadiendo β-NAD (1 mg; ácido libre; Roche Diagnostics, nº cat.: 10 004 626) y cetorreductasa KRED-NADH-117 (29,3 mg; Codexis [antes Biocatalytics]). Se agita la suspensión a 35°C manteniendo el pH constante en 8,0 por adición controlada (pH-stat) de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico. Después de una conversión de aprox. el 80 % en superficie y 1 d, se añaden más 2-propanol (0,3 ml), β-NAD (3 mg; ácido libre; Roche Diagnostics, nº de cat.: 10 004 626), cetorreductasa KRED-NADH-117 (30 mg; Codexis [antes Biocatalytics]) y cloruro magnésico (12,7 mg). Pasados 4 d, la conversión es del 98,5 % en superficie y un consumo de 5,9 ml de una solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico se trata la mezcla reaccionante con cloruro sódico (9 g), acetato de etilo (30 ml) y auxiliar filtrante (1 g de Dicalite Speedex). Se agita la mezcla durante 30 min y se filtra. Se extrae el líquido filtrado 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en un 99,9% e.e. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

vii) (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol

5 Se disuelven 100 mg del (S)-6-bencil-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol en 1 ml de metanol y se hidrogenan con paladio sobre sulfato de bario. Después de la desbencilación (IPC por CG), se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado. Se trata el aminoalcohol con dicarbonato de di-tert-butilo en metanol en presencia de trietilamina. Se analiza el producto de amina protegida con el tert-butoxicarbonilo en bruto por CG quiral (BGB-176; 30 m x 0,25 mm; de 80°C a 210°C en 43 min) y se demuestra que es idéntico al compuesto intermedio 2b.

10 La sal clorhidrato del compuesto epigrafiado puede obtenerse tratando el aminoalcohol con HCl en acetato de etilo.

Obtención del éster tert-butílico de la N-bencilglicina

15 Se disuelven 40 g (205 mmoles, 1 eq.) bromoacetato de tert-butilo en 200 ml de acetonitrilo. Se enfría la solución a 0-5°C y se le añaden en 15 min 47 g de bencilamina (2,14 eq.) en solución en 90 ml de acetonitrilo. Después de 5 min se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h (IPC por CG). Se filtra la suspensión resultante y se concentra hasta peso constante, obteniéndose 49 g de un aceite amarillo. Se disuelve el aceite en 200 ml de heptano y se lava 3 veces con 50 ml de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose 35,8 g del producto en bruto. Por destilación con alto vacío se obtienen 27,2 g del producto epigrafiado (pureza = 95% según CG).

Compuesto intermedio 3

25 (3S,4S)-4-metil-piperidin-3-ol; clorhidrato

a) (rac,trans)-3-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelve el (rac,trans)-1-bencil-4-metil-piperidin-3-ol (Tetrahedron Lett. **41**, 5817, 2000) (13,0 g, 63 mmoles) en metanol con hidróxido de paladio (al 20% sobre carbón activo, 4 g) y se agita en atmósfera de hidrógeno (balón) durante 16 h, pasado este tiempo se añade el dicarbonato de di-tert-butilo (13,8 g, 63 mmoles), se agita la mezcla reaccionante durante 1 h, se filtra a través de Hyflo y se concentra, obteniéndose el producto epigrafiado (13,3 g, 98%) en forma de sólido cristalino. EM = 216,2 (MH⁺).

30 b) (rac,trans)-4-metil-3-(4-nitro-benzoiloxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

35 Se disuelve el (rac,trans)-3-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (6,0 g, 28 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) con trifenilfosfina (8,9 g, 34 mmoles), ácido 4-nitrobenzoico (5,7 g, 34 mmoles), se enfrían a 0°C y se les añade por goteo el azodicarboxilato de diisopropilo (6,9 g, 34 mmoles). Se retira el baño de hielo y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, agitando durante 16 h. Después se absorbe directamente la mezcla reaccionante en el gel de sílice y se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/heptano 2:8), obteniéndose el producto epigrafiado (4,0 g, 40%) en forma de sólido blanco. EM = 365,2 (MH⁺).

40 c) (rac,cis)-3-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

45 Se disuelve el (rac,trans)-4-metil-3-(4-nitro-benzoiloxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,0 g, 14 mmoles) en metanol (70 ml) y se le añade una solución acuosa 6 M de hidróxido sódico (4,5 ml, 27 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h, pasado este tiempo se elimina el disolvente con vacío, se reparte el residuo entre agua y diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentran, obteniéndose el producto epigrafiado (2,6 g, 87%) en forma de sólido cristalino. EM = 216,1 (MH⁺).

50 d) (3S,4S)-4-metil-piperidin-3-ol; clorhidrato

Se separa el (rac,cis)-3-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en una columna Chiralpak AD (isopropanol/heptano = 5:95) y después se desprotege el enantiómero (-) con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM = 116,2 (MH⁺).

Compuesto intermedio 4

(3S,5S)-5-metil-piperidin-3-ol; clorhidrato

60 a) (S)-3-(bencil-etoxicarbonilmetil-amino)-butirato de etilo

Al etanol (55 ml) enfriado a 0°C se le añade por goteo el bromuro de acetilo (41 ml, 0,6 moles) y después una solución de (S)-4-metil-dihidro-furan-2-ona (Tetrahedron **39**, 3107, 1983; 18,6 g, 0,2 moles) en etanol (20 ml). Se retira el baño de hielo y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve de nuevo el residuo en diclorometano, se lava con una solución

acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concentra, obteniéndose (S)-4-bromo-3-metil-butirato de etilo (33,6 g, rendimiento cuantitativo). Se disuelve de nuevo en etanol (100 ml), se enfría a 0°C y se le añaden éster etílico de la N-bencilglicina (28,2 g, 0,14 moles) y trietilamina (22,4 ml, 0,16 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 75°C durante 4 d, pasado este tiempo se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve de nuevo el residuo en diclorometano, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/heptano = 5:95) se obtiene el producto epigrafiado en forma de aceite ligeramente dorado (20,3 g, 43%). EM (ISP) = 322,2 (M+H)⁺.

10 b) (S)-1-bencil-5-metil-piperidin-3-ona

A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 6,4 g, 14 mmoles) en tolueno (90 ml) se le añade el (S)-3-(bencil-etoxicarbonilmetil-amino)-butirato de etilo (20,3 g, 0,06 moles) en tolueno (10 ml) y después etanol (1 ml). Se produce una reacción vigorosa, pasados 15 minutos se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/heptano = 1:9), obteniéndose una mezcla compleja de diastereómeros (7,2 g, 42%). Se disuelve una porción de este material (3,5 g, 13 mmoles) en una solución acuosa de ácido clorhídrico al 25 % (20 ml) y se calienta en un tubo no hermético a 120°C durante 36 h. Se evapora el disolvente, se disuelve de nuevo el residuo en diclorometano, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/heptano = 1:4) se obtiene el producto epigrafiado en forma de sólido cristalino (1,1 g, 43%). EM (ISP) = 204,3 (M+H)⁺.

25 c) (3S,5S)-1-bencil-5-metil-piperidin-3-ol

A una solución de (S)-1-bencil-5-metil-piperidin-3-ona (1,1 g, 5 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se le añade a -78°C la selectrida K (10,8 ml, 11 mmoles, 1 M solución en tetrahidrofurano). Después de 2 h a -78°C se añaden con precaución una gotas de agua, se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se elimina el tetrahidrofurano por evaporación y se disuelve de nuevo el residuo en diclorometano, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. Por purificación mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo/heptano = 1:4) se obtiene el producto epigrafiado en forma de sólido cristalino (0,9 g, 43%). EM (ISP) = 204,3 (M+H)⁺.

35 d) (3S,5S)-5-metil-piperidin-3-ol; clorhidrato

A una solución de la (S)-1-bencil-5-metil-piperidin-3-ona (0,9 g, 4 mmoles) en metanol, se le añade una solución acuosa de ácido clorhídrico del 25 % hasta que el pH sea ácido, después se añade paladio (al 10% sobre carbón activo, 0,2 g). Se agita la mezcla con 1 atmósfera de hidrógeno (balón) durante 6 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Hyflo y se concentra, obteniéndose el producto epigrafiado en forma de polvo blanco (0,66 g, rendimiento cuantitativo). EM (ISP) = 116,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 5

(R,S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-(7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de metilo; diclorhidrato

45 A) (rac)-4-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo
Se trata a 0°C una solución de 6,95 g (28,0 mmoles) de 5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo en 85 ml de N,N-dimetilformamida con 1,47 g (33,6 mmoles) de NaH (al 55 % en aceite) en tres porciones. Pasados 30 min se añaden durante 5 min 10,0 g (28,0 mmoles) de (rac)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-yodo-butirato de metilo (compuesto intermedio 1). Se agita la solución 2,25 h a 0°C y se neutraliza con una solución acuosa fría de hidrogenosulfato potásico al 10 % y se extrae con éter de dietilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na_2SO_4 , se concentran y se purifican por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo = de 4:1 a 2:1), obteniéndose 8,45 g (63 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso amarillo. EM = 479,2 (MH⁺).

55 B) (rac)-4-(3-hidroxi-1-metoxicarbonil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

Se trata a 0°C una solución de 1,53 g (3,20 mmoles) de (rac)-4-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo (concentrado dos veces con tolueno) en 25 ml de diclorometano con 3,20 ml (3,20 mmoles, 1 M en diclorometano) de tricloruro de boro y se mantiene a esta temperatura durante 1 h. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 17 h y se extrae con una solución acuosa saturada fría de hidrogenocarbonato sódico y con acetato de etilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, obteniéndose 1,34 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso amarillo. EM = 365,1 (MH⁺).

C) (rac)-4-(1-metoxicarbonil-3-oxo-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

5 A una solución de 0,31 ml (3,60 mmoles) de cloruro de oxalilo en 7,7 ml de diclorometano se le añade entre -50 y -60°C una solución de 0,53 ml (7,51 mmoles) de sulfóxido de dimetilo en 1,6 ml de diclorometano durante 10 min. Se agita la solución durante 5 min y se le añade durante 10 min una solución de 1,14 g (3,13 mmoles) de (rac)-4-(3-hidroxi-1-metoxicarbonil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo en 6,8 ml diclorometano. Se agita la mezcla durante 15 min y se le añaden durante 20 min 2,18 ml (15,64 mmoles) de trietilamina. Se agita la suspensión durante 1,25 h y se calienta lentamente a 0°C. Se neutraliza la reacción con una solución acuosa fría de dihidrogenofosfato potásico al 10 % (ajustada con una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 10 % a pH 4-5) y se extrae con éter de dietilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de dihidrogenofosfato potásico al 10 %, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 1,25 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM = 363,2 (MH⁺).

15 D) (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

20 Se disuelven 1,09 g (3,01 mmoles) de (rac)-4-(1-metoxicarbonil-3-oxo-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo y 0,59 g (3,61 mmoles) de (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol; clorhidrato (compuesto intermedio 2) en 1,2-dicloroetano/etanol 1:1 (22 ml) y se tratan con 0,50 ml (3,61 mmoles) de trietilamina, 0,79 ml de ácido acético y 0,79 ml (6,32 mmoles, 8 M en piridina) de un complejo de piridina-borano (enfriando con un baño de agua a temperatura ambiente). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,75 h, se reparte entre una solución acuosa saturada fría de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifican por cromatografía flash en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = de 96:4 a 9:1), obteniéndose 1,11 g (78%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM = 474,3 (MH⁺).

30 E) (R,S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-(7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de metilo; diclorhidrato. Se trata una solución de 0,99 g (2,08 mmoles) (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo en 30 ml de metanol con una solución acuosa de 4,16 ml de ácido clorhídrico 1 M y 0,099 g de Pd/C (10%) y se agita en atmósfera de H₂ durante 30 min. Se filtra, se concentra la solución, se disuelve en diclorometano/metanol, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra de nuevo a presión reducida, obteniéndose 1,00 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM = 340,2 (MH⁺).

Compuesto intermedio 6

40 (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-[1,4]diazepano-5-ona

A) (rac)-4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

45 Se trata una solución de 1,53 g (3,20 mmoles) de (rac)-4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 5A) en 32 ml de etanol a 0°C con 0,14 g (6,40 mmoles) de borhidruro de litio. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1,5 h, se neutraliza una solución acuosa fría de hidrogenosulfato potásico al 10 % y se extrae con éter de dietilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 10 %, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 1,29 g (89%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM = 451,2 (MH⁺).

B) (rac)-4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

55 Se disuelven 1,37 g (3,04 mmoles) del (rac)-4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo preparado antes y 0,95 ml (15,20 mmoles) de yoduro de metilo en 4,8 ml de N,N-dimetilformamida. Se enfría (0°C) y se añaden 0,16 g (3,65 mmoles) de NaH (al 55% en aceite). Se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 3 h, se vierte sobre hielo triturado/una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 10 % y se extrae con éter de dietilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 10 % y una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄ y se concentran a sequedad, obteniéndose 1,36 g (96%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 465,3 (MH⁺).

C) (rac)-4-(3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

Se añaden 3,22 ml (3,22 mmoles, 1 M en tetrahidrofurano) de fluoruro de tetrabutilamonio a una solución enfriada (0°C) de 1,36 g (2,93 mmoles) de (rac)-4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo en 29 ml de tetrahidrofurano. Pasados 50 min se añade agua y se extrae con acetato de etilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con agua (2x), se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de metanol del 2% al 4% en diclorometano se obtienen 0,79 g (77%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM = 263 (M).

D) (rac)-4-(1-metoximetil-3-oxo-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 5C, a partir del (rac)-4-(3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 91% en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 349,2 (MH⁺).

E) (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 5D, a partir del (rac)-4-(1-metoximetil-3-oxo-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo y (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol; clorhidrato (compuesto intermedio 2) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 78% en forma de aceite viscoso incoloro. EM = 460,3 (MH⁺).

F) (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-[1,4]diazepan-5-ona

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 5E, a partir del (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo en metanol con solo 0,1 eq. de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 98% en forma de aceite viscoso incoloro. EM = 326,3 (MH⁺).

Compuesto intermedio 7

(S)-2-amino-4-benciloxi-butirato de metilo; clorhidrato

Se añaden por goteo 15,5 ml de cloruro de acetilo a 95 ml de metanol enfriado con hielo. Se agita la solución durante 5 min y se le añaden en una porción 15,47 g (73,91 mmoles) de la O-bencil-L-homoserina (de modo similar al método descrito en Synthesis 1146, 1997). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se calienta a reflujo durante 2,5 h. Se enfría la solución y se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida. Se disuelve el residuo en diclorometano, se concentra y se seca a presión reducida durante una noche, obteniéndose 19,4 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 224,1 (MH⁺).

Compuesto intermedio 8

(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-(7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de metilo; diclorhidrato

A) 3-[benciloxicarbonil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propionato de tert-butilo

Se enfrían (0°C) 6,11 g (100 mmoles) de etanolamina, se tratan con 14,52 ml (100 mmoles) de acrilato de tert-butilo y se agitan a esta temperatura durante 15 min. Durante el calentamiento a temperatura ambiente se inicia la reacción que se mantiene con enfriamiento entre 25 y 30°C y después se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se disuelve el aceite en 500 ml de tetrahidrofurano y se le añaden a 0°C 500 ml de agua, 27,42 g (110 mmoles) de N-(benciloxicarbonilo)succinimida y después 27,88 ml (200 mmoles) de trietilamina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h, se reparte entre una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 10 % y éter de dietilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 10 %, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifican por cromatografía flash en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo = de 4:1 a 1:1), obteniéndose 27,53 g (85%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 324,2 (MH⁺).

B) 3-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de tert-butilo

A una solución de 4,53 ml (35,65 mmoles) de cloruro de oxalilo en 76 ml de diclorometano se le añade entre -50 y -60°C una solución de 5,81 ml (74,40 mmoles) de sulfóxido de dimetilo en 16 ml de diclorometano durante 20 min. Se agita la solución durante 5 min y durante 20 min se le añade una solución de 10,03 g (31,0 mmoles) 3-[benciloxicarbonil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propionato de tert-butilo en 67 ml de diclorometano. Se agita la mezcla durante 15 min y se le añaden durante 25 min 21,6 ml (155 mmoles) de trietilamina. Se agita la suspensión durante 2 h y se calienta lentamente a 0°C. Se neutraliza la reacción con una solución acuosa fría de dihidrogenofosfato

potásico al 10 % (ajustada con dihidrogenofosfato potásico sólido a pH 4-5) y se extrae con éter de dietilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de dihidrogenofosfato potásico al 10 %, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 9,94 g (99,8%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM = 322,1 (MH⁺).

5 C) (S)-4-benciloxi-2-{2-[benciloxicarbonil-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-amino]-etilamino}-butirato de metilo

Se disuelven 3,71 g (11,55 mmoles) de 3-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de tert-butilo y 3,00 g (11,55 mmoles) de (S)-2-amino-4-benciloxi-butirato de metilo; clorhidrato (compuesto intermedio 7) en 1,2-dicloroetano/etanol = 1:1, 80 ml) y se tratan con 1,93 ml (13,86 mmoles) de trietilamina, 3,03 ml de ácido acético y 3,03 ml (24,25 mmoles, 8 M en piridina) de un complejo de piridina-borano (enfriando con un baño de agua a temperatura ambiente). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,25 h, se reparte entre una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y éter de dietilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifican por cromatografía flash en columna de gel de sílice (diclorometano/n-heptano = 1:1 y después con diclorometano, a continuación diclorometano/acetato de etilo = 4:1 y después con acetato de etilo), obteniéndose 4,81 g (79%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM = 529,2 (MH⁺).

20 D) (S)-4-benciloxi-2-{2-[benciloxicarbonil-(2-carboxi-etil)-amino]-etilamino}-butirato de metilo; clorhidrato.

Se enfría (10°C) una solución de 4,58 g (8,66 mmoles) de (S)-4-benciloxi-2-{2-[benciloxicarbonil-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-amino]-etilamino}-butirato de metilo en 17 ml de dioxano, se trata con 21,7 ml (86,7 mmoles) de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano, 10 gotas de agua y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentra la solución, se suspende en acetonitrilo, se concentra (2x), se disuelve en diclorometano, se trata con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose 4,42 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM = 471,2 (M-H⁻).

30 E) 4-((S)-3-benciloxi-1-metoxicarbonil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

Se trata una solución de 4,40 g (8,64 mmoles) de (S)-4-benciloxi-2-{2-[benciloxicarbonil-(2-carboxi-etil)-amino]-etilamino}-butirato de metilo; clorhidrato, en 85 ml de diclorometano con 1,20 g (8,64 mmoles) de trietilamina y a 0°C con 1,99 g (10,37 mmoles) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, clorhidrato. Se deja que el baño de enfriamiento se caliente a temperatura ambiente y después de 15 h se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 10 %/éter de dietilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 10 %, una solución de cloruro sódico al 10 % y se secan con Na₂SO₄, obteniéndose después de evaporar el disolvente 3,74 g (95%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 455,2 (MH⁺).

40 F) 4-((S)-3-hidroxi-1-metoxicarbonil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

Se trata una solución de 0,50 g (1,10 mmoles) de 4-((S)-3-benciloxi-1-metoxicarbonil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo (concentrado dos veces con tolueno) en 9 ml de diclorometano con 1,10 ml (1,10 mmoles, 1 M en diclorometano) de tricloruro de boro. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 6,5 h, se enfría (0°C) y se trata con 0,99 ml (0,90 mmoles, 1 M en diclorometano) de tricloruro de boro, pasadas 15 h a temperatura ambiente, se añaden otros 0,28 ml (0,28 mmoles, 1 M en diclorometano) de tricloruro de boro a la mezcla reaccionante enfriada (0°C). Pasadas 24 h a temperatura ambiente, se extrae la mezcla con una solución acuosa saturada fría de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 0,298 g (75%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 365,0 (MH⁺).

G) 4-((S)-1-metoxicarbonil-3-oxo-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

55 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 5C, a partir del 4-((S)-3-hidroxi-1-metoxicarbonil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 83%, en forma de aceite amarillo. EM = 362,9 (MH⁺).

60 H) 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 5D, a partir del 4-((S)-1-metoxicarbonil-3-oxo-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo y (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol; clorhidrato (compuesto intermedio 2) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 51% en forma de espuma ligeramente amarilla. EM = 474,3 (MH⁺).

l) (S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-(7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de metilo; diclorhidrato

5 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 5E, a partir del 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimiento cuantitativo, en forma de polvo blanco. EM = 340,2 (MH⁺).

Compuesto intermedio 9

10 imidazol-1-carboxilato de 3,4-dicloro-fenilo

Se trata una solución de 5,00 g (30,7 mmoles) de 3,4-diclorofenol en 160 ml de diclorometano con 6,47 g (39,9 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3,5 h, después se reparte entre una solución acuosa 0,5 M de ácido cítrico y diclorometano (3x). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se concentra y se cristaliza en éter de dietilo, obteniéndose 5,03 g (64 %) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos. EM = 256,8 (MH⁺, 2Cl).

