(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 531 986**

(51) Int. CI.:

C07D 241/10 (2006.01) ***A61P 9/10*** (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 491/044 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/503 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2010 E 10765643 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2491022**

(54) Título: **Derivados de diazepan como moduladores de receptores de quimiocinas**

(30) Prioridad:

21.10.2009 EP 09173682

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2015

(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. y
MATTEI, PATRIZIO

(74) Agente/Representante:

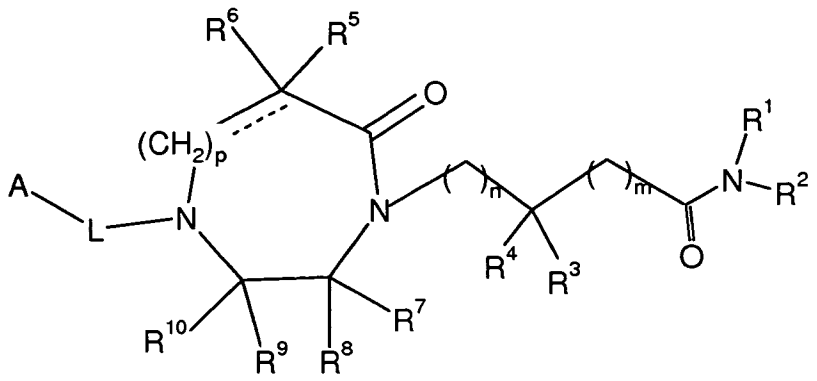
ISERN JARA, Jorge

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

Derivados de diazepan como moduladores de receptores de quimiocinas

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



(I)

en la que

es un enlace simple;

A es fenilo o naftilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, halo alquilo C_{1-6} y halo alcoxi C_{1-6};

L es un enlace, N(R')-C(=O), NH-C(=S) o CH=CH-C(=O), en el que R' es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^d, y en el que uno de los átomos de carbono en el anillo de dicho heterociclilo formado por R^1 y R^2 está opcionalmente reemplazado por C=O o SO_2; y/o

uno de los átomos de carbono en el anillo del heterociclilo formado por R^1 y R^2 es también un átomo de carbono del anillo de otro anillo que es cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} y en los que uno o dos átomos de carbono en el anillo de dicho otro anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo;

R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- hidroxi,
- alquilo C_{1-6},
- alcoxi C_{1-6},
- cicloalquilo C_{3-7},
- cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6},
- alcoxicarbonilo C_{1-6},
- carboxilo,
- carbamoílo,
- carbamoílo sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6},
- alcoxicarboniloxi C_{1-6},
- aminocarboniloxi sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6},
- alquilcarboniloxi C_{1-20}-alquilo C_{1-6},
- alcoxicarboniloxi C_{1-20}-alquilo C_{1-6},
- arilcarboniloxi-alquilo C_{1-6}, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halo alcoxi C_{1-6};
- aminocarboniloxi-alquilo C_{1-6} sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6},
- aminocarboniloxi-alquilo C_{1-6} sustituido con arilo, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halo alcoxi C_{1-6};
- hidroxi-alquilo C_{1-6},
- alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6},
- halógeno o
- halo alquilo C_{1-6};

p es 0 o 1;
R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, en el que dicho alquilo C_{1-6} y dicho cicloalquilo C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en amino, hidroxi, carboxilo, carbamoílo, carbamoílo sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6} y alcoxicarbonilo C_{1-6}; o
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} están, independientemente los unos de los otros, seleccionados entre el grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- carboxilo,
- carbamoílo,
- carbamoílo sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6},
- alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi C_{1-6}, carboxilo, carbamoílo, carbamoílo sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6} y alcoxicarbonilo C_{1-6}, arilo y heteroarilo, en el que dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halo alcoxi C_{1-6};
- cicloalquilo C_{3-7} o
- arilo;