Compuesto intermedio 10

20 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona; diclorhidrato

A) 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

25 Se trata a 0°C una solución de 8,52 g (39,75 mmoles) de 5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo en 200 ml de N,N-dimetilacetamida con 2,60 g (59,62 mmoles) de NaH (al 55 % en aceite) en pequeñas porciones. Se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 1 h, después se añade por goteo la 1-(3-cloropropil)piperidina libre en 200 ml de tolueno [se disuelven 49,6 g (250 mmoles, 6,3 eq.) del clorhidrato de 1-(3-cloropropil)piperidina en 262 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrae con tolueno (200 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄]. Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Después de 2 h a 50°C y de enfriar a temperatura ambiente, se neutraliza la mezcla reaccionante con agua (50 ml), se concentra y se disuelve en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico/éter de dietilo. Se extrae de nuevo con éter de dietilo, se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se concentra y se cristaliza en pentano, obteniéndose 12,08 g (90 %) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos. EM = 340,2 (MH⁺).

35 B) 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona; diclorhidrato

Se disuelven 7,3 g (21,50 mmoles) de 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo en 140 ml diclorometano, se enfrían a 0°C, se tratan con 54 ml (215,03 mmoles) de una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano y se calientan a temperatura ambiente. Pasadas 3 h se añaden 40 ml de metanol para disolver el precipitado y se continúa la agitación durante una noche. Se concentra la solución, se disuelve en tolueno y se concentra (2x), obteniéndose 7,71 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 240,1 (MH⁺).

Compuesto intermedio 11

45 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,4]di-azepan-5-ona; diclorhidrato

A) 5-oxo-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

50 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 10A, a partir del 5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo y 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 312,0 (MH⁺).

B) 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,4]di-azepan-5-ona; diclorhidrato

55 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 10B, a partir del 5-oxo-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco mate. EM = 212,1 (MH⁺).

Compuesto intermedio 12

60 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-2-ona, diclorhidrato

A) 3-oxo-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

65 Se añade en porciones a temperatura ambiente el hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 1,96 g, 45 mmoles) a una solución de 3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (6,01 g, 30,0 mmoles) en N,N-

dimetilacetamida (150 ml), después se añade por goteo una solución de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina en tolueno [obtenida a partir del clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina, producto comercial (16,1 g, 94,5 mmoles) por reparto entre tolueno (70 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (70 ml) y secado de la fase orgánica con Na₂SO₄]. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h y se calienta a 75°C durante 80 min. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre éter de dietilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentra. Por cristalización del residuo en éter de dietilo se obtiene el compuesto epigrafiado (3,74 g, 42%). Sólido blanco, EM (ISP) = 298,2 (M+H)⁺.

B) 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-2-ona, diclorhidrato

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 10B, a partir del 3-oxo-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco mate. EM = 198,0 (MH⁺).

Compuesto intermedio 13

2-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,2,5]tiadiazepano-1,1-dióxido, diclorhidrato

Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 276,2 (M+H)⁺, de modo similar al compuesto intermedio 10, pasos A y B. A saber, se alquila el 1,1-dioxo-[1,2,5]tiadiazepano-5-carboxilato de tert-butilo (patente US-6921759) en el paso A con 1-(3-cloropropil)piperidina, formándose el 1,1-dioxo-2-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,2,5]tiadiazepano-5-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege en el paso B.

Compuesto intermedio 14

6-metil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona; diclorhidrato

A) 3-[tert-butoxicarbonil-(2-hidroxi-etil)-amino]-2-metil-propionato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 15A a partir del metacrilato de etilo, etanolamina y dicarbonato de di-tert-butilo. Aceite amarillo, EM (ISP) = 276,3 (M+H)⁺.

B) 6-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 15B a partir del 3-[tert-butoxicarbonil-(2-hidroxi-etil)-amino]-2-metil-propionato de etilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 229,4 (M+H)⁺.

C) 6-metil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 10A a partir del 6-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo y 1-(3-cloropropil)piperidina. Aceite incoloro, EM (ISP) = 354,3 (M+H)⁺.

D) 6-metil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona; diclorhidrato

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 10B a partir del 6-metil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo. Espuma blanca, EM (ISP) = 254,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 15

(R)-2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona; diclorhidrato

A) 3-[tert-butoxicarbonil-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-propionato de etilo

Se añade a 0°C el acrilato de etilo (1,33 g, 13,3 mmoles) al D-alaninol (1,00 g, 13,3 mmoles). Se agita la solución homogénea a temperatura ambiente durante 16 h, después se le añaden el diclorometano (20 ml) y dicarbonato de di-tert-butilo (3,20 g, 14,7 mmoles) y pasadas 4 h se concentra la solución. Por cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano/acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,50 g, 95%). Líquido incoloro, EM (ISP) = 276,2 (M+H)⁺.

B) (R)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

Se añaden a temperatura ambiente la trifeniolfosfina (12,0 g, 45,9 mmoles) y el azodicarboxilato de diisopropilo (9,88 g, 45,9 mmoles) a una solución de 3-[tert-butoxicarbonil-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-propionato de etilo en tetrahidrofurano (600 ml), pasados 2 min se añade la difeniolfosforil-azida (12,6 g, 45,9 mmoles). Después de 16 h se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-acetato de etilo), obteniéndose el 3-[tert-butoxicarbonil-((R)-2-azido-1-metil-etil)-amino]-propionato de etilo ligeramente impuro (8,82 g). Se disuelve en metanol (880 ml), se le añade paladio (al 10% sobre carbón activo, 1,6 g) y carbonato

potásico (42,6 g, 308 mmoles) y se hidrogena la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y con presión atmosférica durante 16 h. Se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado. Por cromatografía (SiO₂; heptano/acetato de etilo = 1:1, después diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 97,5:2,5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,20 g, 21%). Sólido blanco, EM (ISP) = 229,4 (M+H)⁺.

5 C) (R)-2-metil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 10A a partir del (R)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo y 1-(3-cloropropil)piperidina. Aceite incoloro, EM (ISP) = 354,3 (M+H)⁺.

10 D) (R)-2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona; diclorhidrato

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 10B a partir del (R)-2-metil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo, sólido blanco, EM (ISP) = 254,2 (M+H)⁺.

15 Compuesto intermedio 16

20 (R)-2-bencil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

A) (2-benciloxicarbamoil-etil)-((R)-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-carbamato de tert-butilo

Se añade a temperatura ambiente el D-fenilalaninol (880 mg, 5,64 mmoles) a una solución de N-benciloxi-acrilamida (Tetrahedron Letters 35, 5157, 1994; 1,00 g, 5,64 mmoles) en metanol (2 ml). Se agita la solución homogénea a temperatura ambiente durante 5 días, después se calienta a 50°C durante 2 h. Se evaporan los componentes volátiles, se recoge el residuo en diclorometano (30 ml), se añade el dicarbonato de di-tert-butilo (1,36 g, 6,21 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra, se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,24 g, 51%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 429,3 (M+H)⁺.

30 B) (R)-2-bencil-4-benciloxi-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade a <10°C el azodicarboxilato de diisopropilo (806 mg, 3,75 mmoles) a una solución de trifenilfosfina (983 mg, 3,75 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml), después se añade una solución de (2-benciloxicarbamoil-etil)-((R)-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-carbamato de tert-butilo (1,24 g, 2,88 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml). Se agita la mezcla reaccionante a <10°C durante 16 h y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂; heptano/acetato de etilo = 7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (800 mg, 68%). Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 411,3 (M+H)⁺.

40 C) (R)-2-bencil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelve el (R)-2-bencil-4-benciloxi-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (795 mg, 1,94 mmoles) en metanol (21 ml) y se agita a 70°C durante 16 h con una presión de hidrógeno de 8 bares. Se enfría, se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (486 mg, 82%). Espuma blanca, EM (ISP) = 305,3 (M+H)⁺.

D) (R)-2-bencil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 10A a partir del (R)-2-bencil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo y 1-(3-cloropropil)piperidina. Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 430,4 (M+H)⁺.

50 Compuesto intermedio 17

55 (R)-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-2-(3-trifluormetil-bencil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

A) (R)-2-amino-3-(3-trifluormetil-fenil)-propan-1-ol

Se añade a 0°C un complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 21,4 ml, 21,4 mmoles) a una solución de D-3-trifluormetilfenilalanina (2,00 g, 8,57 mmoles) en tetrahidrofurano (45 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h, después se reparte entre una solución acuosa saturada de carbonato sódico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,58 g, 84%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 220,3 (M+H)⁺.

65 B) (2-benciloxicarbamoil-etil)-((R)-1-hidroximetil-2-(3-trifluormetil-fenil)-etil)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 16A a partir del (R)-2-amino-3-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol y N-benciloxiacrilamida. Espuma blanca, EM (ISP) = 497,4 (M+H)⁺.

5 C) (R)-4-benciloxi-5-oxo-2-(3-trifluorometil-bencil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 16B a partir del (2-benciloxicarbamoil-etil)-[(R)-1-hidroximetil-2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamato de tert-butilo. Goma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 479,1 (M+H)⁺.

10 D) (R)-5-oxo-2-(3-trifluorometil-bencil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 16C a partir del (R)-4-benciloxi-5-oxo-2-(3-trifluorometil-bencil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo. Espuma blanca mate, EM (ISP) = 373,3 (M+H)⁺.

15 E) (R)-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-2-(3-trifluorometil-bencil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 10A a partir del (R)-5-oxo-2-(3-trifluorometil-bencil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo y 1-(3-cloropropil)piperidina. Aceite incoloro, EM (ISP) = 520,0 (M+Na)⁺.

20 Compuesto intermedio 18

(R)-5-oxo-2-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 416,4, de modo similar al compuesto intermedio 16, pasos de A a D. A saber, se convierte el D-fenilglicinol en el (2-benciloxicarbamoil-etil)-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbamato de tert-butilo en el paso A y se cicla en el paso B, formándose (R)-4-benciloxi-5-oxo-2-fenil-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo. Por hidrogenación en el paso C se obtiene el (R)-5-oxo-2-fenil-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo, que se alquila con 1-(3-cloropropil)piperidina en el paso D.

30 Compuesto intermedio 19

(R)-5-oxo-2-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, m/e = 444,3, de modo similar al compuesto intermedio 16, pasos de A a D. A saber, se transforma el (R)-2-amino-4-fenilbutan-1-ol en el (2-benciloxicarbamoil-etil)-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbamato de tert-butilo en el paso A y se cicla en el paso B, formándose el (R)-4-benciloxi-5-oxo-2-fenil-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo. Por hidrogenación en el paso C se obtiene el (R)-5-oxo-2-fenil-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo, que se alquila con 1-(3-cloropropil)piperidina en el paso D.

40 Compuesto intermedio 20

(S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona

45 A) 2-(3-benciloxi-propilamino)-etanol

50 Se añade el yoduro sódico (1,67 g, 11,1 mmoles) a una solución de éter de bencilo y 3-bromopropilo (26,0 g, 111 mmoles) y etanolamina (35,0 g, 556 mmoles) en etanol (250 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Se basifica la fase acuosa con una solución acuosa de hidróxido sódico al 40 % y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (20,9 g, 90%). Líquido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 210,2 (M+H)⁺.

55 B) {(S)-1-[(3-benciloxi-propil)-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-etil}-carbamato de tert-butilo
Se agita a temperatura ambiente durante 18 h una solución de N-(tert-butoxicarbonil)-L-alanina (90 mg, 0,48 mmoles), 2-(3-benciloxi-propilamino)-etanol (100 mg, 0,48 mg), N,N-diisopropiletilamina (185 mg, 1,43 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (71 mg, 0,52 mmoles) y clorhidrato de la N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (101 mg, 0,52 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml), después se reparte entre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (121 mg, 67%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 381,4 (M+H)⁺.

60 C) (S)-1-(3-benciloxi-propil)-3-metil-piperazin-2-ona

65

Se añade por goteo a -78°C sulfóxido de dimetilo (7,60 g, 97,2 mmoles) a una solución de cloruro de oxalilo (6,17 g, 48,6 mmoles) en diclorometano (300 ml), pasados 10 min se añade a una temperatura inferior a -70°C una solución de $\{(S)-1-[(3\text{-benciloxi-propil})-(2\text{-hidroxi-etil})\text{-carbamoil}]\text{-etil}\}$ -carbamato de tert-butilo (16,8 g, 44,2 mmoles) en diclorometano (300 ml). Pasada 1 h, se añade la trietilamina (16,1 g, 159 mmoles) y después de 15 min se retira el baño de hielo. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se recoge el residuo en diclorometano (300 ml), después se añaden a temperatura ambiente el trietilsilano (10,3 g, 88,4 mmoles) y ácido trifluoroacético (75,6 g, 663 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentra. Se disuelve el residuo en diclorometano (100 ml), se le añade a 0°C durante 30 min la trietilamina (60 ml) y pasados 45 min se concentra la mezcla reaccionante. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y agua, después se añade una solución acuosa 2 M de carbonato sódico enfriando con hielo. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 ; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (9,07 g, 78%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 263,4 (M+H)⁺.

D) (S)-1-(3-hidroxi-propil)-3-metil-piperazin-2-ona

Se calienta a 70°C durante 14 h una solución de (S)-1-(3-benciloxi-propil)-3-metil-piperazin-2-ona (9,07 g, 34,6 mmoles) en metanol (320 ml) con presión de hidrógeno (7 bares) en presencia de paladio (al 10% sobre carbón activo, 7,36 g). Se enfría, se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,90 g, 99%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 173,1 (M+H)⁺.

E) (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade el dicarbonato de di-tert-butilo (2,56 g, 11,6 mmoles) a una solución de (S)-1-(3-hidroxi-propil)-3-metil-piperazin-2-ona (2,00 g, 11,6 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 72 h. Se concentra, se cromatografía el residuo (SiO_2 ; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,16 g, 100%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 273,3 (M+H)⁺.

F) (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1,25 ml) a una solución de (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,00 g, 3,67 mmoles), bromuro potásico (44 mg, 0,37 mmoles), y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (6 mg, 0,04 mmoles) en diclorometano (50 ml). Se añade en porciones a 0°C una solución de hipoclorito sódico (al 10% en agua, 2,2 ml, 3,7 mmoles) y se hace el siguiente de la oxidación por cromatografía de capa fina. Una vez ha reaccionado todo el material de partida, se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el (S)-4-(3-oxo-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (950 mg). Este se disuelve en diclorometano (20 ml) y se añade durante 20 min a una suspensión de piperidina (297 mg, 3,49 mmoles), trietilamina (353 mg, 3,49 mmoles), ácido acético (419 mg, 6,98 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (pureza: 90%; 908 mg, 3,85 mmoles) en diclorometano (20 ml). Pasadas 16 h se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico, se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 ; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,07 g, 86%). Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 340,2 (M+H)⁺.

G) (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona

Se trata a temperatura ambiente una solución de (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,07 g, 3,15 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) con una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 2,4 ml, 9,6 mmoles), pasadas 4 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (697 mg, 92%). Goma incolora, EM (ISP) = 240,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 21

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico

Se añade a 0°C el isocianato de 3,4-diclorofenilo (334 mg, 1,74 mmoles) a una solución de (S)-1-(3-hidroxi-propil)-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 20D; 300 mg, 1,74 mmoles) en tetrahydrofurano (3 ml), pasadas 2,5 h se concentra la mezcla reaccionante. Por cromatografía (SiO_2 ; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (577 mg, 92%). Espuma blanca, EM (ISP) = 360,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 22

(S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona

5

A) (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

Se añade el hidrogenocarbonato sódico (976 mg, 11,6 mmoles) a una solución de (S)-1-(3-hidroxi-propil)-3-metil-piperazin-2-ona (ejemplo 20D; 1,00 g, 5,81 mmoles) en acetona (5 ml) y agua (5 ml), después se añade a 0°C una solución de cloroforniato de bencilo (1,04 g, 5,81 mmoles) en acetona (1 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,79 g), que se emplea directamente para el paso siguiente.

10

15 B) (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 20F, se obtiene el compuesto epigrafiado por oxidación del (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo y posterior aminación reductora del compuesto intermedio aldehído (S)-4-(3-oxo-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo con el clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2). Goma amarilla, EM (ISP) = 416,3 (M+H)⁺.

20

C) (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona

Se agita durante 5 h con presión de hidrógeno (1 bar) en presencia de paladio (al 10% sobre carbón activo, 243 mg) una solución de (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (950 mg, 2,29 mmoles) en metanol (25 ml), se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (642 mg, 100%). Aceite anaranjado, EM (ISP) = 282,3 (M+H)⁺.

25

Compuesto intermedio 23

30

(S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

A) (S)-2-amino-4-benciloxi-butan-1-ol

35

Se añade a 0°C un complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 60 ml, 60 mmoles) a una suspensión de O-bencil-L-homoserina (5,06 g, 24,1 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml). Se retira el baño de hielo, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h y se interrumpe la reacción por adición cuidadosa de metanol (40 ml). Se evapora el material volátil, se recoge el residuo en una solución metanólica de ácido sulfúrico al 5 % (50 ml). Se calienta la solución a reflujo durante 2 h y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, se satura la fase acuosa con cloruro sódico y se extrae con acetato de etilo, tres veces. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,02 g), que se emplea directamente para el paso siguiente. Aceite incoloro, EM (ISP) = 196,1 (M+H)⁺.

40

45

B) ((S)-3-benciloxi-1-hidroximetil-propil)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 20E a partir del (S)-2-amino-4-benciloxi-butan-1-ol. Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 318,3 (M+Na)⁺.

50

C) ((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-carbamato de tert-butilo

Se añaden a temperatura ambiente el óxido de plata (I) (4,49 g, 19,4 mmoles) e yodometano (2,75 g, 19,4 mmoles) a una solución de ((S)-3-benciloxi-1-hidroximetil-propil)-carbamato de tert-butilo (2,60 g, 8,81 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 2,5 h y se separa el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas. Se concentra el líquido filtrado, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava con agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,72 g, 100%), que se emplea sin más purificación. Líquido incoloro, EM (ISP) = 310,3 (M+H)⁺.

55

60

D) (S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propilamina

Se añade a 0°C el ácido trifluoroacético (17,1 g, 150 mmoles) a una solución de ((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-carbamato de tert-butilo (3,09 g, 10,0 mmoles) en diclorometano (30 ml). Se retira el baño de hielo y pasados 90 min se concentra la mezcla reaccionante. Se recoge el residuo en acetato de etilo y agua y se lava con una solución

65

acuosa 2 M de carbonato sódico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 ; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 95:5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,34 g, 64%). Líquido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 210,2 (M+H)⁺.

5 E) ((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina

10 A una solución de la (S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propilamina (1,34 g, 6,40 mmoles) en metanol (25 ml) se le añaden una solución de dimetoxiacetaldehído (al 45% en éter de metilo y tert-butilo, 1,81 ml, 7,04 mmoles), sulfato magnésico (6,94 g, 57,6 mmoles), ácido acético (1,54 g, 25,6 mmoles) y cianoborhidruro sódico (551 mg, 8,32 mmoles), pasadas 4 h se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata con otra porción de la solución de dimetoxiacetaldehído solución (al 45% en éter de metilo y tert-butilo, 0,22 ml, 0,96 mmoles). Se retira el baño de hielo, pasadas 2 h se interrumpe la reacción por adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 ; diclorometano/metanol = 19:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,60 g, 84%). Líquido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 298,3 (M+H)⁺.

F) {(S)-1-[(S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-(2,2-dimetoxi-etil)-carbamoil]-etil}-carbamato de tert-butilo

20 A una solución de N-(tert-butoxicarbonil)-L-alanina (1,12 g, 5,92 mmoles) y ((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (1,60 g, 5,38 mmoles) en N,N-dimetilformamida (16 ml) se le añaden a temperatura ambiente la 4-metilmorfolina (1,63 g, 16,1 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (3,07 g, 8,06 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h y se reparte entre agua y heptano/acetato de etilo 1:1. Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 ; gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,20 g, 87%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 469,4 (M+H)⁺.

G) (S)-1-((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-3-metil-piperazin-2-ona

30 Se añade a 0°C el ácido trifluoroacético (8,03 g, 70,4 mmoles) a una solución de {(S)-1-[(S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-(2,2-dimetoxi-etil)-carbamoil]-etil}-carbamato de tert-butilo (2,20 g, 4,69 mmoles) en diclorometano (40 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se le añade el trietilsilano (2,73 g, 70,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, se enfría a 0°C y se trata con trietilamina (7,24 g, 70,4 mmoles). Pasados 10 min se retira el baño de hielo y se concentra la mezcla reaccionante. Se recoge el residuo en acetato de etilo/agua y se neutraliza con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 ; gradiente de diclorometano-metanol) se obtiene el compuesto epigrafiado (735 mg, 51%). Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 307,3 (M+H)⁺.