R^d es hidroxi, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, hidroxi alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-carboniloxi, acilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, fenilo, fenil-alquilo C_{1-3}, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-3} y heterociclilo, y estando el fenilo de dicho fenilo y dicho fenil-alquilo C_{1-3}, el heteroarilo de dicho heteroarilo y dicho heteroaril-alquilo C_{1-3}, y el heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, hidroxi alquilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, acilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, alquilsulfonilo C_{1-6}, estando alquilsulfinilo C_{1-6} y alquiltio C_{1-6} y uno o dos átomos de carbono en el anillo del heterociclilo opcionalmente reemplazados por un grupo carboxilo;
R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};
n es un número entero de 0 a 2;
m es un número entero de 0 a 2;
m+n es un número entero de 0 a 3;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, la divulgación se refiere a un proceso y a un intermediario para la fabricación de los compuestos anteriores, de composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, al uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

Los compuestos de fórmula (I) son antagonistas del receptor CCR2 (Receptor de Quimiocinas 2/receptor de la proteína quimiotáctica de monocitos 1) y/o también antagonistas del receptor CCR5 (Receptor de Quimiocinas 5) y/o del receptor CCR3 (Receptor de Quimiocinas 3). Las quimiocinas son una familia de citocinas pequeñas proinflamatorias secretadas que funcionan como quimioatrayentes para leucocitos. Estos promueven el tráfico de leucocitos desde los lechos vasculares a los tejidos circundantes en respuesta a señales inflamatorias. La quimiotaxis comienza después de la unión de las quimiocinas a receptores (RAPG) iniciando la rutas de señalización que implican un flujo de Ca aumentado, la inhibición de la producción de AMPc, reordenamientos del citoesqueleto, la activación de integrinas y procesos de movilidad celular y un aumento de la expresión de proteínas de adhesión.

Se considera que las quimiocinas proinflamatorias están implicadas en el desarrollo de la ateroesclerosis y otras enfermedades importantes con componentes inflamatorios como la artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, el rechazo a trasplantes y la lesión por isquemia de reperfusión con efectos específicos prominentes en la nefropatía y las enfermedades vasculares periféricas. Se considera que la proteína quimiotáctica de monocitos 1 es la principal quimiocina estimulada que media, procesos inflamatorios en estas enfermedades a través del receptor CCR2 en monocitos y algunos linfocitos T. Además, se discute que MCP-1/CCR2 estén relacionados con la progresión del síndrome metabólico a etapas más graves de obesidad y enfermedades diabéticas. CCR2 también se ha relacionado con la infección por VIH, y consecuentemente al curso de las enfermedades autoinmunes, a través de su heterodimerización con CCR5 que tiene un papel como correceptor para la entrada viral en las células hospedadoras.

Por lo tanto, CCR2 puede ser una diana de una nueva medicina para el tratamiento de las enfermedades vasculares periféricas, y más específicamente para el tratamiento de pacientes con isquemia crítica de las extremidades. Además, los resultados de los estudios y experiencias del desarrollo de una nueva medicina para CCR2 para esta indicación pueden facilitar seguimiento del desarrollo para el tratamiento de la ateroesclerosis. Existe una gran cantidad de información de modelos animales en ratones *ko* en MCP-1 y CCR-2 en orígenes de ts o apoE-/- o LDL-R-/- que muestran que la ruta MCP-1/CCR2 es esencial para el reclutamiento de monocitos/macrófagos, y también para la

hiperplasia de la íntima y la formación y estabilidad de las lesiones ateroescleróticas. Además, numerosos informes describen la implicación de la ruta de MCP-1/CCR2 en el hombre después de lesiones y en diversos procesos inflamatorios, incluyendo los de los lechos vasculares.

La presente invención proporciona los nuevos compuestos de fórmula (I) que son antagonistas del receptor CCR2, con alguna actividad antagonista también en CCR3 y CCR5.

A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos que se usan para describir la invención en el presente documento.

La expresión "halógeno", "átomo de halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Son grupos preferidos de "halógeno", flúor o cloro.

La expresión "alquilo C_{1-6}" o "alquilo inferior", solo o junto con otros grupos, significa un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a seis átomos de carbono. Este término se ilustra adicionalmente mediante radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo. Se prefiere más alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-3}. La expresión "alquilo C_{2-6}" significa lo mismo que un "alquilo C_{1-6}", excepto en que el alquilo C_{2-6} tiene de dos a seis átomos de carbono; y la expresión "alquilo C_{3-6}" significa lo mismo que un "alquilo C_{1-6}", excepto que el alquilo C_{3-6} tiene de tres a seis átomos de carbono; etc. La expresión "alquilo C_{1-20}" significa lo mismo que un "alquilo C_{1-6}", excepto porque el alquilo C_{1-20} tiene de uno a 20 átomos de carbono.

La expresión "alquilcarboniloxi C_{1-20}-alquilo C_{1-6}" se refiere al grupo R^{b1}-C(O)-O-R^{b2}-, en el que R^{b2} es un alquileno C_{1-6} y R^{b1} es un alquilo C_{1-20}, como se ha definido anteriormente.

La expresión "alcoxicarboniloxi C_{1-20}-alquilo C_{1-6}" se refiere al grupo R^{a3}-C(O)-O-R^{b3}-, en el que R^{b3} es un alquileno C_{1-6} y R^{a3} es un alcoxi C_{1-20}, como se ha definido anteriormente.

La expresión "alcoxi C_{1-6}", solo o junto con otros grupos, significa el grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo C_{1-6}.

La expresión "alcoxi C_{1-6}-carbonilo" se refiere al grupo R^{a1}-C(O)-, en el que R^{a1} es un alcoxi C_{1-6} como se ha definido anteriormente.

La expresión "alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}" significa un alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}, como se define en el presente documento.

La expresión "alcoxi C_{1-6}-carboniloxi" se refiere al grupo R^{a2}-C(O)-O-, en el que R^{a2} es un alcoxi C_{1-6} como se ha definido anteriormente.

La expresión "alquil C_{1-6}-carboniloxi" se refiere al grupo R^{a2}-C(O)-O-, en el que R^{a2} es un alquilo C_{1-6} como se ha definido anteriormente.

El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste en uno o más anillos condensados que contienen de 6-14 átomos de carbono, por ejemplo fenilo o naftilo. El término "arilmetilo" preferentemente significa un radical fenil-CH_2- o un naftil-CH_2.

La expresión "fenil-alquilo C_{1-3}" significa un alquilo C_{1-3}, como se define en el presente documento, sustituido con fenilo.

La expresión "arilcarboniloxi-alquilo C_{1-6}" se refiere al grupo R^{c1}-C(O)-O-R^{c2}-, en el que R^{c2} es un alquileno C_{1-6} y R^{c1} es un arilo, como se ha definido anteriormente.

La expresión "alquenilo C_{3-6}", solo o junto con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un doble enlace carbono-carbono, que tiene de tres a seis átomos de carbono, con la condición de que el punto de unión del átomo de carbono del alquenilo C_{3-6} al resto de la molécula no esté enlazado a otro átomo de carbono del alquenilo C_{3-6} por un doble enlace carbono-carbono. Un ejemplo de a alquenilo C_{3-6} es 2-propenilo.

La expresión "alquileno C_{1-6}", solo o junto con otros grupos, significa un radical hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, tales como metileno, etileno, tetrametiletileno.

La expresión "alquinilo C_{3-6}", solo o junto con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un triple enlace carbono-carbono, que tiene de tres a seis átomos de carbono, con la condición de que el punto de unión del átomo de carbono del alquinilo C_{3-6} al resto de la molécula no esté enlazado a otro átomo de carbono del alquinilo C_{3-6} por un triple enlace carbono-carbono. Un ejemplo de un alquinilo C_{3-6} es 2-propinilo.

El término "carboxilo" se refiere a un grupo -C(O)OH.

El término "carbamoílo" se refiere a un grupo -C(O)NH_2.

La expresión "cicloalquilo C_{3-7}", solo o junto con otros grupos, significa un radical hidrocarburo monocíclico monovalente saturado de tres a siete carbonos de anillo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo).

La expresión "cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}" significa un alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos, grupos cicloalquilo C_{3-7}, como se ha definido en el presente documento.