40 H) (S)-4-((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 20E a partir de la (S)-1-((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-3-metil-piperazin-2-ona. Aceite incoloro, EM (ISP) = 407,4 (M+H)⁺.

45 I) (S)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 22C a partir del (S)-4-((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. Aceite gris, EM (ISP) = 317,2 (M+H)⁺.

50 J) (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

55 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 20F, se obtiene el compuesto epigrafiado por oxidación del (S)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo y posterior aminación reductora del compuesto intermedio aldehído (S)-4-((S)-3-oxo-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo con el clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2). Aceite incoloro, EM (ISP) = 426,3 (M+H)⁺.

60 Compuesto intermedio 24

(S)-4-((S)-1-metoximetil-3-piperidin-1-il-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

65 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 20F, se obtiene el compuesto epigrafiado por oxidación del (S)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (com-

puesto intermedio 23I) y posterior aminación reductora del compuesto intermedio aldehído (S)-4-((S)-3-oxo-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo con piperidina. Goma incolora, EM (ISP) = 384,3 (M+H)⁺.

5 Compuesto intermedio 25

(R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 23, pasos F-J, a partir de la ((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (compuesto intermedio 23E). A saber, por condensación de amida con N-(tert-butoxicarbonil)-D-alanina en el paso F se obtiene el {(R)-1-[(S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil]-
15 (2,2-dimetoxi-etil)-carbamoil]-etil}-carbamato de tert-butilo, que se cicla en el paso G para formar la (R)-1-((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-3-metil-piperazin-2-ona. Este se protege en el paso H para formar el (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desbencila en el paso I, formándose el (R)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. Finalmente, por la oxidación del paso J se obtiene el aldehído (R)-4-((S)-3-oxo-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, que entonces se somete a una aminación reductora con el clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2). Aceite incoloro, EM (ISP) = 426,3 (M+H)⁺.

20 Compuesto intermedio 26

(S)-4-((S)-1-hidroximetil-3-piperidin-1-il-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

25 A) (S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propilamina

A una solución del (S)-2-amino-4-benciloxi-butan-1-ol (compuesto intermedio 23A; 200 mg, 1,02 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añaden a temperatura ambiente el imidazol (77 mg, 1,21 mmoles) y el cloruro de tert-butildifenilsililo (319 mg, 1,21 mmoles). Pasadas 16 h se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (294 mg, 71%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 434,3 (M+H)⁺.

35 B) [(S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 23E a partir de la (S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propilamina. Aceite incoloro, EM (ISP) = 522,4 (M+H)⁺.

40 C) {(S)-1-[(S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbamoil]-etil}-carbamato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 23F a partir de la [(S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina y N-(tert-butoxicarbonil)-L-alanina. Aceite incoloro, EM (ISP) = 693,3 (M+H)⁺.

45 D) (S)-1-[(S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 23G a partir del {(S)-1-[(S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbamoil]-etil}-carbamato de tert-butilo. Aceite ligeramente marrón, EM (ISP) = 531,2 (M+H)⁺.

55 E) (S)-4-[(S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 20E a partir de la (S)-1-[(S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona. Aceite incoloro, EM (ISP) = 631,4 (M+H)⁺.

60 F) (S)-4-[(S)-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-3-hidroxi-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 22C a partir del (S)-4-[(S)-3-benciloxi-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. Goma incolora, EM (ISP) = 541,3 (M+H)⁺.

G) (S)-4-[(S)-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-3-piperidin-1-il-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 20F, se obtiene el compuesto epigrafiado por oxidación del (S)-4-[(S)-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-3-hidroxi-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo y posterior aminación reductora del compuesto intermedio aldehído (S)-4-[(S)-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-3-oxo-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo con piperidina. Aceite incoloro, EM (ISP) = 608,2 (M+H)⁺.

H) (S)-4-((S)-1-hidroximetil-3-piperidin-1-il-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade a temperatura ambiente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,14 ml, 0,14 mmoles) a una solución de (S)-4-[(S)-1-(tert-butil-difenil-silaniloximetil)-3-piperidin-1-il-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 0,12 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml), pasadas 16 h se añade otra porción de la solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 20 µl, 20 µmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 60 min más y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano → diclorometano/metanol/solución acuosa de amoniaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (42 mg, 92%). Goma incolora, EM (ISP) = 370,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 27

(S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

A) (S)-2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-propionato de metilo

A una solución del clorhidrato del éster metílico de la L-alanina (5,00 g, 35,8 mmoles) en metanol (100 ml) se le añaden a 0°C el dimetoxialdehído (solución al 45% en éter de metilo y tert-butilo, 12,0 ml, 47 mmoles), sulfato magnésico (38,8 g, 322 mmoles) y cianoborhidruro sódico (3,08 g, 46,6 mmoles). Se retira el baño de hielo, pasadas 16 h se destruye el exceso de reactivo por adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a 0°C. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,50 g, 80%). Líquido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 192,2 (M+H)⁺.

B) (S)-2-[benciloxicarbonil-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-propionato de metilo

Se añade a 0°C el cloroformiato de bencilo (4,46 g, 24,8 mmoles) a una mezcla de (S)-2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-propionato de metilo (4,75 g, 24,8 mmoles) e hidrogenocarbonato sódico (4,17 g, 49,7 mmoles) en acetona (25 ml) y agua (25 ml). Se retira el baño de hielo, pasadas 2 h se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (5,84 g, 72%). Aceite amarillo, EM (ISP) = 348,2 (M+Na)⁺.

C) (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo

Se calienta a reflujo durante 16 h una solución de (S)-2-[benciloxicarbonil-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-propionato de metilo (26,0 g, 80,0 mmoles) y tolueno-4-sulfonato de piridinio (10,0 g, 40,0 mmoles) en 2-butanona (260 ml) y agua (8,6 ml, 0,48 moles) y se reparte la solución entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (24,3 g), que se emplea directamente para el paso siguiente. Aceite amarillo, EM (ISP) = 348,3 (M+Na)⁺.

D) (S)-4-(4-hidroxi-butil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

Se añade a temperatura ambiente durante 15 min una solución del (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (24,3 g, 80 mmoles) en diclorometano (130 ml) a una suspensión de 4-amino-1-butanol (7,12 g, 80 mmoles), ácido acético (9,6 g, 0,16 moles) y triacetoxiborhidruro sódico (25,4 g, 0,12 moles), pasadas 16 h se añade la trietilamina (16,2 g, 0,16 moles) y se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se reparte el residuo entre una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano y después diclorometano/metanol/solución acuosa de amoniaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (16,8 g, 66%). Aceite amarillo, EM (ISP) = 321,2 (M+H)⁺.

E) (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

A una solución de (S)-4-(4-hidroxi-butil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,67 g, 5,21 mmoles) en diclorometano (18 ml) se le añaden a temperatura ambiente el ácido tricloroisocianúrico (1,28 g, 5,21 mmoles) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (8 mg, 0,05 mmoles), con lo cual se inicia reacción exotérmica (T_{max} = 36°C) con desprendimiento de gases. Se agita la mezcla reaccionante durante 5 min y se separa el material insoluble por filtración. Se lava el líquido filtrado con una solución acuosa 1 M de tiosulfato sódico y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el (S)-4-(4-oxo-butil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,56 g).

- Se recoge este aldehído (EM (ISP) = 319,1 (M+H)⁺) en diclorometano (9 ml) y se añade a temperatura ambiente a una suspensión del clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2; 853 mg, 5,21 mmoles), trietilamina (527 mg, 5,21 mmoles), ácido acético (626 mg, 10,4 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (1,21 g, 5,73 mmoles) en diclorometano (9 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min, se enfría a 0°C, se trata con solución acuosa de amoníaco al 25 % (1,07 ml), se deja calentar a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano → diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,26 g, 56%). Goma incolora, EM (ISP) = 430,3 (M+H)⁺.
- 5
- F) (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona
- 10
- Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 22C a partir del (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo. Aceite amarillo, EM (ISP) = 296,4 (M+H)⁺.
- 15
- Compuesto intermedio 28
- (3-piridin-3-il-fenil)-carbamato de fenilo
- Se añade a temperatura ambiente una solución de 3-piridin-3-ilanilina (500 mg, 2,94 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) a una solución de cloroformiato de fenilo (450 mg, 2,94 mmoles) y después se añade la trietilamina (288 mg, 2,84 mmoles). Pasados 15 min se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa 1 M de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra. Se recoge el residuo en tetrahidrofurano (1 ml) y se le añade heptano (10 ml). Se agita la suspensión durante 30 min y se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (566 mg, 68%). Sólido blanco mate, EM (ISP) = 291,1 (M+H)⁺.
- 20
- 25
- Compuesto intermedio 29
- (3-piridin-4-il-fenil)-carbamato de fenilo
- 30
- Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 28 a partir de la 3-piridin-4-ilanilina. Sólido blanco mate, EM (ISP) = 291,1 (M+H)⁺.
- Compuesto intermedio 30
- 35
- quinolin-6-il-carbamato de fenilo
- Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 28 a partir de la 6-aminoquinolina. Sólido blanco mate, EM (ISP) = 265,2 (M+H)⁺.
- 40
- Compuesto intermedio 31
- Quinolin-7-il-carbamato de fenilo
- Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 28 a partir de la 7-aminoquinolina. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 265,2 (M+H)⁺.
- 45
- Compuesto intermedio 32
- isoquinolin-7-il-carbamato de fenilo
- 50
- Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 28 a partir de la 7-aminoisoquinolina. Sólido blanco mate, EM (ISP) = 265,2 (M+H)⁺.
- Compuesto intermedio 33
- 55
- (5-trifluorometil-piridin-2-il)-carbamato de fenilo
- Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 28 a partir de la 2-amino-5-(trifluorometil)piridina. Sólido blanco, EM (ISP) = 281,1 (M+H)⁺.
- 60
- Compuesto intermedio 34
- (4-trifluorometil-piridin-2-il)-carbamato de fenilo
- 65
- Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 28 a partir de la 2-amino-4-(trifluorometil)piridina. Sólido ligeramente amarillo, RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃): 8,88 (d, J = 5,1

Hz, 1 H), 8,6-8,5 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,25-7,2 (m, 2 H), 6,86 (dd, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz, 1 H).

Compuesto intermedio 35

5 (6-trifluorometil-piridin-2-il)-carbamato de fenilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 28 a partir de la 2-amino-6-(trifluorometil)piridina. Sólido blanco, EM (ISP) = 281,2 (M+H)⁺.

10 Compuesto intermedio 36

isoquinolin-6-il-carbamato de fenilo

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 28 a partir de la 6-aminoisoquinolina. Sólido blanco, EM (ISP) = 265,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 37

20 (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-etil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

A) (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 27D a partir del (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (compuesto intermedio 27C) y etanolamina. Aceite incoloro, EM (ISP) = 293,1 (M+H)⁺.

B) (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-etil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

30 Por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 27E, se obtiene el compuesto epigrafiado por oxidación del (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo y posterior aminación reductora del compuesto intermedio aldehído (S)-4-(2-oxo-etil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo con el clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2). Goma incolora, EM (ISP) = 402,4 (M+H)⁺.

35 Compuesto intermedio 38

(S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilmetil)-oxetan-3-ilmetil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

40 A) (S)-4-(3-hidroximetil-oxetan-3-ilmetil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

45 Se añade a temperatura ambiente una solución de (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (compuesto intermedio 27C; 258 mg, 0,92 mmoles) en diclorometano (1 ml) a una suspensión de (3-(aminometil)oxetan-3-il)metanol (108 mg, 0,92 mmoles), triacetoxiborhidruro sódico (222 mg, 1,01 mmoles) y ácido acético (111 mg, 1,85 mmoles) en diclorometano (1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 16 h y se reparte entre una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se recoge el residuo en metanol (2 ml), se le añade carbonato potásico (255 mg, 1,85 mmoles) y se agita la suspensión durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (45 mg, 14%). Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 349,3 (M+H)⁺.

B) (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilmetil)-oxetan-3-ilmetil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

55 Por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 27E, se obtiene el compuesto epigrafiado por oxidación del (S)-4-(3-hidroximetil-oxetan-3-ilmetil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo y posterior aminación reductora del compuesto intermedio aldehído (S)-4-(3-oxometil-oxetan-3-ilmetil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo con el clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2). Goma incolora, EM (ISP) = 458,3 (M+H)⁺.

60 Compuesto intermedio 39

65 (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

A) (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Se agita a temperatura ambiente una solución de (S)-N-(benciloxicarbonil)-2-aminobutano-1,4-diol (8,00 g, 33,4 mmoles) y ácido tolueno-4-sulfónico monohidratado (318 mg, 1,67 mmoles) en 2,2-dimetoxipropano (320 ml), pasadas 2 h se añade el 2-metoxipropeno (7,71 g, 107 mmoles) y después de 72 h se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se recoge el residuo en diclorometano (200 ml), se le añade SiO₂ (80 g) y agua (4,8 ml) y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 64 h. Se diluye con diclorometano y se le añade sulfato magnésico anhidro y se separa el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas. Se concentra el líquido filtrado y se cromatografía (SiO₂; heptano/acetato de etilo = 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,92 g, 96%). Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 280,1 (M+H)⁺.

B) (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Se añade a -70°C una solución de sulfóxido de dimetilo (6,39 g, 81,8 mmoles) en diclorometano (25 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (5,59 g, 44,1 mmoles) en diclorometano (90 ml), pasados 15 min se añade por goteo una solución de (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo (8,79 g, 31,5 mmoles) en diclorometano (45 ml). Pasados 60 min se añade la trietilamina (15,9 g, 157 mmoles), después de 20 min se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae cinco veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Por cromatografía (SiO₂; heptano/ acetato de etilo = 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (8,52 g, 98%) en forma de líquido ligeramente amarillo.

C) (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

A una solución del (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo (8,51 g, 30,7 mmoles) en diclorometano (140 ml) se le añaden a temperatura ambiente el clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2; 5,03 g, 30,7 mmoles), trietilamina (3,11 g, 30,7 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (9,11 g, 43,0 mmoles). Pasada 1 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (11,6 g, 97%). Goma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 389,3 (M+H)⁺.

D) [(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-carbamato de bencilo

Se agita a temperatura ambiente una solución de (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo (5,00 g, 12,9 mmoles) en metanol/agua = 9:1 (50 ml) en presencia de la resina Amberlite[®] IR-120 (15,8 g). Pasadas 16 h se recoge la resina por filtración y se lava con metanol. Se desecha el líquido filtrado y se recupera el producto por digestión a temperatura ambiente durante 15 min de la resina Amberlite[®], tres veces, en una solución metanólica 7 M de amoníaco (60 ml). Se reúnen las soluciones de amoníaco y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,27 g, 95%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 349,3 (M+H)⁺.

E) (S)-6-((S)-3-amino-4-hidroxi-butyl)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 22C a partir del [(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-carbamato de bencilo. Goma incolora, EM (ISP) = 215,3 (M+H)⁺.

F) (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

Se añade a temperatura ambiente una solución de (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (compuesto intermedio 27C; 2,35 g, 8,42 mmoles) en diclorometano (15 ml) a una suspensión de (S)-6-((S)-3-amino-4-hidroxi-butyl)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (1,81 g, 8,42 mmoles), triacetoxiborhidruro sódico (2,21 g, 1,01 mmoles) y ácido acético (1,01 g, 16,8 mmoles) en diclorometano (15 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 72 h y se reparte entre una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano → diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,18 g, 58%). Espuma blanca, EM (ISP) = 446,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 40

(S)-4-[(S)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo
A) [(R)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-carbamato de bencilo

Por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 27E, se obtiene el compuesto epigrafiado por oxidación del ((R)-2,3-dihidroxi-propil)-carbamato de bencilo (J. Am. Chem. Soc. 129, 14811, 2007) y posterior aminación reductora del compuesto intermedio aldehído ((R)-2-hidroxi-3-oxo-propil)-carbamato de bencilo con el clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2). Aceite anaranjado, EM (ISP) = 335,4 (M+H)⁺.

B) (S)-6-((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 22C a partir del [(R)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-carbamato de bencilo. Goma incolora, EM (ISP) = 201,3 (M+H)⁺.

C) (S)-4-[(S)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 39F a partir del (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (compuesto intermedio 27C) y (S)-6-((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol. Espuma blanca, EM (ISP) = 432,3 (M+H)⁺.

20 Compuesto intermedio 41

(S)-4-[(R)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 40, pasos A-C. A saber se oxida el ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-carbamato de bencilo (J. Am. Chem. Soc. 129, 14811, 2007) en el paso A para formar el ((R)-2-hidroxi-3-oxo-propil)-carbamato de bencilo, se somete a aminación reductora con el clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2), formándose el [(S)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-carbamato de bencilo. Este se hidrogena en el paso B para formar el (S)-6-((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol y después se hace reaccionar con (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (compuesto intermedio 27C) en el paso C. Espuma blanca, EM (ISP) = 432,4 (M+H)⁺.

30 Compuesto intermedio 42

(S)-4-[(S)-1-dimetilcarbamoi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

A) ((S)-1-dimetilcarbamoi-3-hidroxi-propil)-carbamato de bencilo

A una solución de la lactona de la N-benciloxicarbonil-L-homoserina (2,59 g, 11,0 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de dimetilamina (al 33% en etanol, 5,9 ml, 33,0 mmoles), pasadas 16 h se eliminan los componentes volátiles por evaporación con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,33 g), que se emplea directamente para el paso siguiente. Aceite marrón, EM (ISP) = 281,1 (M+H)⁺.

B) ((S)-1-dimetilcarbamoi-3-oxo-propil)-carbamato de bencilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 39B a partir del ((S)-1-dimetilcarbamoi-3-hidroxi-propil)-carbamato de bencilo. Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 279,1 (M+H)⁺.

C [(S)-1-dimetilcarbamoi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-carbamato de bencilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 39C a partir del ((S)-1-dimetilcarbamoi-3-oxo-propil)-carbamato de bencilo y el clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2). Espuma blanca, EM (ISP) = 390,3 (M+H)⁺.

D) (S)-2-amino-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-N,N-dimetil-butiramida

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 22C a partir del [(S)-1-dimetilcarbamoi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-carbamato de bencilo. Goma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 256,3 (M+H)⁺.

E) (S)-4-[(S)-1-dimetilcarbamoi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 39F a partir del (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (compuesto intermedio 27C) y (S)-2-amino-

4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-N,N-dimetil-butiramida. Goma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 487,4 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 43

(S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

A) (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 39A a partir del (S)-N-(benciloxicarbonyl)-2-aminopentano-1,5-diol. Líquido ligeramente amarillo.

B) (S)-2,2-dimetil-4-(3-oxo-propil)-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 27E a partir del (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo. Líquido ligeramente amarillo.

C) (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 39C a partir del (S)-2,2-dimetil-4-(3-oxo-propil)-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo. Goma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 403,3 (M+H)⁺.

D) [(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-carbamato de bencilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 39D a partir del (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo. Aceite incoloro, EM (ISP) = 363,4 (M+H)⁺.

E) (S)-6-((S)-4-amino-5-hidroxi-pentil)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol

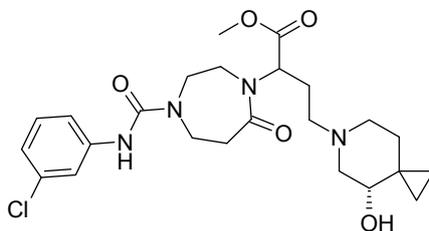
Se obtiene el compuesto epigrafiado por un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 22C a partir del [(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-carbamato de bencilo. Goma amarilla, EM (ISP) = 229,3 (M+H)⁺.

F) (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 39F a partir del (S)-2-[benciloxicarbonyl-(2-oxo-etil)-amino]-propionato de metilo (compuesto intermedio 27C) y (S)-6-((S)-4-amino-5-hidroxi-pentil)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol. Goma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 460,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

(R,S)-2-[4-(3-Cloro-fenilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butirato de metilo

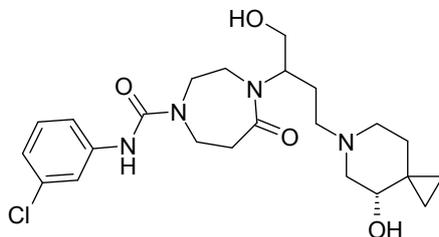


Se trata a temperatura ambiente una solución de 0,165 g (0,40 mmoles) de (R,S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-(7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de metilo, diclorhidrato (compuesto intermedio 5) en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida con 0,055 ml (0,44 mmoles) de isocianato de 3-clorofenilo y 0,22 ml (2,00 mmoles) de 4-metilmorfolina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h y se reparte entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifican por cromatografía flash en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = de 96:4 a 94:6), obteniéndose después de precipitar con n-pentano 0,175 g (89%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM = 493,3 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 2

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-

5



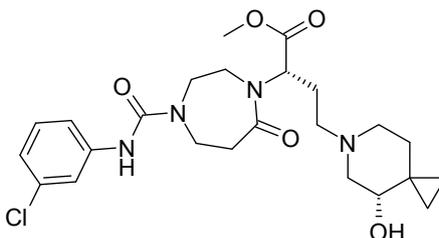
Se trata a 0°C una solución de 0,060 g (0,12 mmoles) de (R,S)-2-[4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butirato de metilo en 0,6 ml de etanol con 0,06 g (0,24 mmoles) de borhidruro de litio. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 15 h y se reparte entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifican por cromatografía flash en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = de 9:1 a 4:1), obteniéndose 0,019 g (34%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM = 465,3 (MH⁺, 1Cl).