La expresión "bicicloalquilo C_{7-10}", solo o junto con otros grupos, significa un radical hidrocarburo cíclico monovalente saturado de siete a diez carbonos de anillo, que tiene dos anillos, en el que dos o más átomos de carbono en el anillo de un anillo son átomos de carbono en el anillo del otro anillo (por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptilo).

La expresión "halo alcoxi C_{1-6}", solo o junto con otros grupos, significa un alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más halógenos. En realizaciones particulares, el alcoxi C_{1-6} está sustituido con uno a tres halógenos.

La expresión "halo alquilo C_{1-6}" significa un alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes. Son ejemplos, 1-fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. El "halo alquilo C_{1-6}" más preferido es trifluorometilo.

El término "heteroarilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un radical aromático monocíclico o aromático bicíclico de 5 a 10 átomos en el anillo que tiene de uno a tres heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, siendo C los átomos restantes en el anillo. Más específicamente, el término "heteroarilo" incluye, pero sin limitación, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo o benzotienilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo y los derivados de los mismos. Los heteroarilos más preferidos son isoquinolilo, piridilo y quinolilo. El término "heteroarilmetilo" significa un radical heteroaril-CH_2-.

La expresión "heteroaril-alquilo C_{1-3}" significa un alquilo C_{1-3} sustituido con un heteroarilo, como se define en el presente documento.

El término "heterociclilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un radical no aromático mono o bicíclico de cuatro a nueve átomos en el anillo en el que de uno a tres átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y $S(O)_n$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), siendo C los átomos restantes en el anillo. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo, imidazolinilo o 6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo. El heterociclilo más preferido es piperidilo o 6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo.

La expresión "heterociclil-alquilo C_{1-3}" significa un alquilo C_{1-3}, sustituido con un heterociclilo, como se define en el presente documento.

La expresión "hidroxi alquilo C_{1-6}" significa un alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más, preferentemente un grupo hidroxi.

La expresión "aminocarbonilo sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6}" se refiere a un grupo -$OC(O)NR^{b1}R^{c1}$, en el que al menos uno de R^{b1} y R^{c1} es alquilo C_{1-6} y el otro es hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

La expresión "aminocarboniloxi sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6}" se refiere a un grupo -$OC(O)NR^{v1}R^{v2}$, en el que al menos uno de R^{v1} y R^{v2} es alquilo C_{1-6} y el otro es hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

El término "acilo" significa R-C(O)-, en que R es un alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6}.

La expresión "aminocarboniloxi-alquilo C_{1-6} sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6}" significa un alquilo C_{1-6} sustituido con un aminocarboniloxi sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6}, como se ha definido anteriormente.

La expresión, "alquilsulfonilo C_{1-6}", "alquilsulfinilo C_{1-6}" y "alquiltio C_{1-6}" significa respectivamente un alquilo C_{1-6}-SO_2-, alquilo C_{1-6}-SO-y alquilo C_{1-6}-S-.

Los radicales preferidos para los grupos químicos cuyas definiciones se han dado anteriormente, son aquellos que se ilustran específicamente en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son sales de compuestos de fórmula (I) con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido

fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a tales sales.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o la circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente pero no necesariamente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo arilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo arilo no está sustituido con el grupo alquilo.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico y tampoco es biológicamente o de otro modo no deseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico en humanos. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que se aplica una variable en cualquier caso sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que tiene igual o diferente definición dentro del mismo compuesto. Por tanto, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^1, R^2) aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que representa o que describe compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. También, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si tales compuestos dan como resultado compuestos químicamente estables.

Los compuestos que tienen la misma Fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlazado de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio, se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares el uno del otro se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles la una de la otra se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de sus centros asimétricos y se describe por las reglas de secuenciación de R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en la que la molécula hace rotar el plano de luz polarizada, y se designan como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica".

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

Si bien la definición más amplia de esta invención se ha descrito anteriormente, se prefieren determinados compuestos de fórmula (I).

i) En los compuestos de fórmula (I), A es preferentemente fenilo sustituido con uno o dos o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi, más preferentemente los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometilo y trifluorometoxi. A es especialmente 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 4 trifluorometil-fenilo, 3,4-bis trifluorometil-fenilo o 3,4-diclorofenilo, más especialmente 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 4 trifluorometil-fenilo o 3,4-diclorofenilo.

ii) En los compuestos de fórmula (I), R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, halógeno, alquil C_{1-6}-alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, -NH-C(O)-O(alquilo C_{1-4}), alquil C_{1-6}-carboniloxi, imidazolilo, fenilo, piridilo, pirazolilo e hidroxi alquilo C_{1-6}; y/o

uno de los átomos de carbono en el anillo del heterociclilo formado por R^1 y R^2 es también un átomo de carbono en el anillo de otro anillo que es cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo.

El hetericiclilo formado por R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, es preferentemente piperidilo o pirrolidinilo, y dichos piperidilo y pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi alquilo C_{1-6} e hidroxi alquilo C_{1-6} y/o uno de

los átomos de carbono en el anillo de dichos piperidilo y pirrolidinilo formados por R^1 y R^2 está compartido también por un cicloalquilo C_{3-7} o un heterociclilo.

Más preferentemente, en los compuestos de fórmula (I), R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un espiro-heterociclilo, tal como 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, triaza-espiro[4,5]decano-2,4-diona, 2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-ilo, 2,8-diaza-espiro[4,5]decano, aza-espiro[4,5]dec-8-ilo, en los que el anillo espiro heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, oxo, alcoxi, flúor o alquilo C_{1-6}. Más preferentemente, el espiro heterociclilo es 6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo, en el que el anillo espiro-heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi o alquilo C_{1-6}.

En los compuestos de fórmula (I), R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman especialmente (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo.

iv) En el compuesto de fórmula (I), es preferentemente un enlace simple.

v) En los compuestos de fórmula (I), p es preferentemente 0.

vi) En los compuestos de fórmula (I), n+m es especialmente 1 o 2, preferentemente n es 0 o 1, m es 1 o 2 y n +m es 1 o 2.

vii) En los compuestos de fórmula (I), uno de R^3 y R^4 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, carboxilo, carbamoílo, carbamoílo sustituido con mono-alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}-carbonilo y el otro es hidrógeno. Especialmente uno de R^3 y R^4 es hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, carboxilo o alcoxi C_{1-4}-carbonilo y el otro es hidrógeno. Preferentemente, R^3 y R^4 son hidrógeno, flúor o hidroxi-alquilo C_{1-4} y el otro es hidrógeno. Más preferentemente, uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o hidroxi-alquilo C_{1-4} y el otro es hidrógeno.

viii) En los compuestos de fórmula (I), uno de R^5 y R^6 es preferentemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y el otro es hidrógeno. Más preferentemente uno de R^5 y R^6 es hidrógeno o metilo y el otro es hidrógeno

ix) En los compuestos de fórmula (I), R^7, R^8, R^9 y R^{10} son especial e independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o carbamoílo, preferentemente R^7, R^8, R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. Preferentemente, uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y el otro es hidrógeno, y uno de R^7 y R^8 es carbamoílo, carboxilo o hidrógeno y el otro es hidrógeno. Lo más preferentemente, uno de R^9 o R^{10} es metilo y el otro es hidrógeno, y R^7, R^8 son hidrógeno. Más preferentemente R^7, R^8, R^9 y R^{10} son hidrógeno.

x) En los compuestos de fórmula (I), L es preferentemente un enlace, NH-C(=O) o CH=CH-C(=O). Más preferentemente L es NH-C(=O) o un enlace. Más preferentemente L es NH-C(=O).