15

Ejemplo 3

(S)-2-[4-(3-Cloro-fenilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butirato de metilo

20



Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato del (S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-(7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de metilo (compuesto intermedio 8) e isocianato de 3-clorofenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 75% en forma de polvo blanco mate. EM = 493,3 (MH⁺, 1Cl).

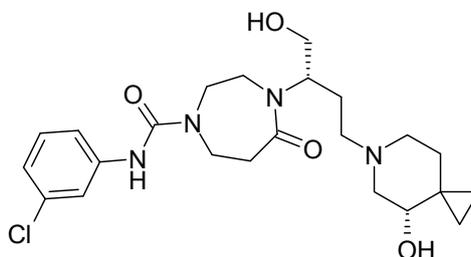
25

Ejemplo 4

(3-cloro-fenil)-amida del ácido 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-

30

[1,4]diazepano-1-carboxílico



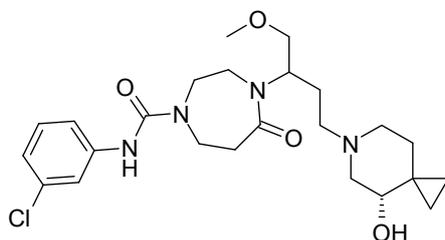
Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, a partir del (S)-2-[4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butirato de metilo y borhidruro de litio se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 27% en forma de polvo blanco mate. EM = 465,3 (MH⁺, 1Cl).

35

Ejemplo 5

40

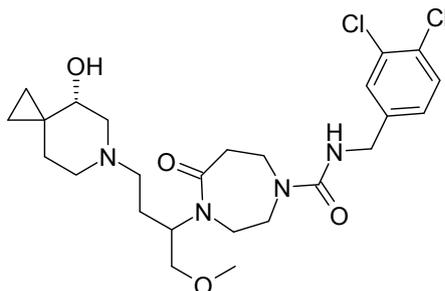
(3-cloro-fenil)-amida del ácido (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



5 Se trata a temperatura ambiente una solución de 0,057 g (0,18 mmoles) de (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 6), 1,1 ml de N,N-dimetilformamida con 0,024 ml (0,19 mmoles) de isocianato de 3-clorofenilo y 0,048 ml (0,44 mmoles) de 4-metilmorfolina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h y se reparte entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifican por cromatografía flash en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = de 95:5 a 9:1), obteniéndose después de precipitar con n-pentano 0,056 g (67%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM = 479,3 (MH⁺, 1Cl).

15 Ejemplo 6

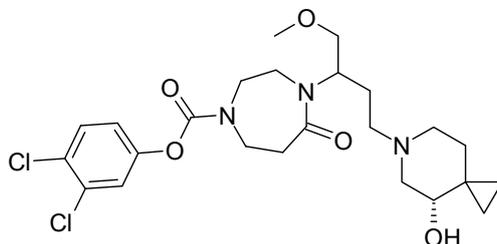
3,4-dicloro-bencilamida del ácido (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



20 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, a partir de la (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 6) e isocianato de 3,4-diclorobencilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 68% en forma de espuma blanca mate. EM = 527,3 (MH⁺, 2Cl).

25 Ejemplo 7

(R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de 3,4-dicloro-fenilo

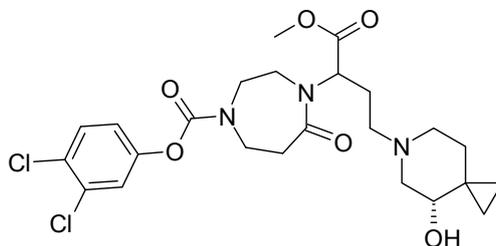


30 Se trata a temperatura ambiente una solución de 0,051 g (0,20 mmoles) de imidazol-1-carboxilato de 3,4-dicloro-fenilo (compuesto intermedio 9) en 1,2 ml de acetonitrilo con 0,02 ml (0,21 mmoles) de sulfato de dimetilo y se calienta a 80°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden por goteo 0,059 g (0,18 mmoles) de la (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 6) en 0,6 ml de acetonitrilo y después 0,04 ml (0,23 mmoles) de N-etildiisopropilamina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se reparte entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo (x3). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifican por cromatografía flash en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol =

de 97:3 a 94:6), obteniéndose después de precipitar con n-pentano 0,055 g (59%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM = 514,3 (MH⁺, 2Cl).

Ejemplo 8

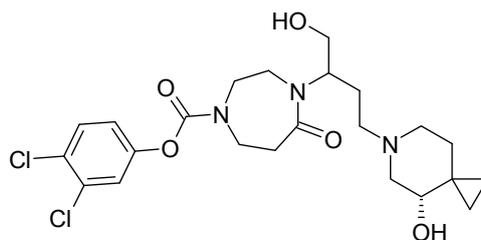
5 (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de 3,4-dicloro-fenilo



10 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, a partir del imidazol-1-carboxilato de 3,4-dicloro-fenilo (compuesto intermedio 9) y del diclorhidrato de (R,S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-(7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de metilo (compuesto intermedio 5) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 57% en forma de espuma blanca. EM = 528,2 (MH⁺, 2Cl).

Ejemplo 9

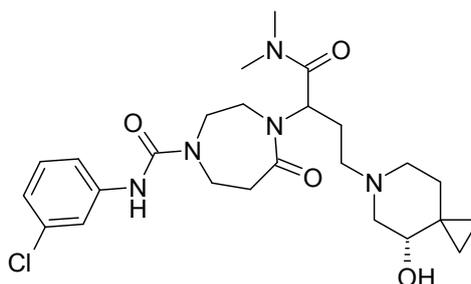
15 (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de 3,4-dicloro-fenilo



20 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, a partir del (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de 3,4-dicloro-fenilo y borhidruro de litio se obtiene al cabo de 3,75 h el compuesto epigrafiado en rendimiento del 72%, en forma de polvo blanco. EM = 500,2 (MH⁺, 2Cl).

Ejemplo 10

25 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (R,S)-4-[1-dimetilcarbamoil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



30 A) (R,S)-2-[4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butirato de litio

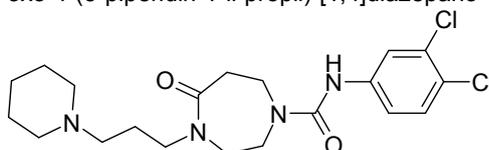
35 Se trata a 0°C una solución de 0,064 g (0,13 mmoles) de (R,S)-2-[4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butirato de metilo (ejemplo 1) en 0,36 ml de tetrahidrofurano/metanol (1:1) con 0,13 ml (0,13 mmoles) de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio y se mantiene a esta temperatura durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 1,25 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve en acetonitrilo y se vuelve a concentrar (3x), obteniéndose 0,06 g (95%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM = 479,3 (MH⁺, Cl).

B) (3-cloro-fenil)-amida del ácido (R,S)-4-[1-dimetilcarbamoil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Se suspenden a temperatura ambiente 0,053 g (0,11 mmoles) de (R,S)-2-[4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butirato de litio en 0,6 ml de N,N-dimetilformamida y después se les añaden 0,044 g (0,12 mmoles) de clorhidrato de la dimetilamina, 0,061 ml (0,44 mmoles) de trietilamina y a 0°C se les añaden 0,047 g (0,12 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. Se agita la solución durante una noche y se deja calentar a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (3 veces). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (20 g de gel de sílice modificado con amina, acetato de etilo/n-heptano = de 9:1 a 4:1 y acetato de etilo), obteniéndose después de precipitar con n-pentano 0,046 g (83%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM = 506,4 (MH⁺, Cl).

Ejemplo 11

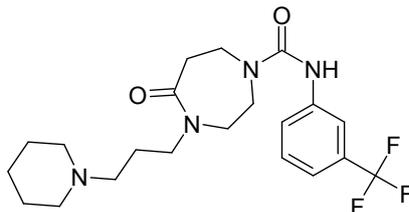
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 10) e isocianato de 3,4-diclorofenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 93% en forma de polvo blanco mate. EM = 427,2 (MH⁺, 2Cl).

Ejemplo 12

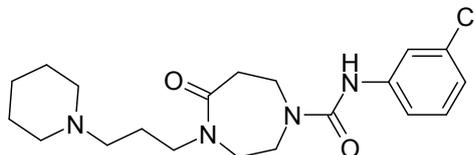
(3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 10) e isocianato de 3-trifluorfenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 36% en forma de polvo blanco mate. EM = 427,2 (MH⁺).

Ejemplo 13

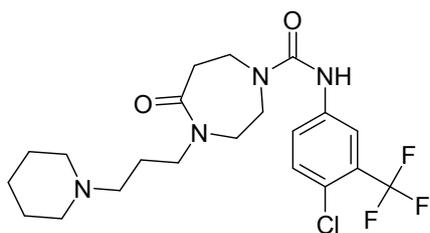
(3-cloro-fenil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 10) e isocianato de 3-clorofenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 72%, en forma de polvo blanco mate. EM = 393,2 (MH⁺, Cl).

Ejemplo 14

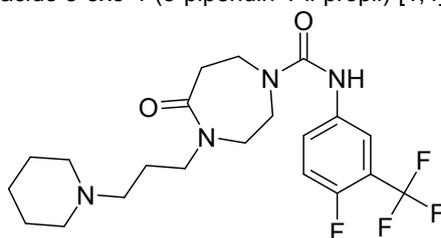
(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



5 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 10) e isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 61% en forma de polvo blanco mate. EM = 461,2 (MH⁺, Cl).

Ejemplo 15

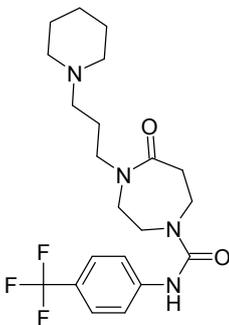
(4-fluor-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



10 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 10) e isocianato de 4-fluor-3-(trifluorometil)fenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70% en forma de polvo blanco mate. EM = 445,2 (MH⁺).

15 Ejemplo 16

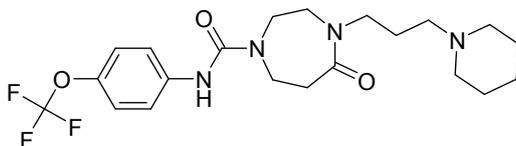
(4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



20 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 10) e isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 79% en forma de polvo blanco mate. EM = 427,3 (MH⁺).

25 Ejemplo 17

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

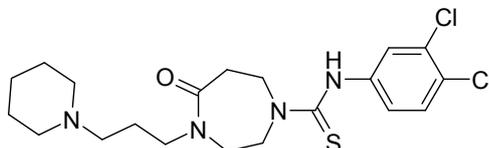


30 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 10) e isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 82%, en forma de polvo blanco mate. EM = 443,3 (MH⁺).

Ejemplo 18

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carbotioico

5

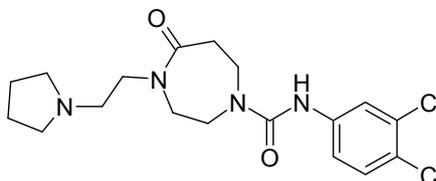


Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 10) e isotiocianato de 3,4-diclorofenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 99% en forma de polvo blanco mate. EM = 443,3 (MH⁺, 2Cl).

10

Ejemplo 19

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 5-oxo-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



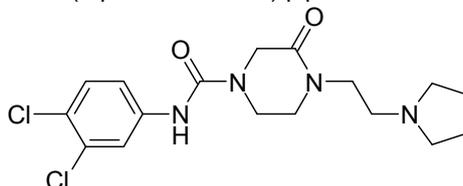
15

Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 11) e isocianato de 3,4-diclorofenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60% en forma de polvo blanco mate. EM = 399,5 (MH⁺, 2Cl).

20

Ejemplo 20

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 3-oxo-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carboxílico



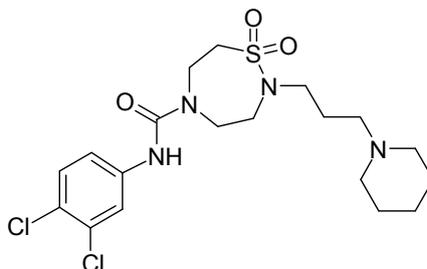
25

Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del diclorhidrato de la 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-2-ona (compuesto intermedio 12) e isocianato de 3,4-diclorofenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 72%, en forma de polvo blanco mate. EM = 385,5 (MH⁺, 2Cl).

30

Ejemplo 21

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 1,1-dioxo-2-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,2,5]tiadiazepano-5-carboxílico



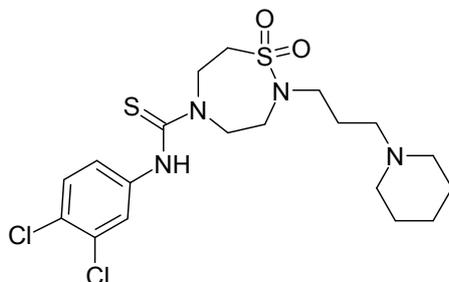
35

Se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de isocianato de 3,4-diclorofenilo (59 mg, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a una suspensión del diclorhidrato del 2-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,2,5]tiadiazepano-1,1-dióxido (compuesto intermedio 13; 100 mg, 0,29 mmoles) y trietilamina (116 mg, 1,15 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 16 h y se reparte entre una solución acuosa saturada de cloruro

amónico y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 ; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 95:5:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (117 mg, 88%). Sólido blanco, EM (ISP) = 463,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Ejemplo 22

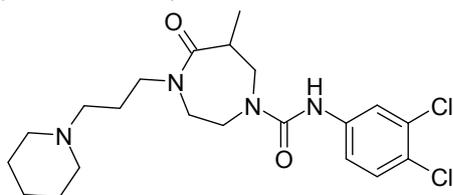
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 1,1-dioxo-2-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,2,5]tiadiazepano-5-carbotioico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21 a partir del diclorhidrato del 2-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,2,5]tiadiazepano-1,1-dióxido (compuesto intermedio 13) e isotiocianato de 3,4-diclorofenilo. Aceite incoloro, EM (ISP) = 479,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Ejemplo 23

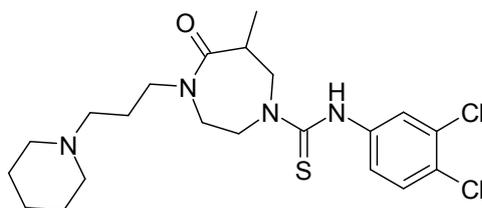
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 6-metil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21 a partir del diclorhidrato de la 6-metil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 14) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 441,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25 Ejemplo 24

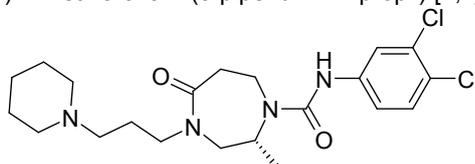
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 6-metil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carbotioico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21 a partir del diclorhidrato de la 6-metil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 14) e isotiocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM (ISP) = 457,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 25

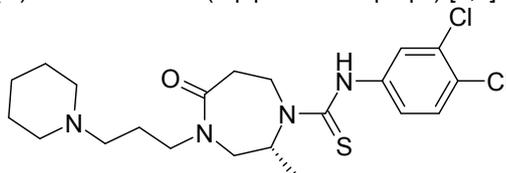
35 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-2-metil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21 a partir del diclorhidrato de la (R)-2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 15) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 441,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 26

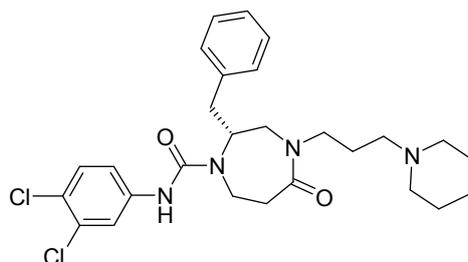
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-2-metil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carbotioico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21 a partir del diclorhidrato de la (R)-2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 15) e isotiocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 457,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 27

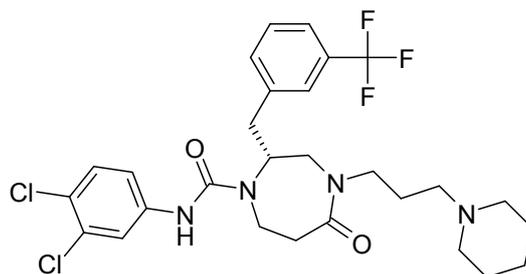
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-2-bencil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de (R)-2-bencil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 16) por desprotección del Boc de modo similar al compuesto intermedio 10B, y posterior reacción con isocianato de 3,4-diclorofenilo de modo similar al ejemplo 21. Aceite incoloro, EM (ISP) = 517,4 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 28

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-2-(3-trifluorometil-bencil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

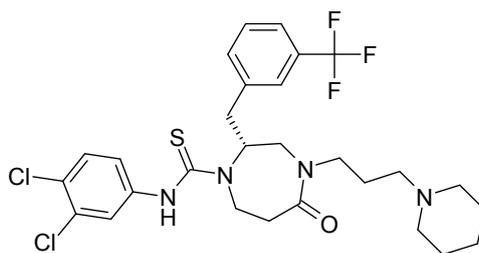


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de (R)-2-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 17) por desprotección del Boc de modo similar al compuesto intermedio 10B, y posterior reacción con isocianato de 3,4-diclorofenilo de modo similar al ejemplo 21. Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 584,7 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 29

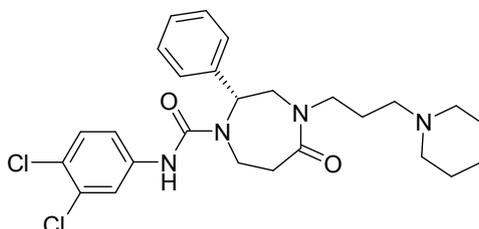
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-2-(3-trifluorometil-bencil)-[1,4]diazepano-1-carbotioico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de (R)-2-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 17) por desprotección del Boc de modo similar al compuesto intermedio 10B y posterior reacción con isocianato de 3,4-diclorofenilo de modo similar al ejemplo 21. Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 600,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

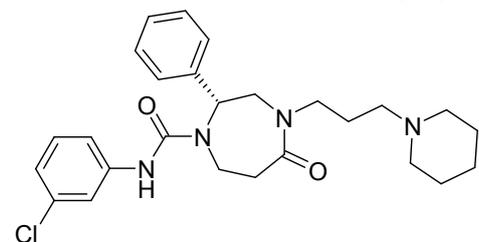
10 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-5-oxo-2-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de (R)-2-fenil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 18) por desprotección del Boc de modo similar al compuesto intermedio 10B y posterior reacción con isocianato de 3,4-diclorofenilo de modo similar al ejemplo 21. Aceite incoloro, EM (ISP) = 503,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

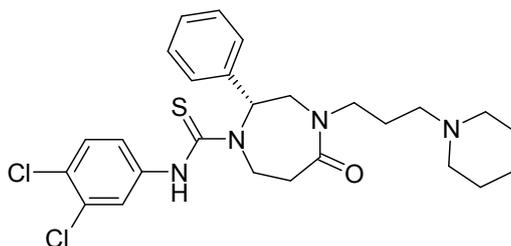
20 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (R)-5-oxo-2-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de (R)-2-fenil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 18) por desprotección del Boc de modo similar al compuesto intermedio 10B y posterior reacción con isocianato de 3-clorofenilo de modo similar al ejemplo 21. Aceite incoloro, EM (ISP) = 469,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

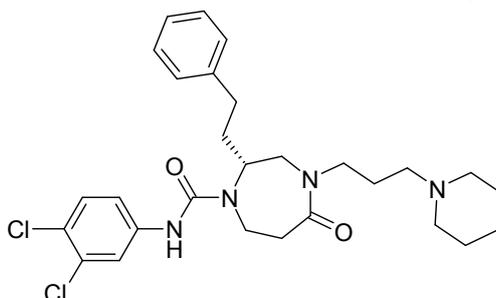
30 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-5-oxo-2-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de (R)-2-fenil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 18) por desprotección del Boc de modo similar al compuesto intermedio 10B y posterior reacción con isocianato de 3,4-diclorofenilo de modo similar al ejemplo 21. Aceite incoloro, EM (ISP) = 518,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

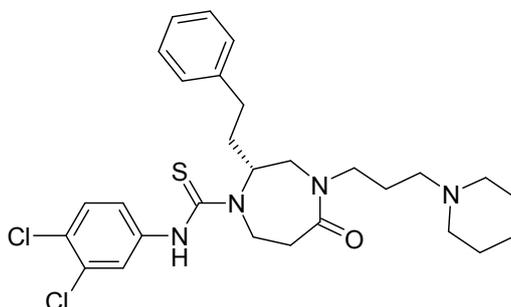
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-5-oxo-2-fenetil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de (R)-2-fenetil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 19) por desprotección del Boc de modo similar al compuesto intermedio 10B y posterior reacción con isocianato de 3,4-diclorofenilo de modo similar al ejemplo 21. Aceite incoloro, EM (ISP) = 530,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

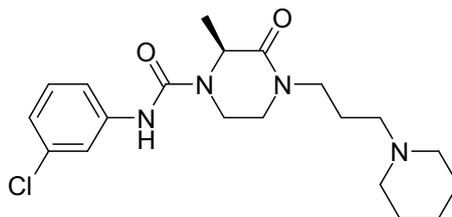
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-5-oxo-2-fenetil-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de (R)-2-fenetil-5-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 19) por desprotección del Boc de modo similar al compuesto intermedio 10B y posterior reacción con isocianato de 3,4-diclorofenilo de modo similar al ejemplo 21. Aceite incoloro, EM (ISP) = 546,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico



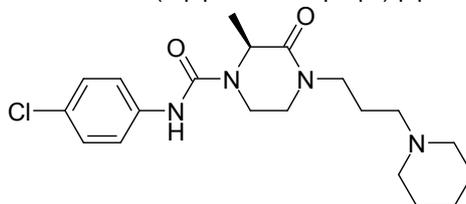
Se añade el isocianato de 3-clorofenilo (36 mg, 0,23 mmoles) a una solución de (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-2-ona (compuesto intermedio 20; 52 mg, 0,21 mmoles) y 4-metilmorfolina (21 mg, 0,21 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml), pasadas 16 h se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; dicloro-

metano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (68 mg, 84%). Goma incolora, EM (ISP) = 393,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

5

(4-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico



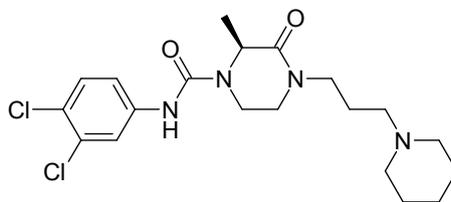
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 20) e isocianato de 4-clorofenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 393,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

15

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico



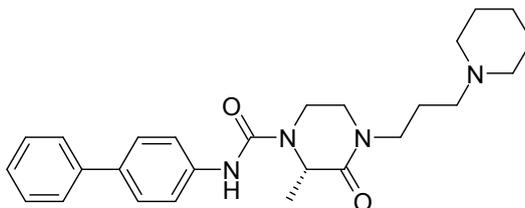
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 20) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 427,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

bifenil-4-ilamida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico

25

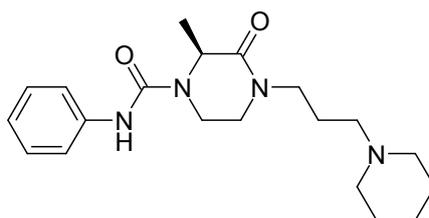


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 20) e isocianato de 4-bifenililo. Sólido blanco, EM (ISP) = 435,3 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 39

fenilamida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico

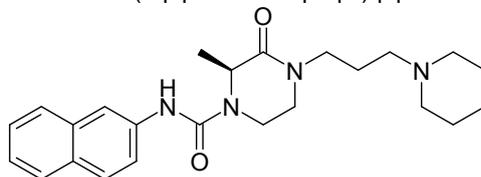


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 20) e isocianato de fenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 359,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

naftalen-2-ilamida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico

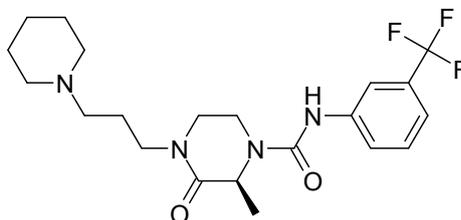


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 20) e isocianato de 2-naftilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 409,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 41

(3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico



15

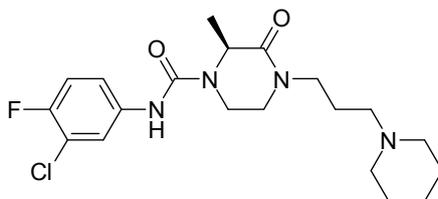
Se añade el isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (30 mg, 0,15 mmoles) a una solución de (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 20; 30 mg, 0,13 mmoles) en acetonitrilo (1 ml). Se calienta la solución a 60°C durante 15 min por irradiación de microondas, y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (46 mg, 86%). Goma incolora, EM (ISP) = 427,3 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 42

(3-cloro-4-fluor-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico

25



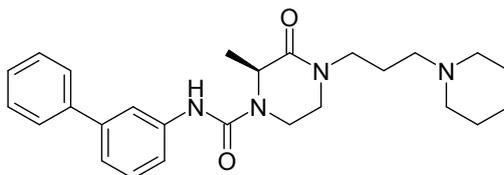
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 41 a partir de la (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 20) e isocianato de 3-cloro-4-fluorfenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 411,2 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 43

bifenil-3-ilamida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico

35



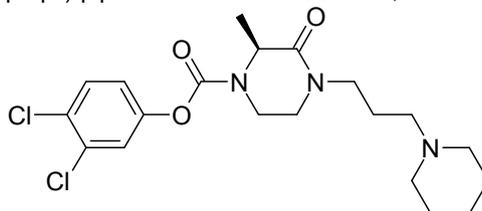
Se añade por goteo a 0°C una solución de 3-aminobifenilo (21 mg, 0,13 mmoles) y piridina (11 mg, 0,14 mmoles) en acetonitrilo (0,5 ml) a una solución de carbonato de bis-(triclorometilo) (14 mg, 47 μmoles) en acetonitrilo (0,5 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade por goteo una solución de (S)-3-metil-1-

40

(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona (30 mg, 0,13 mmoles) en acetonitrilo (0,5 ml). Pasados 30 min se concentra la mezcla reaccionante. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (36 mg, 66%). Goma incolora, EM (ISP) = 435,3 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 44

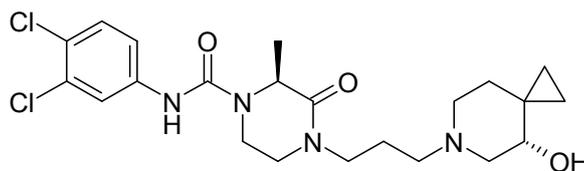
(S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxilato de 3,4-dicloro-fenilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 a partir de la (S)-3-metil-1-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 20) e imidazol-1-carboxilato de 3,4-dicloro-fenilo (compuesto intermedio 9). Goma incolora, EM (ISP) = 428,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 45

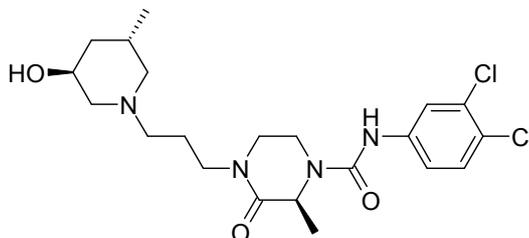
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



20 Se añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (0,13 ml) a una solución de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (compuesto intermedio 21; 95 mg, 0,26 mmoles), bromuro potásico (3 mg, 0,03 mmoles) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (0,4 mg, 0,003 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se añade en porciones a 0°C una solución de hipoclorito sódico (al 10% en agua, 0,16 ml, 0,26 mmoles) y se hace el seguimiento del progreso de la oxidación por cromatografía de capa fina. Una vez ha reaccionado todo el material de partida, se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-oxo-propil)-piperazina-1-carboxílico (75 mg). Se disuelve este en diclorometano (2 ml) y durante 20 min se vierte sobre una suspensión del clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2; 39 mg, 0,24 mmoles), trietilamina (25 mg, 0,25 mmoles), ácido acético (29 mg, 0,48 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (58 mg, 0,26 mmoles) en diclorometano (2 ml). Pasadas 16 h se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de amoníaco al 25 % (70 µl, 0,48 mmoles) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (43 mg, 35%). Sólido blanco, EM (ISP) = 469,3 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 46

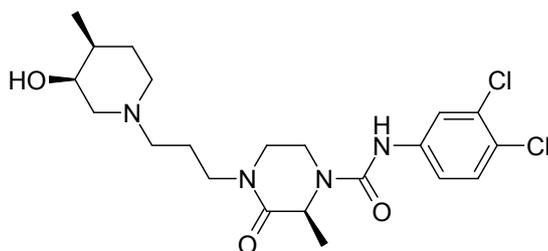
40 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 45 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (compuesto intermedio 21) y clorhidrato del (3S,5S)-5-metil-piperidin-3-ol (compuesto intermedio 4). Goma incolora, EM (ISP) = 457,4 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 47

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



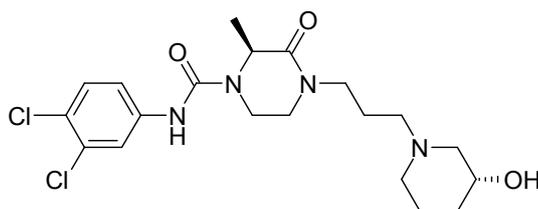
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 45 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (compuesto intermedio 21) y clorhidrato del (3S,4S)-4-metil-piperidin-3-ol (compuesto intermedio 4). Goma incolora, EM (ISP) = 457,3 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 48

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



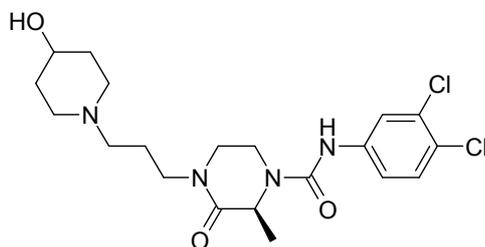
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 45 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (compuesto intermedio 21) y clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol. Goma incolora, EM (ISP) = 443,3 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 49

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



30

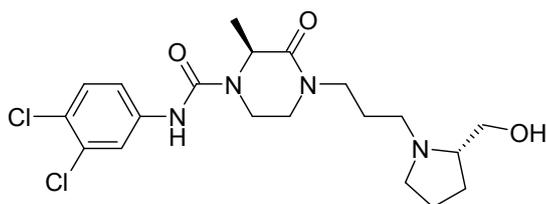
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 45 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (compuesto intermedio 21) y piperidin-4-ol. Goma incolora, EM (ISP) = 443,3 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 50

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico

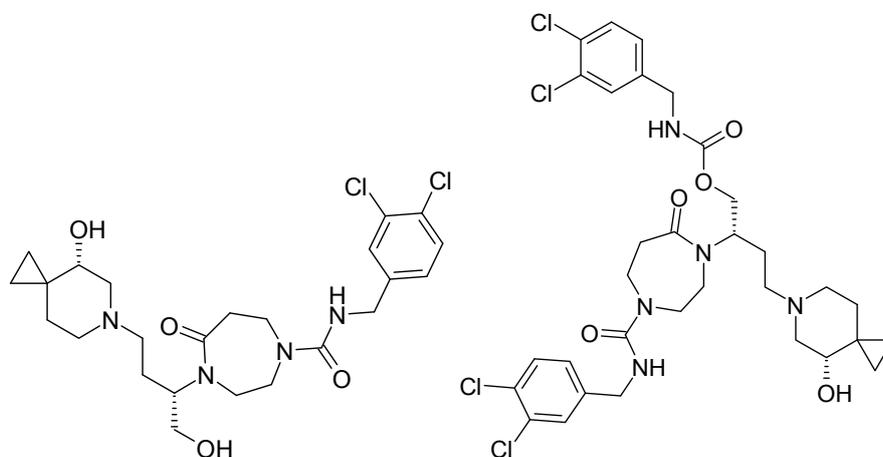
40



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 45 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (compuesto intermedio 21) y (S)-2-(hidroximetil)-pirrolidina. Sólido blanco, EM (ISP) = 443,3 (M+H)⁺.

Ejemplos 51 y 52

10 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico y (3,4-dicloro-bencil)-carbamato de (S)-2-[4-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo



15 A) 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

20 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, a partir del 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 8H) y borhidruro de litio se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo, en forma de espuma blanca. EM = 446,3 (MH⁺).

B) 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-[1,4]diazepan-5-ona

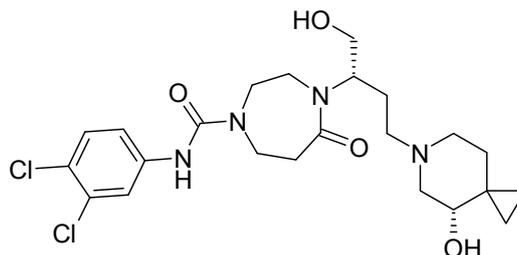
25 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 5E, se hidrogena el 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo y 0,1 eq. de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y Pd/C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo en forma de goma blanca. EM = 312,2 (MH⁺).

30 C) 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico y (3,4-dicloro-bencil)-carbamato de (S)-2-[4-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo

35 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, a partir de la 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-[1,4]diazepan-5-ona e isocianato de 3,4-diclorobencilo (sin 4-metilmorfolina) se obtiene después de separar por cromatografía flash (gel de sílice SiO₂, diclorometano/metanol de 95:5 a 4:1) un 38% de 3,4-dicloro-bencilamida del ácido 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico (ejemplo 51) en forma de aceite ligeramente amarillo, EM = 513,3 (MH⁺, 2Cl) y un 16% de (3,4-dicloro-bencil)-carbamato de (S)-2-[4-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo (ejemplo 52) en forma de aceite ligeramente amarillo, EM = 714,2 (MH⁺, 4Cl).

40 Ejemplo 53

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico

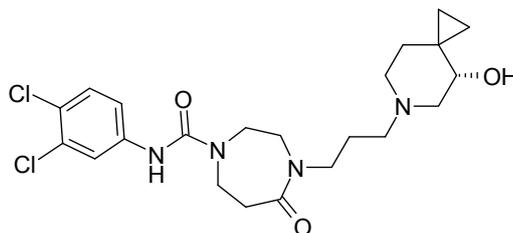


- 5 Se trata a temperatura ambiente una solución de 0,066 g (0,21 mmoles) de la 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-[1,4]diazepan-5-ona (ejemplo 51B) y 1,3 ml de N,N-dimetilformamida con 0,097 ml (0,70 mmoles) de trietilamina y 0,088 ml (0,70 mmoles) de clorotrimetilsilano. Se diluye la suspensión con 1 ml de diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución de 0,044 g (0,23 mmoles) de isocianato de 3,4-diclorofenilo y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra la mezcla
- 10 reaccionante a presión reducida, se disuelve de nuevo en 2 ml de metanol y 0,2 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y pasados 5 min se vuelve a concentrar. Se reparte entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano (3x), se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = de 95:5 a 4:1), obteniéndose 0,065 g (61%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM = 499,2 (MH⁺, 2Cl).

15

Ejemplo 54

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico

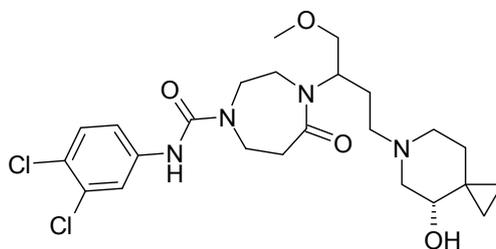


- 20 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, a partir del diclorhidrato de la 4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-[1,4]diazepan-5-ona (US 2007249589, descrito como diclorhidrato de la 4-[3-((-)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-[1,4]diazepan-5-ona) e isocianato de 3,4-diclorofenilo se obtiene después de separar por cromatografía flash (gel de sílice SiO₂, diclorometano/metanol de 95:5 a 4:1) un 43% del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 469,3 (MH⁺, 2Cl).

25

Ejemplo 55

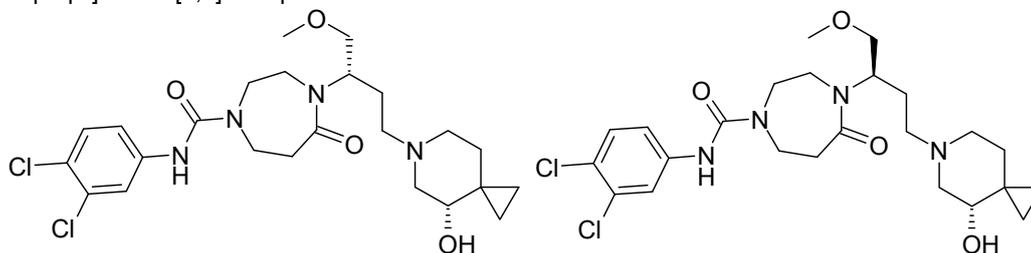
30 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



- 35 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, a partir de la (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-[1,4]diazepan-5-ona (compuesto intermedio 6) e isocianato de 3,4-diclorofenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 89% en forma de polvo blanco mate. EM = 513,4 (MH⁺, 2Cl).

Ejemplos 56 y 57

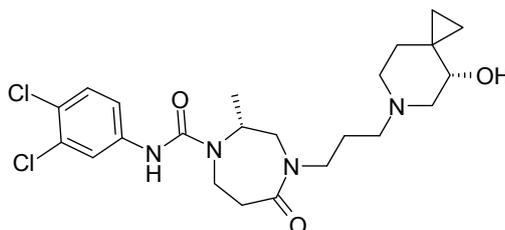
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico y (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[(R)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



5 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación quiral de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R,S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico (ejemplo 55) en una columna Chiralpak[®] AD (heptano/2-propanol = 4:1), obteniéndose un 38% de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico (ejemplo 56) en forma de polvo blanco, EM = 513,4 (MH⁺, 2Cl) y un 39% de (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[(R)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico (ejemplo 57) en forma de polvo blanco mate, EM = 513,4 (MH⁺, 2Cl).

Ejemplo 58

15 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



20 A) (R)-4-(3-benciloxi-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo
Se trata a 0°C una solución de 0,940 g (4,12 mmoles) de (R)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 15B) en 20 ml tetrahidrofurano con 0,555 g (4,94 mmoles, 1,2 eq.) de tert-butilato potásico y pasados 20 min se trata lentamente con 0,800 ml (4,53 mmoles, 1,1 eq.) de éter de bencilo y 3-bromopropilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Pasados 30 min, se calienta la solución a temperatura ambiente y se agita durante una noche.
25 Se añade lentamente la mezcla reaccionante a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo (3 veces). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (columna con 20 g de SiO₂, acetato de etilo/n-heptano = 1:4, 1:1, 3:1), obteniéndose 1,319 g (85%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 377,3 (MH⁺).

B) (R)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

35 Se trata una solución de 0,650 g (1,73 mmoles) de (R)-4-(3-benciloxi-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1A) en 30 ml metanol con 0,065 g de Pd/C (10%) y se agita con presión de H₂ durante una noche. Después de filtrar se concentra la solución, se concentra de nuevo (3 veces) con tolueno y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 0,485 g (98%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM = 287,1 (MH⁺).

40 C) (R)-2-metil-5-oxo-4-(3-oxo-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 0,161 ml (1,84 mmoles, 1,15 eq.) de cloruro de oxalilo en 9 ml diclorometano se le añade entre -50 y -60°C una solución de 0,272 ml (3,83 mmoles, 2,4 eq.) de sulfóxido de dimetilo en 1,5 ml de diclorometano durante 5 min. Se agita la solución durante 5 min y durante 5 min se añade una solución de 0,457 g (1,60 mmoles) de (R)-4-(3-hidroxi-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1B) en 4,5 ml diclorometano. Se agita la mezcla durante 15 min y durante 5 min se le añaden 1,11 ml (7,98 mmoles, 5 eq.) de trietilamina. Se agita la suspensión durante 3,5 h y se calienta lentamente a -6°C. Se neutraliza la reacción con una solución acuosa fría de dihidrogenofosfato potásico al 10 % (ajustada con dihidrogenofosfato potásico sólido a pH 4-5) y se extrae con acetato de etilo (3 veces). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de

hidrogenocarbonato sódico recién preparada y una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, obteniéndose 0,418 g (92%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM = 285,1 (MH^+).