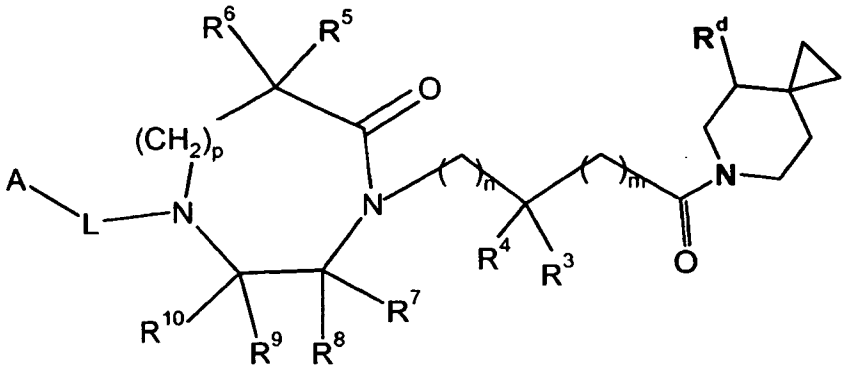
xi) Los compuestos de fórmula (I), uno de R^5 y R^6 es preferentemente hidrógeno o metilo y el otro es hidrógeno, R^7, R^8, R^9 y R^{10} son hidrógeno, en los que L es NHC(=O), y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo.

xii) Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula (I), que es

(4-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido
(S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico;
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido
(S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico;
(S)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona;
1-[((E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona;
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido
4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico;
1-((3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-[1,4]diazepan-5-ona;
(R)-1-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona;
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S o R)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico;
(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido
(S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico;
(3S,6S)-N1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(4-((S)-4-hidroxi-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-oxobutil)-6-metil-5-oxopiperazin-1,3-dicarboxamida;

1-[(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida] de 3-amida del ácido
(3S,6S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico.

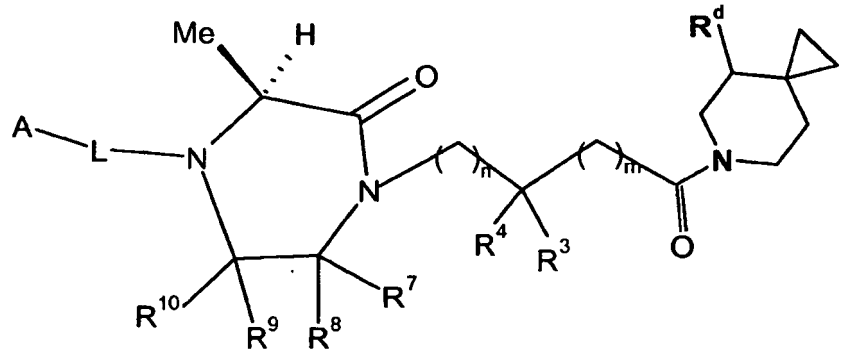
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I'):



(I'),

en el que A, L, n, m, p, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^d son como se han definido anteriormente.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I"):



(I'),

en el que A, L, n, m, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^d son como se han definido anteriormente.

Procedimientos Sintéticos Generales

En el esquema 1, A, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y n, m, p son como se han definido anteriormente. Los compuestos de fórmula (I) en los que es un enlace simple, se representan por la fórmula (I_a) en los esquemas 1 y 4, en los que A, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y n, m, p son como se han definido anteriormente.

El heterociclo libre 1 del esquema 1 está disponible en el mercado o puede sintetizarse con métodos conocidos en la técnica o como se describen más tarde. Pueden introducirse grupos R^5, R^6 en un heterociclo 1 adecuadamente protegido a través de desprotonación a baja temperatura y alquilación, seguido de una segunda desprotonación y alquilación. El heterociclo 1 de 7 miembros también puede sintetizarse a partir de la piperazinona correspondiente (véase, por ejemplo, Design and synthesis of combinatorial scaffolds-diazepinone and homopiperazine. Sun, Chung-Ming. Department of Chemistry, National Dong-Hwa University, Hualien, Taiwan. Letters in Drug Design & Discovery (2005), 2(1), 48-50).

Los compuestos de fórmula 2 (L= CH=CH-CO) pueden sintetizarse a partir de la amina secundaria 1 por reacción con un derivado de ácido cinámico, A-CH=CH-COOH (etapa a). Por ejemplo, la reacción se realiza típicamente en disolventes apróticos, tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre 0 ºC y 80 ºC en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina, y en presencia de un agente de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-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.