5 D) (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo
Se vierte lentamente una solución de 0,418 g (1,47 mmoles) de (R)-2-metil-5-oxo-4-(3-oxo-propil)-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1C) en 10,5 ml diclorometano sobre una suspensión de 0,241 g (1,47 mmoles, 1 eq.) del clorhidrato del (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2), 0,205 ml (1,47, 1 eq.) de trietil-
10 amina, 0,168 ml (2,94 mmoles, 2 eq.) de ácido acético y 0,353 g (1,62 mmoles, 1,1 eq.) de triacetoxiborhidruro sódico en 55 ml de diclorometano. Pasados 30 min se vierte lentamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con diclorometano (3 veces). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, obteniéndose 0,541 g (88%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM = 396,3 (MH^+).

15 E) (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona, diclorhidrato

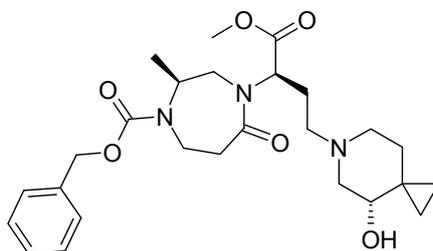
Se trata a 0°C una solución de 0,500 g (1,26 mmoles) de (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 1D) en 8 ml de diclorometano con 3,16 ml (12,64 mmoles, 10 eq.) de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se agita la solución durante una noche y se calienta a temperatura ambiente. Se concentra la solución, se suspende en tolueno y se concentra (3 veces), obteniéndose 0,610 g (rendimiento cuantitativo, pureza: 76%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 296,3 (MH^+).

25 F) (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Se trata a temperatura ambiente una solución de 0,120 g (pureza: 76%, equivalentes a 0,25 mmoles) del clorhidrato de la (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (ejemplo 1E) en 2 ml de N,N-dimetilformamida con 0,052 g (0,27 mmoles, 1,1 eq.) de isocianato de 3,4-diclorofenilo y 0,136 ml (1,24 mmoles, 5 eq.) de 4-metilmorfolina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. A esta solución se le añaden 5 mg (0,02 mmoles, 0,1 eq.) de isocianato de 3,4-diclorofenilo. Pasada 1 h, no queda nada del material de partida; se vierte lentamente la solución sobre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo (3 veces). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (columna de 20 g de SiO_2 , diclorometano/metanol = 2:98, 5:95, 1:9, 1:4), obteniéndose 0,061 g (51%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 483,4 (MH^+ , 2Cl).

40 Ejemplo 59

(R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo



45 A) 3-[benciloxicarbonil-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-propionato de tert-butilo
De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 8A, a partir de D-alaninol, acrilato de tert-butilo y N-(benciloxicarboniloxi)succinimida se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 338,1 (MH^+).

B) 3-[benciloxicarbonil-((R)-1-metil-2-oxo-etil)-amino]-propionato de tert-butilo

55 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 8B, a partir del 3-[benciloxicarbonil-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-propionato de tert-butilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 98% en forma de aceite amarillo. EM = 336,1 (MH^+).

C) (S)-4-benciloxi-2-((R)-2-[benciloxicarbonil-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-amino]-propilamino)-butirato de metilo
 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58D, a partir del 3-[benciloxicarbonil-((R)-1-metil-2-oxo-etil)-amino]-propionato de tert-butilo y clorhidrato de (S)-2-amino-4-benciloxi-butirato de metilo (compuesto intermedio 7) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo, en forma de aceite amarillo. EM = 543,5 (MH⁺).

D) (S)-4-benciloxi-2-((R)-2-[benciloxicarbonil-(2-carboxi-etil)-amino]-propilamino)-butirato de metilo, clorhidrato

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 8D, a partir del (S)-4-benciloxi-2-((R)-2-[benciloxicarbonil-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-amino]-propilamino)-butirato de metilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 98% en forma de espuma amarilla. EM = 487,4 (MH⁺).

E) (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-metoxicarbonil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 8E, a partir del clorhidrato del (S)-4-benciloxi-2-((R)-2-[benciloxicarbonil-(2-carboxi-etil)-amino]-propilamino)-butirato de metilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 91% en forma de aceite anaranjado. EM = 469,2 (MH⁺).

F) (R)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoxicarbonil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 8F, a partir del (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-metoxicarbonil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 42% en forma de goma ligeramente marrón. EM = 379,1 (MH⁺).

G) (R)-4-((S)-1-metoxicarbonil-3-oxo-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

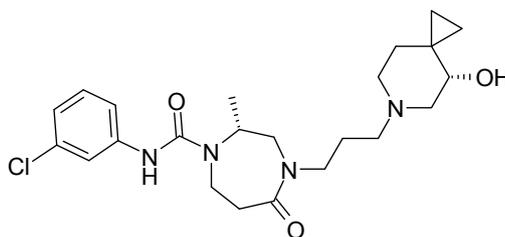
De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 8B, a partir del (R)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoxicarbonil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 92% en forma de aceite marrón. EM = 377,2 (MH⁺).

H) (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58D, a partir del (R)-4-((S)-1-metoxicarbonil-3-oxo-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 42% en forma de aceite amarillo. EM = 488,4 (MH⁺).

Ejemplo 60

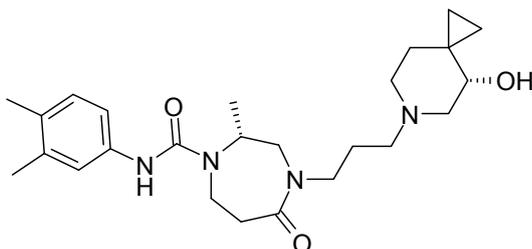
(3-cloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58F, a partir del diclorhidrato de la (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (ejemplo 58E) e isocianato de 3-clorofenilo (sin añadir 0,1 eq. de isocianato de 3-clorofenilo) se obtienen 0,081 g (73%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM = 449,3 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 61

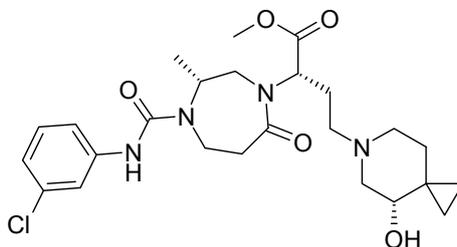
(3,4-dimetil-fenil)-amida del ácido (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58F, a partir del diclorhidrato de la (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-
 5 aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (ejemplo 58E) y 3,4-dimetilfenilo isocianato (sin añadir 0,1
 eq. de isocianato de 3,4-dimetilfenilo) se obtienen 0,035 g (32%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma
 blanca. EM = 443,3 (MH⁺).

Ejemplo 62

10 (S)-2-[(R)-4-(3-Cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-
 butirato de metilo



15 A) (S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-((R)-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de metilo,
 diclorhidrato

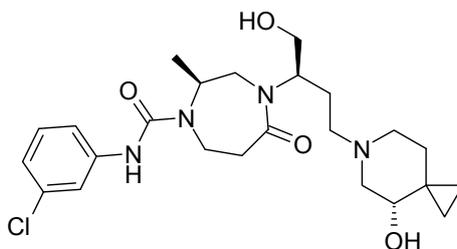
De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 5E, a partir del (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-
 20 aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo (ejemplo 59) y
 después de hidrogenar durante 6 h se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo, en forma de
 sólido blanco. EM = 354,3 (MH⁺).

B) (S)-2-[(R)-4-(3-Cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-
 butirato de metilo

25 Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58F, a partir del diclorhidrato del (S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-
 espiro[2.5]oct-6-il)-2-((R)-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de metilo e isocianato de 3-clorofenilo se obtiene
 el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59%, en forma de sólido blanco mate. EM = 506,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 63

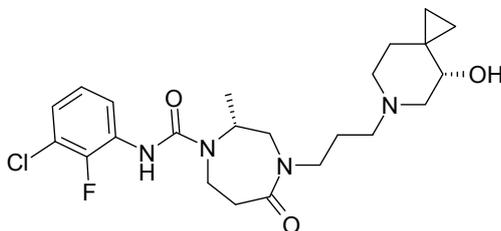
30 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-5-oxo-
 [1,4]diazepano-1-carboxílico



35 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 6A, se reduce el (S)-2-[(R)-4-(3-cloro-fe-
 nilcarbamoil)-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butirato de metilo con bor-
 40 hidruro de litio (2 h), obteniéndose 46% del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 479,4 (MH⁺,
 1Cl).

Ejemplo 64

(3-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



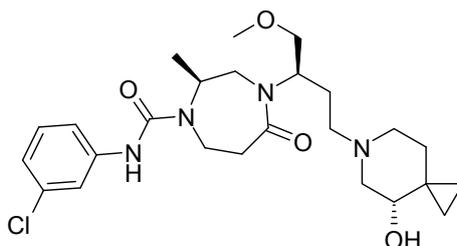
5

Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58F, a partir del diclorhidrato de la (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (ejemplo 58E) e isocianato de 3-cloro-2-fluorfenilo (pero con 2,1 eq. de isocianato y 5 eq. de 4-metilmorfolina) se obtienen después de extraer con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico/una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y diclorometano (3 veces) 0,016 g (12%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM = 467,2 (MH⁺, 1Cl).

10

Ejemplo 65

15 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



20 A) (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-etoxicarbonil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 6A, a partir del (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-metoxicarbonil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo (ejemplo 59E) se obtiene después de 2 días y de añadir un total de 6 eq. de borhidruro sódico (en lugar de borhidruro de litio) el correspondiente éster etílico en un rendimiento del 87% en forma de sólido blanco. EM = 483,4 (MH⁺).

25

B) (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-hidroximetil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

Se trata a 0°C una solución de 3,90 g (8,10 mmoles) de (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-etoxicarbonil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo en 73 ml de tetrahidrofurano con 4,44 ml (8,90 mmoles, solución 2 M en tetrahidrofurano) de borhidruro de litio. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 4 h, se trata de nuevo con 3,64 ml (7,30 mmoles, solución 2 M en tetrahidrofurano) de borhidruro de litio. Pasadas 16 h se añaden 5,2 ml de metanol, se neutraliza la reacción con una solución acuosa fría de hidrogenosulfato potásico al 10 % y se extrae con acetato de etilo (3x). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico al 10 %, una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose después de cromatografía flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano = 1:1 y después acetato de etilo, a continuación acetato de etilo/metanol = 98:2) 2,33 g (65%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite blanco mate. EM = 441,4 (MH⁺).

35

40 C) (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 6B, a partir del (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-hidroximetil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo e yoduro de metilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo en forma de aceite blanco. EM = 455,4 (MH⁺).

45

D) (R)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona, clorhidrato

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 5E, se hidrogena el (R)-4-((S)-3-benciloxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de bencilo y 0,95 eq. de una solución acuosa 1 M de

ácido clorhídrico durante 6 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 98% en forma de espuma blanca. EM = 231,1 (MH⁺).

E) (R)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 20E, a partir del clorhidrato de la (R)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona, 1 eq. de trietilamina y 1,1 eq. de dicarbonato de di-tert-butilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87%, en forma de aceite incoloro. EM = 331,2 (MH⁺).

F) (R)-4-((S)-1-metoximetil-3-oxo-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 8B, a partir del (R)-4-((S)-3-hidroxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87%, en forma de aceite amarillo. EM = 329,2 (MH⁺).

G)(R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1 carboxilato de tert-butilo

Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58D, a partir del (R)-4-((S)-1-metoximetil-3-oxo-propil)-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo y clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2.5]octan-4-ol (compuesto intermedio 2) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 94% en forma de aceite viscoso amarillo. EM = 440,4 (MH⁺).

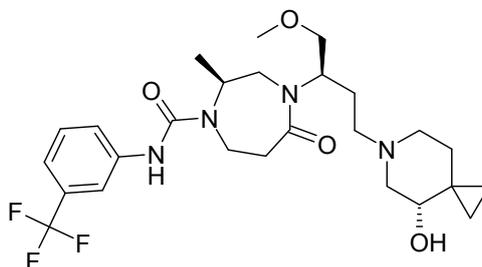
H) (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona, diclorhidrato
De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 10B, a partir del (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxilato de tert-butilo (pero sin añadir metanol) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo, en forma de sólido blanco mate. EM = 340,2 (MH⁺).

I) (3-cloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 58F, a partir del diclorhidrato de la (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona e isocianato de 3-clorofenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 58%, en forma de aceite amarillo. EM = 493,4 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 66

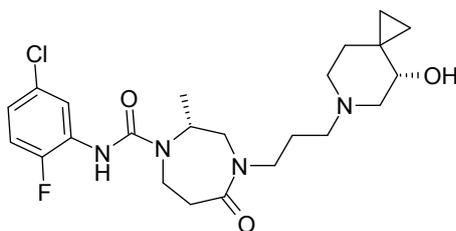
(3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 58F, a partir del diclorhidrato de la (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (ejemplo 65H) e isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 39%, en forma de sólido anaranjado. EM = 527,3 (MH⁺).

Ejemplo 67

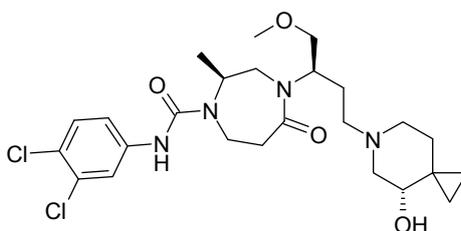
(5-cloro-2-fluor-fenil)-amida del ácido (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



5 Se suspenden 0,022 g (pureza: 76%, equivalentes a 0,04 mmoles) del diclorhidrato de la (R)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (ejemplo 58E) en 1 ml de diclorometano. Se trata la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con 0,031 ml (0,22 mmoles, 5 eq.) de trietilamina y a 0°C con 8 mg (0,05 mmoles, 1,1 eq.) de isocianato de 5-cloro-2-fluorfenilo. Se agita la solución durante una noche y se deja calentar a temperatura ambiente. Se concentra la solución. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (20 g de gel de sílice modificado con amina, acetato de etilo/n-heptano 1:1, 4:1, 9:1, 100%, acetato de etilo/etanol 95:5, 9:1), obteniéndose 0,010 g (48%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 467,4 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 68

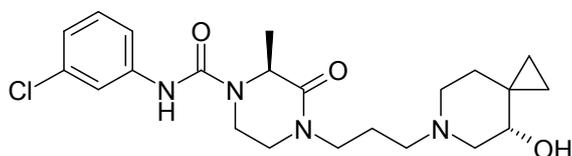
15 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico



20 De modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 58F, a partir del diclorhidrato de la (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (ejemplo 65H) e isocianato de 3,4-diclorofenilo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 74%, en forma de sólido blanco. EM = 527,2 (MH⁺, 2Cl).

Ejemplo 69

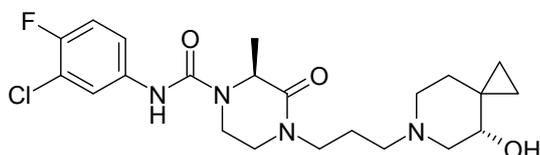
25 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) e isocianato de 3-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 435,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

35 (3-cloro-4-fluor-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico

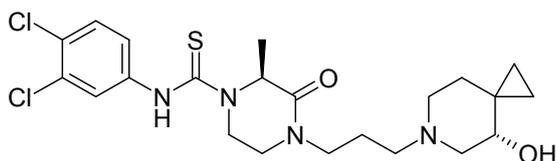


40

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) e isocianato de 3-cloro-4-fluorfenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 453,3 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 71

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



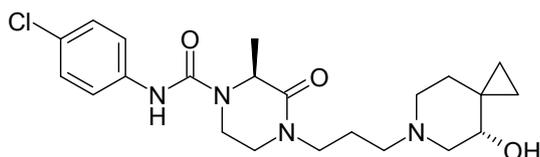
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) e isotiocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 487,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 72

(4-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



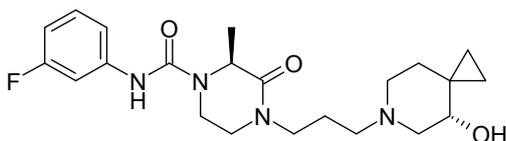
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) e isocianato de 4-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 435,4 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 73

(3-fluor-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



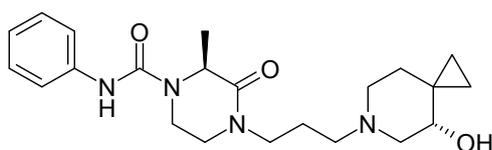
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) e isocianato de 3-fluorfenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 419,2 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 74

fenilamida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



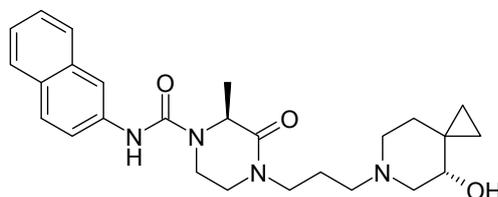
40

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) e isocianato de fenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 401,4 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 75

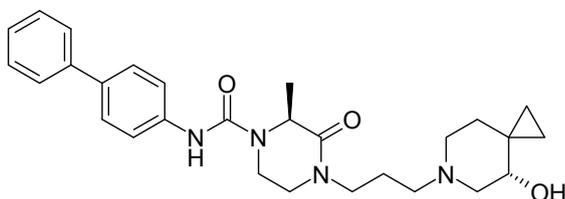
naftalen-2-ilamida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) e isocianato de 2-naftilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 451,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 76

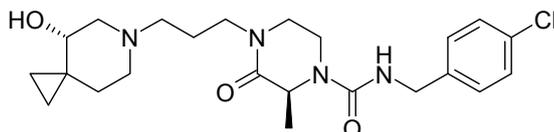
bifenil-4-ilamida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) e isocianato de 4-bifenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 477,3 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 77

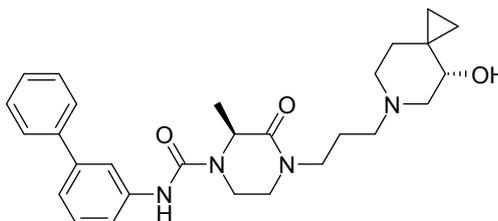
4-cloro-bencilamida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) e isocianato de 4-clorobencilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 449,3 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 78

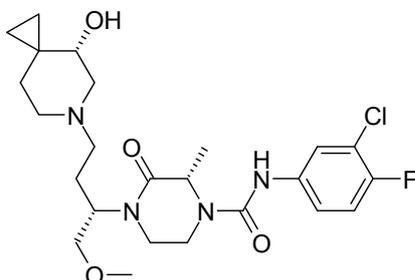
bifenil-3-ilamida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 43 a partir de la (S)-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 22) y 3-aminobifenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 477,3 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 79

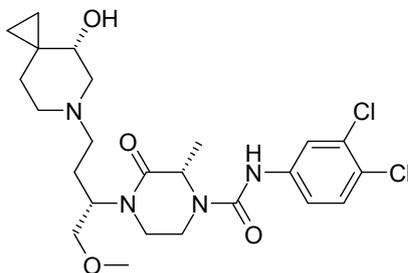
(3-cloro-4-fluor-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se enfría a 0°C una solución de (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 23; 47 mg, 0,11 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y se trata con una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 0,28 ml, 1,1 mmoles) Se retira el baño de hielo, se agita la mezcla reaccionante durante 4 h y se le añaden la 4-metilmorfolina (112 mg, 1,1 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 ml). A esta mezcla reaccionante se le añade isocianato de 3-cloro-4-fluorfenilo (19 mg 0,11 mmoles) y pasadas 16 h se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se satura la fase acuosa con cloruro sódico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Por cromatografía (SiO₂; gradiente de diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% de 98:2:0,25 a 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (52 mg, 95%). Goma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 497,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

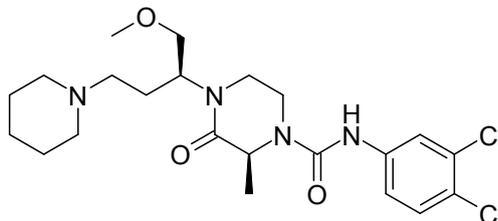
20 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 79 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 23) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 513,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

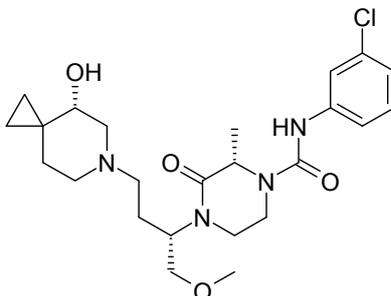
30 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-((S)-1-metoximetil-3-piperidin-1-il-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 79 a partir del (S)-4-((S)-1-metoximetil-3-piperidin-1-il-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 24) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 471,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

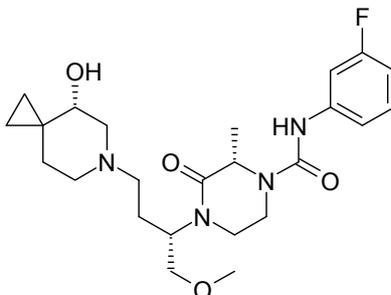
(3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 79 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 23) e isocianato de 3-clorofenilo. Espuma blanca, EM (ISP) = 479,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

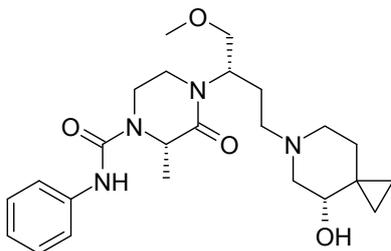
- 10 (3-fluor-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 79 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 23) e isocianato de 3-fluorfenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 463,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

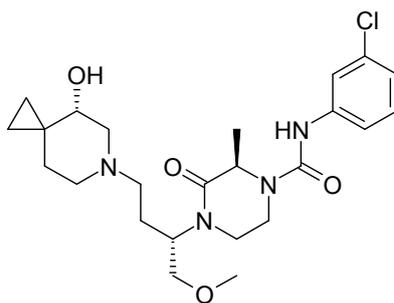
- 20 fenilamida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 79 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 23) e isocianato de fenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 445,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

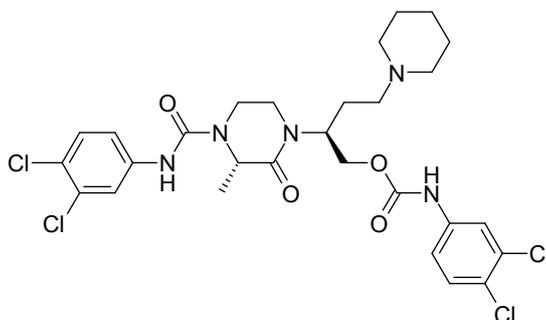
- 30 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 79 a partir del (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 25) e isocianato de 3-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 479,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

10 (3,4-dicloro-fenil)-carbamato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-piperidin-1-il-butilo

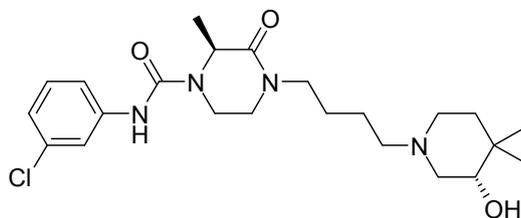


15 Se añade ácido trifluoroacético (176 mg, 1,54 mmoles) a una solución de (S)-4-((S)-1-hidroximetil-3-piperidin-1-il-propil)-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 26; 38 mg, 0,10 mmoles) en diclorometano (1 ml) y después de 16 h se concentra la solución con vacío. Se reparte el residuo entre diclorometano y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. Se satura la fase acuosa con cloruro sódico y se extrae dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se recoge el residuo en tetrahidrofurano (1 ml), se añade a 0°C el isocianato de 3,4-diclorofenilo (20 mg, 0,10 mmoles) y después de 4 h se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo.