Como alternativa, esta reacción puede realizarse en dos etapas que implican en primer lugar la formación de cloruro de cinamilo A-CH=CH-COCl, y posteriormente la reacción de acoplamiento con la amina 1, en presencia de una base. Típicamente los reactivos empleados para la formación del cloruro de acilo son cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro cianúrico, y la reacción se realiza generalmente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente aprótico como diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, como por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, y pueden usarse cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida. El cloruro de cinamilo obtenido puede aislarse o hacerse reaccionar, tal como con amina 1, en un disolvente aprótico, como diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Son bases típicas, trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina, diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina, $NaHCO_3$ acuoso saturado o mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula 2 (L= un enlace) pueden sintetizarse a partir de la amina secundaria 1 por reacción con haluro A-Hal (Hal es F, Cl, Br o I) o ácido borónico A-$B(OH)_2$, usando métodos y reactivos conocidos en la técnica (etapa a).

Por ejemplo, la reacción puede realizarse con haluro A-Hal a temperaturas entre 20 ºC y 200 ºC, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico, carbonato de cesio o trietilamina, en un disolvente tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, opcionalmente en irradiación por microondas.

Como alternativa, la reacción puede realizarse con haluro A-Hal, en presencia de una sal de cobre (I), por ejemplo, yoduro de cobre (I) o óxido de cobre (I) en presencia de una base, por ejemplo, fosfato potásico, *terc*-butilato sódico o carbonato de cesio, y opcionalmente un ligando de diol, por ejemplo, 1,2-etanodiol, en un disolvente, tal como 2-propanol o N-metilpirrolidinona, a temperaturas entre 60 ºC y 120 ºC.

Como alternativa, la reacción puede realizarse con haluro A-Hal en presencia de una fuente de paladio, por ejemplo, bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0), cloruro de paladio (II) o acetato de paladio (II), y un ligando de fosfina, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o 2',4',6'-triisopropil-1,1-bifenil-2-ildiciclohexilfosfina, una base, por ejemplo, fosfato tripotásico, fosfato potásico, metilato sódico o carbonato de cesio, en un disolvente, tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 ºC y 120 ºC. Podría utilizarse calentamiento por microondas.

Como alternativa, la reacción puede realizarse con ácido borónico A-$B(OH)_2$ en presencia de acetato de cobre (II) anhidro, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o piridina, en un disolvente, tal como diclorometano, a temperaturas entre 0 ºC y 40 ºC, opcionalmente en presencia de tamices moleculares.
La desprotonación de la amida 2 (L= CH=CH-CO o un enlace) en presencia de 3 en disolventes como THF o N,N-dimetilformamida con, por ejemplo, NaH como base a 0 ºC, opcionalmente a TA, dio el intermedio 4 (etapa b). El componente básico 3 está disponible en el mercado o puede sintetizarse con métodos bien conocidos en la técnica o como se describe en la parte experimental.

El éster 4 puede manipularse adicionalmente, por ejemplo, R^4 o R^3 pueden introducirse o modificarse. Como alternativa, la amida 2 (L= CH=CH-CO o un enlace) puede desprotonarse de -78 ºC a-10 ºC con una base, tal como hexametildisililazida de litio/potasio o sodio, en un disolvente como THF y puede alquilarse en primer lugar con bromoacetato de metilo para dar el éster 4 (n, m = 0 y R^3 = H, R^4 = H). Este éster puede transformarse adicionalmente en 4 (n = 0, m = 1 y R^3 = H, R^4 = COOMe, R^e = *terc*-butilo) mediante por ejemplo, desprotonación del éster 4 (n, m = 0 y R^3 = H, R^4 = H) con hexametildisililazida, en un disolvente como THF y alquilación con bromoacetato de t-butilo preferentemente a -78 ºC. El éster 4 (n = 0, m = 1 y R^3 = H, R^4 = COOMe, R^e = *terc*-butilo) también puede adicionalmente reducirse selectivamente, por ejemplo, con $LiBH_4$ en etanol para dar 4 (n = 0, m = 1 y R^3 = H, R^4 = CH_2OH, R^e = *terc*-butilo), la alquilación con yoduro de metilo en N,N-dimetilformamida y NaH como base da 4 (n = 0, m = 1 y R^3 = H, R^4 = CH_2OMe, R^e = *terc*-butilo).