20 Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; gradiente de diclorometano → diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (20 mg, 30%). Goma incolora, EM (ISP) = 646,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

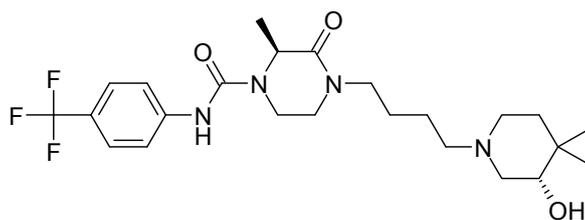
25 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 21 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) e isocianato de 3-clorofenilo. Espuma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 449,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

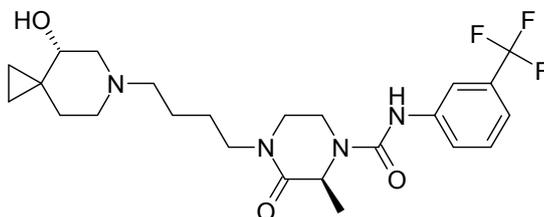
35 (4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 21 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) e isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 483,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

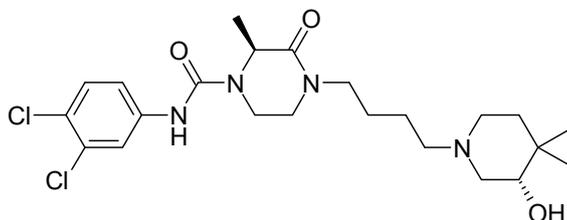
10 (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 21 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) e isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 483,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

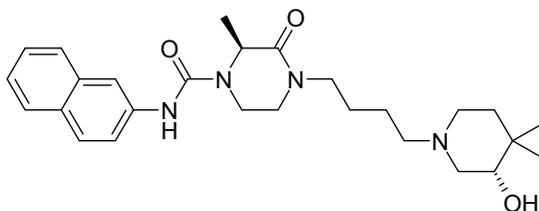
20 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 21 de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Aceite anaranjado, EM (ISP) = 483,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

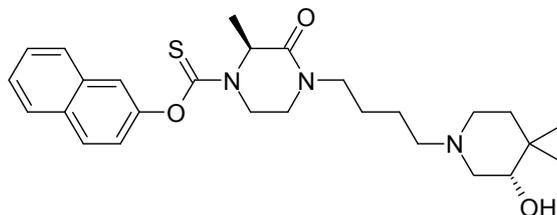
30 naftalen-2-ilamida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 21 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) e isocianato de 2-naftilo. Aceite amarillo, EM (ISP) = 465,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

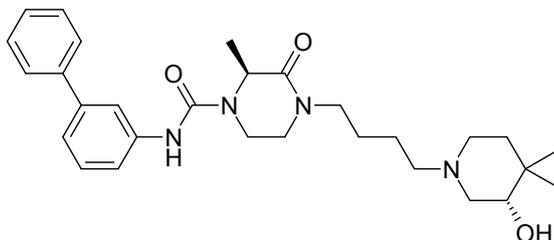
(S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carbotioato de O-naftalen-2-ilo



- 5 A una solución de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27; 50 mg, 0,17 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se le añaden a 0°C el cloroformiato de O-2-naftilo (38 mg, 0,17 mmoles) y trietilamina (17 mg, 0,17 mmoles). Se retira el baño de hielo, pasados 20 min se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se trata con dietilamina (6 mg, 90 μmoles) y se concentra con vacío. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (52 mg, 64%). Aceite anaranjado, EM (ISP) = 482,4 (M+H)⁺.
- 10

Ejemplo 93

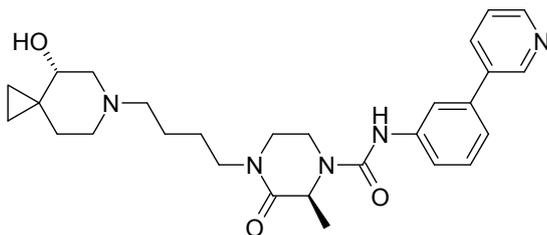
bifenil-3-ilamida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



- 15 Se agita a temperatura ambiente durante 72 h una solución de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27; 50 mg, 0,17 mmoles) y bifenil-3-ilcarbamato de fenilo (solicitud internacional PCT WO 2005/0443810; 49 mg, 0,17 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) y se concentra con vacío. Por cromatografía (SiO₂; diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (69 mg, 83%). Espuma blanca, EM (ISP) = 491,3 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 94

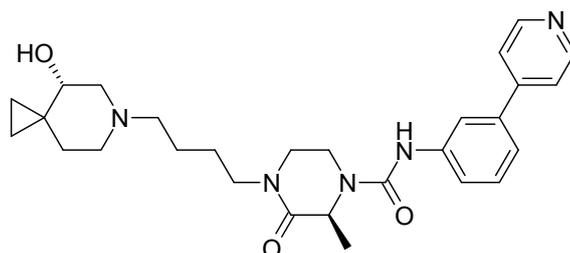
- 25 (3-piridin-3-il-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) y (3-piridin-3-il-fenil)-carbamato de fenilo (compuesto intermedio 28). Espuma blanca, EM (ISP) = 492,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

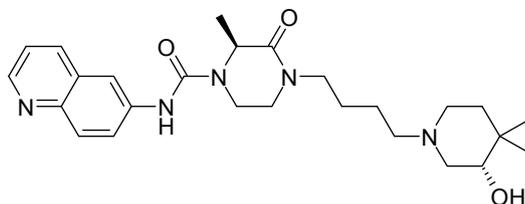
- 35 (3-piridin-4-il-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) y (3-piridin-4-il-fenil)-carbamato de fenilo (compuesto intermedio 29). Espuma blanca mate, EM (ISP) = 492,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

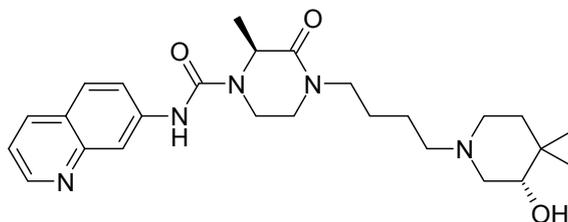
10 quinolin-6-ilamida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) y quinolin-6-il-carbamato de fenilo (compuesto intermedio 30). Espuma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 466,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

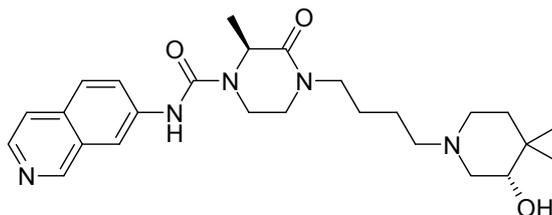
20 quinolin-7-ilamida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) y quinolin-7-il-carbamato de fenilo (compuesto intermedio 31). Espuma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 466,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

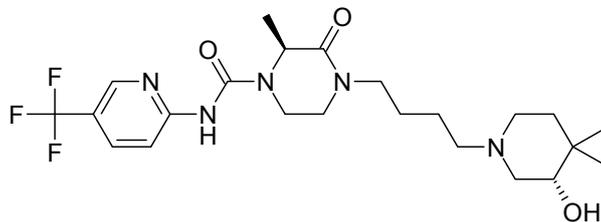
30 isoquinolin-7-ilamida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) e isoquinolin-7-il-carbamato de fenilo (compuesto intermedio 32). Goma ligeramente amarilla, EM (ISP) = 466,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



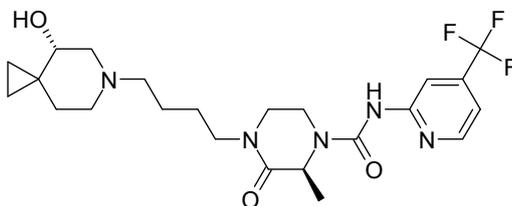
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) y (5-trifluorometil-piridin-2-il)-carbamato de fenilo (compuesto intermedio 33). Goma amarilla, EM (ISP) = 484,5 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 100

(4-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



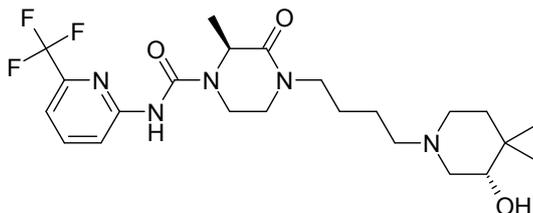
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) y (4-trifluorometil-piridin-2-il)-carbamato de fenilo (compuesto intermedio 34). Goma amarilla, EM (ISP) = 484,4 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 101

(6-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



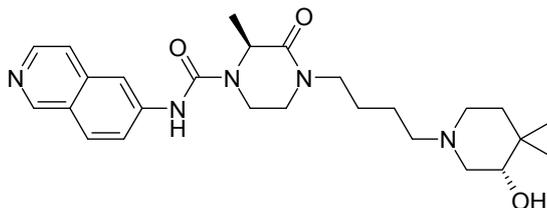
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) y (6-trifluorometil-piridin-2-il)-carbamato de fenilo (compuesto intermedio 35). Goma amarilla, EM (ISP) = 484,4 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 102

isoquinolin-6-ilamida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico

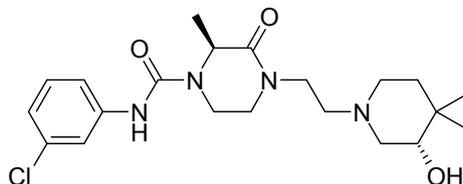


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir de la (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (compuesto intermedio 27) e isoquinolin-6-il-carbamato de fenilo (compuesto intermedio 36). Sólido blanco, EM (ISP) = 466,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 103

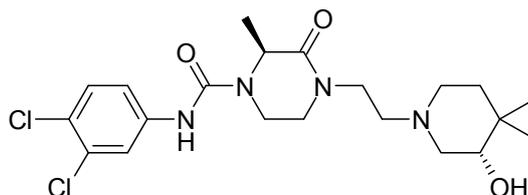
(3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-etil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-etil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 37) por hidrogenación de modo similar al descrito para el compuesto intermedio 22C, formándose la (S)-1-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-etil]-3-metil-piperazin-2-ona, y posterior reacción con isocianato de 3-clorofenilo de modo similar al compuesto intermedio 21. Goma incolora, EM (ISP) = 421,1 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 104

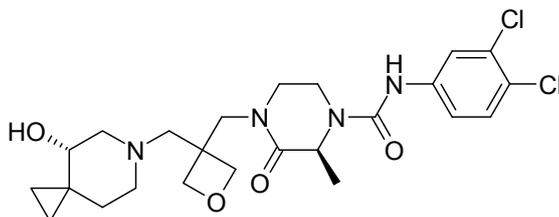
20 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-etil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[2-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-etil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 37) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM (ISP) = 455,3 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 105

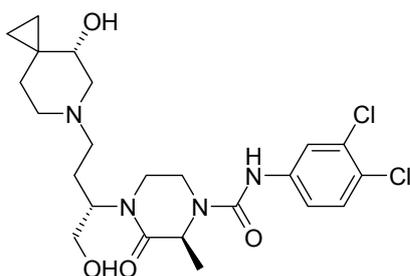
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilmetil)-oxetan-3-ilmetil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilmetil)-oxetan-3-ilmetil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 38) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 511,3 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 106

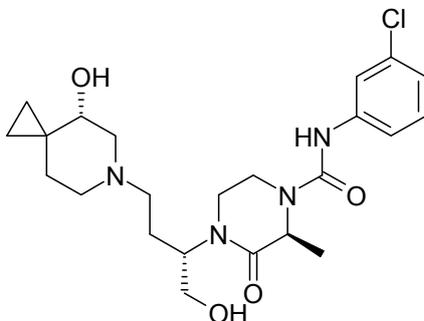
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Espuma blanca, EM (ISP) = 499,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

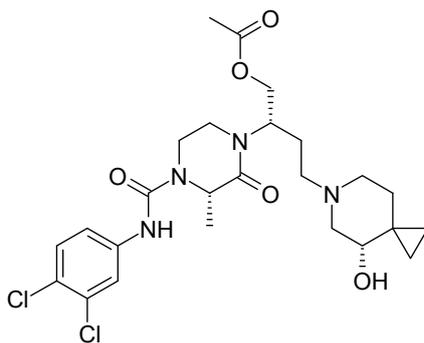
10 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39) e isocianato de 3-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 465,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

20 acetato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo



25 A) (S)-4-[(S)-1-acetoximetil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

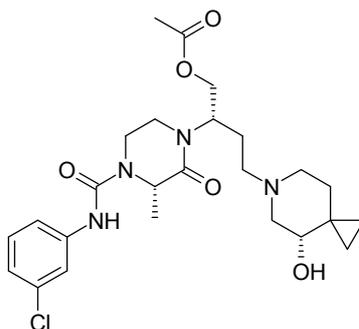
30 Se añade a 0°C anhídrido acético (42 mg, 0,41 mmoles) a una solución del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39; 182 mg, 0,41 mmoles) y piridina (32 mg, 0,41 mmoles). Se retira el baño de hielo y pasadas 16 h se destruye el exceso de reactivo por adición de dietilamina (15 mg, 0,21 mmoles). Se evaporan los componentes volátiles, se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂; de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25), obteniéndose el compuesto epigrafiado (143 mg, 72%). Goma incolora, EM (ISP) = 488,4 (M+H)⁺.

B) acetato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-1-acetoximetil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 541,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

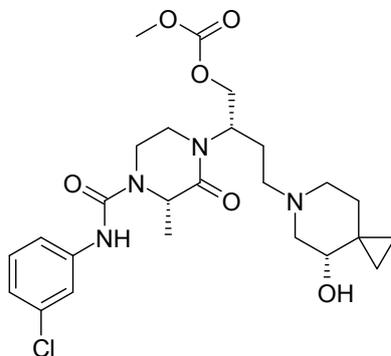
acetato de (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-1-acetoximetil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (ejemplo 108A) e isocianato de 3-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 507,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

carbonato de (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo y de metilo



A)(S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxycarboniloximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

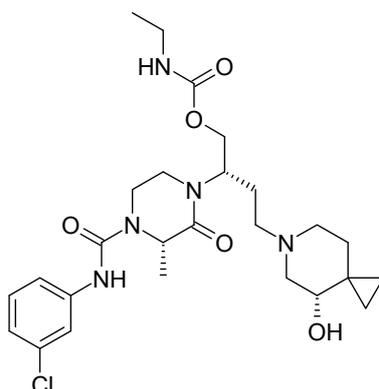
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39) y cloroformiato de metilo. Goma incolora, EM (ISP) = 504,2 (M+H)⁺.

B) carbonato de (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo y de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoxycarboniloximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo e isocianato de 3-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 523,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

etil-carbamato de (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo



5 A) (S)-4-[(S)-1-etilcarbamoyloximetil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo

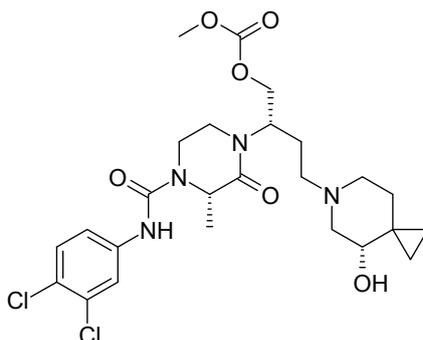
5 A una solución del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39; 63 mg, 0,14 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) se le añade el isocianato de etilo (11 mg, 0,14 mmoles) a 0°C. Se retira el baño de hielo, pasadas 16 h se añade otra porción de isocianato de etilo (11 mg, 0,14 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 72 h. Se eliminan los componentes volátiles por evaporación con vacío y se cromatografía el residuo (SiO₂; de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25), obteniéndose el compuesto epigrafiado (33 mg, 45%). Goma incolora, EM (ISP) = 517,3 (M+H)⁺.

15 B) etil-carbamato de (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoyl)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-1-etilcarbamoyloximetil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo e isocianato de 3-clorofenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 536,3 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 112

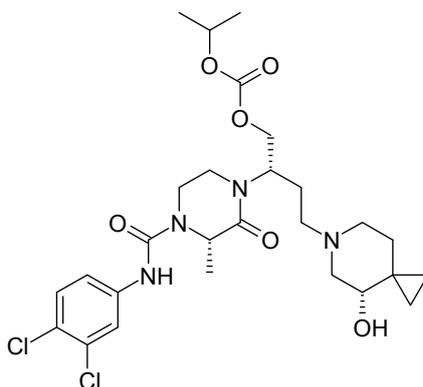
carbonato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoyl)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo y de metilo



30 Se añade a 0°C el cloroformiato de metilo (9 mg, 0,1 mmoles) a una solución de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (ejemplo 106; 50 mg, 0,10 mmoles) en diclorometano (1 ml). Se retira el baño de hielo, pasados 30 min se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se trata con dietilamina (4 mg, 50 μmoles) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂; de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25% = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (52 mg, 93%). Sólido blanco, EM (ISP) = 557,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 113

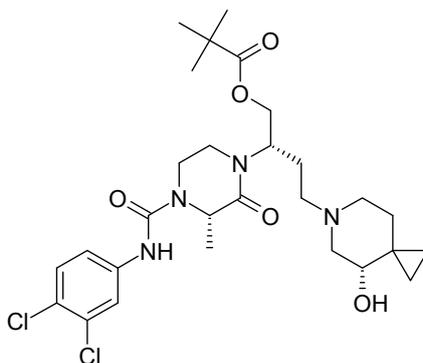
carbonato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoyl)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo y de isopropilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (ejemplo 106) y cloroformiato de isopropilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 585,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

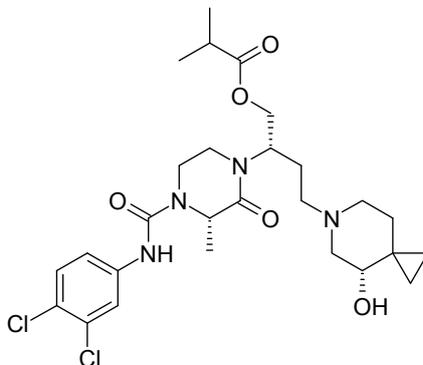
10 2,2-dimetil-propionato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (ejemplo 106) y cloruro de pivaloilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 583,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

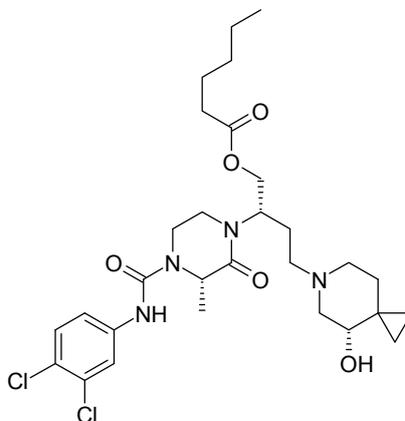
20 isobutirato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (ejemplo 106) y cloruro de isobutirilo. Goma incolora, EM (ISP) = 569,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

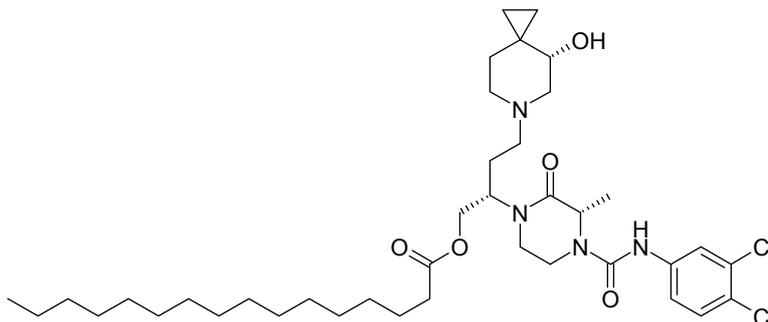
hexanoato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoyl)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (ejemplo 106) y cloruro de hexanoilo. Goma incolora, EM (ISP) = 597,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

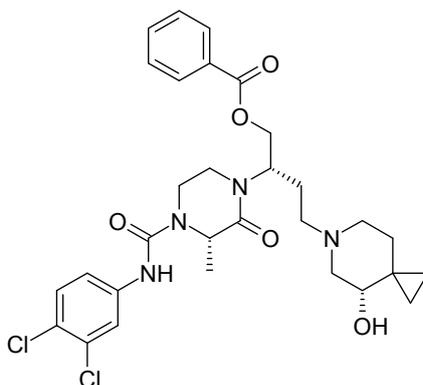
hexadecanoato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoyl)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (ejemplo 106) y cloruro de palmitoilo. Goma incolora, EM (ISP) = 737,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

benzoato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoyl)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo

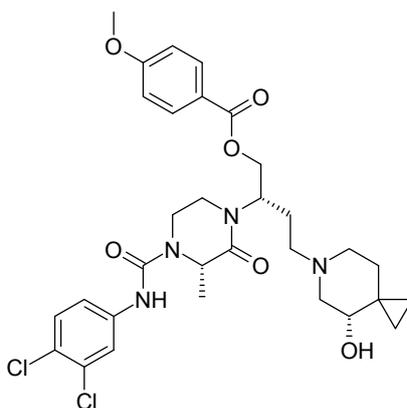


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (ejemplo 106) y cloruro de benzoílo. Goma incolora, EM (ISP) = 603,4 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 119

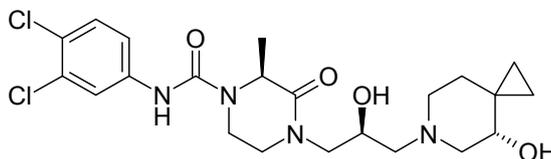
4-metoxi-benzoato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112 a partir de la (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (ejemplo 106) y cloruro de 4-metoxibenzoílo. Goma incolora, EM (ISP) = 633,5 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 120

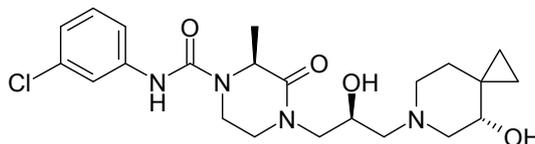
20 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 40) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 485,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

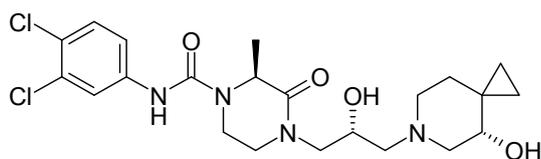
30 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 40) e isocianato de 3-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 451,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

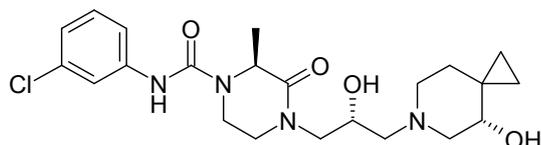
40 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(R)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 41) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 485,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

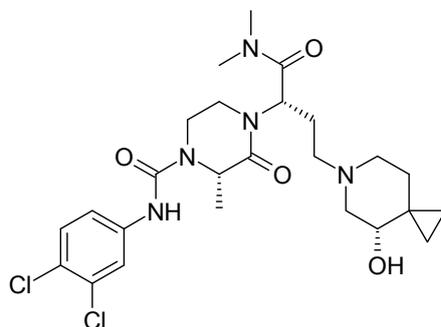
10 (S)-4-[(R)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-(3-cloro-fenil)-amida del ácido espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(R)-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 41) e isocianato de 3-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 451,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

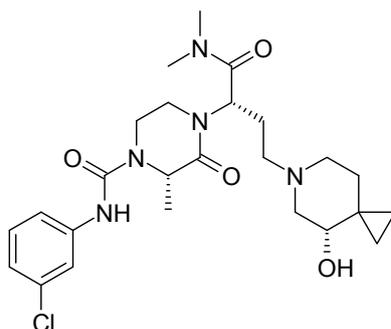
20 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-1-dimetilcarbamoil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-1-dimetilcarbamoil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 42) e isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 540,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

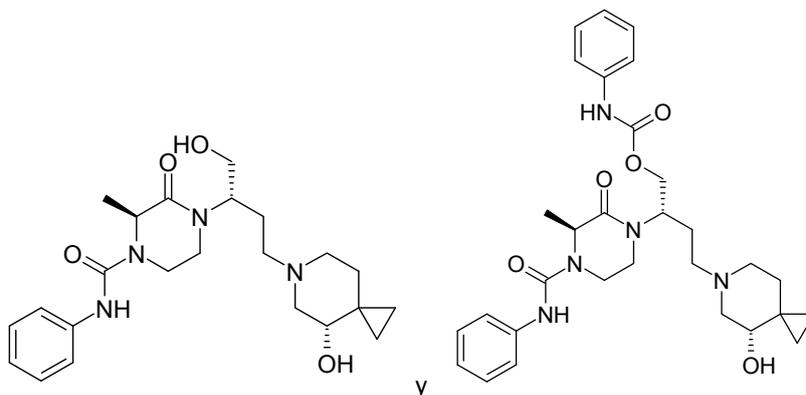
30 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-1-dimetilcarbamoil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-1-dimetilcarbamoil-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 42) e isocianato de 3-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 506,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplos 126 y 127

fenilamida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico y fenil-carbamato de (S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-4-fenilcarbamoil-piperazin-1-il)-butilo



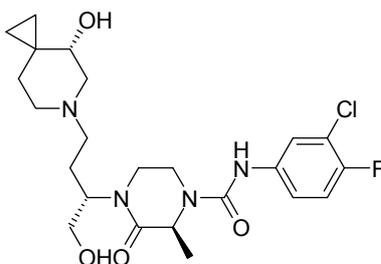
10

De modo similar al ejemplo 103, por hidrogenación del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39) conduce a la (S)-1-((S)-1-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)butan-2-il)-3-metilpiperazin-2-ona, que se hace reaccionar con el isocianato de fenilo, obteniéndose la fenilamida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (ejemplo 126; goma incolora, EM (ISP) = 431,5 (M+H)⁺) y fenil-carbamato de (S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-4-fenilcarbamoil-piperazin-1-il)-butilo (ejemplo 127; goma incolora, EM (ISP) = 550,4 (M+H)⁺)

15

20 Ejemplo 128

(3-cloro-4-fluor-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



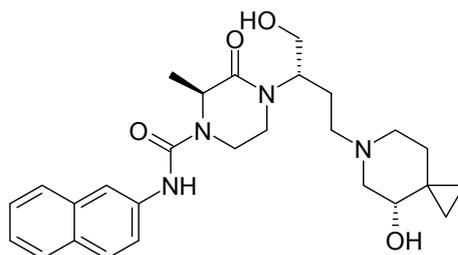
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39) e isocianato de 3-cloro-4-fluorfenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 483,4 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 129

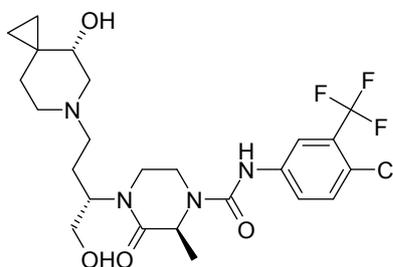
naftalen-2-ilamida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39) e isocianato de 2-naftilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 481,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

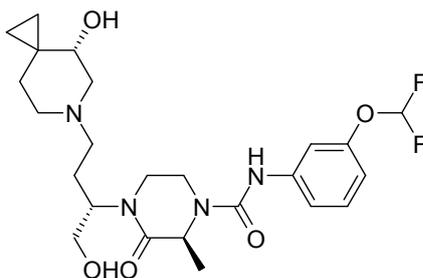
10 (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39) e isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 533,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

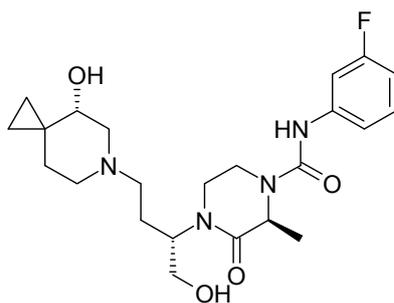
20 (3-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39) e isocianato de 3-(difluorometoxi)fenilo. Goma incolora, EM (ISP) = 497,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

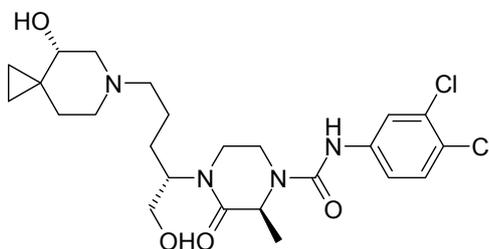
30 (3-fluor-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 39) e isocianato de 3-fluorfenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 483,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

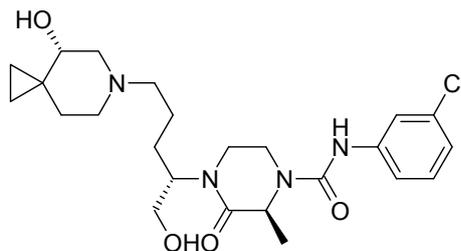
10 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



15 De modo similar al ejemplo 103, se obtiene el compuesto epigrafiado por hidrogenación del (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 43) para formar la (S)-1-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-3-metil-piperazin-2-ona y posterior reacción con isocianato de 3,4-diclorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 513,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 134

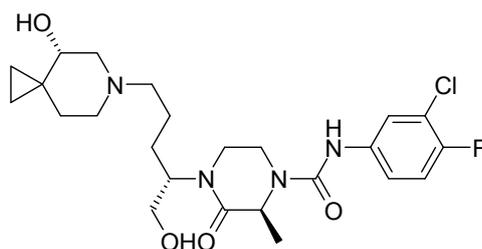
20 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 43) e isocianato de 3-clorofenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 479,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

30 (3-cloro-4-fluor-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 103 a partir del (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 43) e isocianato de 3-cloro-4-fluorfenilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 497,5 (M+H)⁺.

Ejemplo A

10 Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas con una película, que contengan los ingredientes siguientes.

Ingredientes por tableta

núcleo:

compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg

película de recubrimiento:

hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

15 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la película recién mencionada.

Ejemplo B

20 De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

Ingredientes por cápsula

compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

25 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente para	pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

5

Ejemplo D

De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:
contenido de la cápsula

compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogen.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg

cápsula de gelatina

gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

10 Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los procedimientos usuales.

Ejemplo E

15

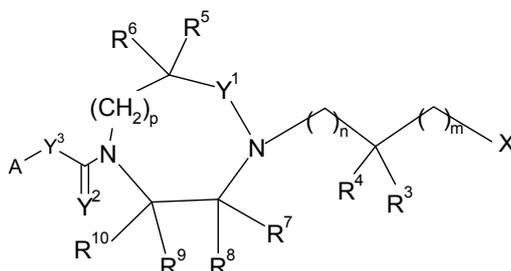
Se pueden fabricar de manera convencional bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

20 Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



5 (I)

en la que

A es arilo, heteroarilo, arilmetilo o heteroarilmetilo, el arilo de dichos arilo y arilmetilo y el heteroarilo de dichos heteroarilo y heteroarilmetilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; o dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por alquilenodioxo C₁₋₆;

X es -N(R¹)(R²);

R¹ y R² son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, hidroxialquilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, bicicloalquilo C₇₋₁₀, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroaril-alquilo C₁₋₃, heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₆, en los que el cicloalquilo de dichos cicloalquilo C₃₋₇ y (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, el fenilo de dicho fenil-alquilo C₁₋₃, el heteroarilo de dicho heteroaril-alquilo C₁₋₃ y el heterociclilo de dichos heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₆ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por R^d; o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por R^d, y uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterociclilo formado por R¹ y R² se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo;

uno de los átomos de carbono del anillo heterociclilo formado por R¹ y R² puede ser un átomo de carbono de otro anillo que sea cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo, uno o dos átomos de carbono de dicho otro anillo se han reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo y dicho otro anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆;

R³ y R⁴ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aminocarbonilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₂₀)-carbonilo-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₂₀)-carbonilo-alquilo C₁₋₆, arilcarbonilo-alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo-alquilo C₁₋₆ mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, aminocarbonilo-alquilo C₁₋₆ sustituido por arilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, halógeno o haloalquilo C₁₋₆, dicho arilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; o

R³ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y halógeno;

Y¹ es C(O) o S(O)₂;

Y² es O o S;

Y³ es NH u O;

p es el número 0 ó 1;

R⁵ y R⁶ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por amino, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo; o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo, dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, arilo y heteroarilo, dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R^d es hidroxilo, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, acilo, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃ y heterociclilo, y el fenilo de dichos fenilo y fenil-alquilo C₁₋₃, el heteroarilo de dichos heteroarilo y heteroaril-alquilo C₁₋₃, y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, acilo, -C(O)NR^aR^b, -NR^a-C(O)-R^b, -NR^a-C(O)-OR^b, -NR^a-C(O)-NR^b, -NR^a-SO₂-R^b, -NR^a-SO₂-NR^bR^c, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)OR^a, alquilsulfonilo C₁₋₆,

alquilsulfino C_{1-6} y alquiltio C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono del anillo heterociclilo se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo;

R^a , R^b y R^c son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

n es un número entero de 0 a 3;

5 m es un número entero de 0 a 3;

$m+n$ es un número entero de 1 a 5;

o los fármacos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que, a menos que se indique otra cosa, el término "arilo" significa fenilo o naftilo;

el término "heterociclilo" significa restos mono- o bicíclicos no aromáticos, de cuatro a nueve átomos en el anillo,

10 de uno a tres de dichos átomos de anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (dicho n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C;

el término "heteroarilo", solo o combinación con otros grupos, significa un resto monocíclico o bicíclico aromático, de 5 a 10 átomos en el anillo, que tiene de uno a tres heteroátomos en el anillo, que se eligen con independencia entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

15 el término "acilo" significa R-C(O)-, en el que R es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} .

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en los que

20 A es arilo, heteroarilo, arilmetilo o heteroarilmetilo, el arilo de dichos arilo y arilmetilo y el heteroarilo de dichos heteroarilo y heteroarilmetilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} , o dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por alquilenodioxo C_{1-6} ;

X es $-N(R^1)(R^2)$;

25 R^1 y R^2 son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{3-6} , alquino C_{3-6} , hidroxialquilo C_{2-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , bicicloalquilo C_{7-10} , fenil-alquilo C_{1-3} , heteroaril-alquilo C_{1-3} , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-6} , en ellos el cicloalquilo de dichos cicloalquilo C_{3-7} y (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , el fenilo de dicho fenil-alquilo C_{1-3} , el heteroarilo de dicho heteroaril-alquilo C_{1-3} y el heterociclilo de dichos heterociclilo y heterociclil-alquilo C_{1-6} están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por R^d ; o

30 R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por R^d , y uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterociclilo formado por R^1 y R^2 se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo; y/o

35 uno de los átomos de carbono del anillo heterociclilo formado por R^1 y R^2 puede ser un átomo de carbono de otro anillo que es cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo, uno o dos átomos de carbono de dicho otro anillo se han reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo, y dicho otro anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ;

R^3 y R^4 son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, aminocarbonilo mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , halógeno o haloalquilo C_{1-6} ; o

40 R^3 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y halógeno;

Y^1 es C(O) o S(O)₂;

45 Y^2 es O o S;

Y^3 es NH u O;

p es el número 0 ó 1;

R^5 y R^6 son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} , dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por amino, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} y (alcoxi C_{1-6})-carbonilo; o

50 R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo;

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o arilo, dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , carboxilo, carbamoilo, carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} y (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, arilo y heteroarilo, en ellos dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

55 R^d es hidroxilo, ciano, NR^aR^b , halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, acilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, alquilsulfino C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-3} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-3} y heterociclilo, y el fenilo de dichos fenilo y fenil-alquilo C_{1-3} , el heteroarilo de dichos heteroarilo y heteroaril-alquilo C_{1-3} , y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, NR^aR^b , halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, acilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, alquilsulfino C_{1-6} ,

65 $NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, alquilsulfino C_{1-6} ,

alquilsulfinilo C_{1-6} y alquiltio C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono del anillo heterociclilo se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo;

R^a , R^b y R^c son con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

n es un número entero de 0 a 3;

5 m es un número entero de 0 a 3;

$m+n$ es un número entero de 1 a 5;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 3. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en los que A es 3-clorofenilo o 3,4-diclorofenilo.

15 4. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que X es $-N(R^1)(R^2)$ y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ;

y/o uno de los átomos de carbono del anillo heterociclilo formado por R^1 y R^2 puede ser un átomo de carbono de otro anillo que es cicloalquilo C_{3-7} o cicloheteroalquilo.

20 5. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que X es 6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilo, 5-azaespiro[2.5]oct-5-ilo, 7-aza-espiro[3.5]non-7-ilo, 8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2-oxa-7-aza-espiro[3.5]non-7-ilo, 1-oxa-7-aza-espiro[3.5]non-7-ilo, 9-aza-espiro[5.5]undec-9-ilo o 1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undec-9-ilo y dicho anillo espiro-heterociclilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado

25 por hidroxilo, oxo, alcoxi, flúor y alquilo C_{1-6} .

30 6. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que el heterociclilo formado por R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, es piperidilo o pirrolidinilo, y dichos piperidilo y pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} , y/o uno de los átomos de carbono de dichos anillos piperidilo y pirrolidinilo formados por R^1 y R^2 puede estar compartido con el anillo cicloalquilo C_{3-7} .

35 7. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 ó 6, en los que X es (3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, (3S,4S)-3-hidroxi-4-metil-pirrolidin-1-ilo o (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-ilo.

8. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que $m+n$ es 2.

40 9. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que uno de R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-carboniloxi-alquilo C_{1-6} o fenilcarboniloxi-alquilo C_{1-6} .

45 10. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que n es el número 0, m es el número 2 y uno de R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es hidrógeno, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o carbamoilo mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} .

11. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en los que uno de R^5 y R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , el otro es hidrógeno, y R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno.

50 12. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en los que Y^1 es C(O).

13. Los compuestos según la reivindicación 1, que son:

(3-cloro-fenil)-amida del ácido 4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico,

55 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

60 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

(3-cloro-fenil)-amida del ácido (R)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico,

(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,

65

- (3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-metoximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,
 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,
 5 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,
 (3-cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-propil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico,
 10 acetato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo,
 acetato de (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo,
 2,2-dimetil-propionato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo,
 15 benzoato de (S)-2-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-butilo o
 (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-1-hidroximetil-butil]-2-metil-3-oxo-piperazina-1-carboxílico.
- 20 14. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
15. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en el tratamiento de enfermedades tratables con un atagonista del receptor de CCR2, antagonista del receptor de CCR3 o antagonista del receptor de
 25 CCR5, en donde la enfermedad es la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, isquemia crítica de extremidades, pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, paro cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, lesión de reperfusión isquémica, apoplejía, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad de intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis y/o quemaduras/úlceras en diabetes/isquemia crítica de extremidades o asma.