En la etapa c, esquema 1, el éster 4 se desprotege para dar el ácido 5. En el caso en el que R^e es *terc*-butilo, la desprotección se realiza, por ejemplo, con cloruro de hidrógeno, en disolventes tales como 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 ºC y 20 ºC. En el caso en el que R^e es bencilo, la desprotección se realiza, por ejemplo, por hidrogenación a presiones de entre 0,10 MPa y 1,00 MPa (1 bar y 10 bar), en disolventes, tales como metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezclas de los mismos, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio en carbón activado. En el caso en el que R^e es alquilo inferior, la desprotección se realiza, por ejemplo, por hidrólisis mediada por base en disolventes, tales como agua, metanol, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, a temperaturas entre -20 ºC y 120 ºC. Son reactivos típicos, hidróxido acuoso o de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato potásico.

En el esquema 1, etapa d, el ácido carboxílico 5 se convierte en la amida I_a por reacción con amina $HN(R^1)(R^2)$, usando reactivos y métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la reacción se realiza en disolventes apróticos, tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre 0 ºC y 80 ºC, en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, y en presencia de un agente de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio,

hexafluorofosfato de O-(7-azabenzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, y opcionalmente en presencia de catalizadores como 1-hidroxibenzo-triazol o dimetil-piridin-4-il-amina.

También es posible convertir directamente el éster metílico 4 (R^e = Me) en el compuesto final I_a (etapa e). El éster 4 se disuelve en disolventes, tales como metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, y se trata con un exceso de la amina HNR^1R^2 y se agita a TA a 60 ºC durante 1 noche hasta 3 días.

En el caso del éster 4 (n = 0, m = 1 y R^3 = H, R^4 = CH_2OMe, R^e = *terc*-butilo; descritos anteriormente), la desprotección de R^e y acoplamiento con una amina HNR^1R^2 como se ha descrito anteriormente dio el compuesto final I_a (n = 0, m = 1 y R^3 = H, R^4 = CH_2OMe).

Como alternativa, el heterociclo protegido 6 que está disponible en el mercado o disponible mediante la protección de 1 (etapa f, PG^1 es un grupo protector adecuado, por ejemplo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo, que puede desprotegerse ortogonalmente para dar el éster $COOR^e$), puede transformarse en el ácido 7 siguiendo las etapas b y c que se han descrito anteriormente. El ácido carboxílico 7 se convierte en la amida 8 por reacción con la amina $HN(R^1)(R^2)$, usando reactivos y métodos descritos anteriormente (véase etapa d), seguido de desprotección de PG^1 (etapa g). En el caso en el que PG^1 es *terc*-butiloxicarbonilo, la desprotección se realiza, por ejemplo, con cloruro de hidrógeno, en disolventes, tales como 1,4-dioxano, diclorometano, alcohol o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 ºC y 20 ºC. En el caso en el que PG^1 es benciloxicarbonilo, la desprotección se realiza, por ejemplo, mediante hidrogenación a presiones de entre 0,10 MPa y 1,00 MPa (1 bar y 10 bar), en disolventes, tales como metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un ácido como HCl o ácido acético y en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio en carbón activado. En el caso en el que PG^1 es benciloxicarbonilo y $N(R^1)(R^2)$ es un ciclopropilo que contiene amina, la hidrogenación en ácido acético con hidrógeno en Pt_2O (etapa g) proporciona el dimetilo análogo a la amida 8.

Los compuestos de fórmula I_a (L = CH=CH-CO) pueden sintetizarse a partir de la amina secundaria 8 por reacción con un derivado de ácido cinámico, A-CH=CH-COOH o A-CH=CH-COCl como se ha descrito anteriormente para la etapa a.

Los compuestos de fórmula I_a (L = un enlace) pueden sintetizarse a partir de la amina secundaria 8 por reacción con haluro A-Hal (Hal es F, Cl, Br o I) o ácido borónico $A\text{-}B(OH)_2$, usando los métodos y reactivos descritos anteriormente para la etapa a.

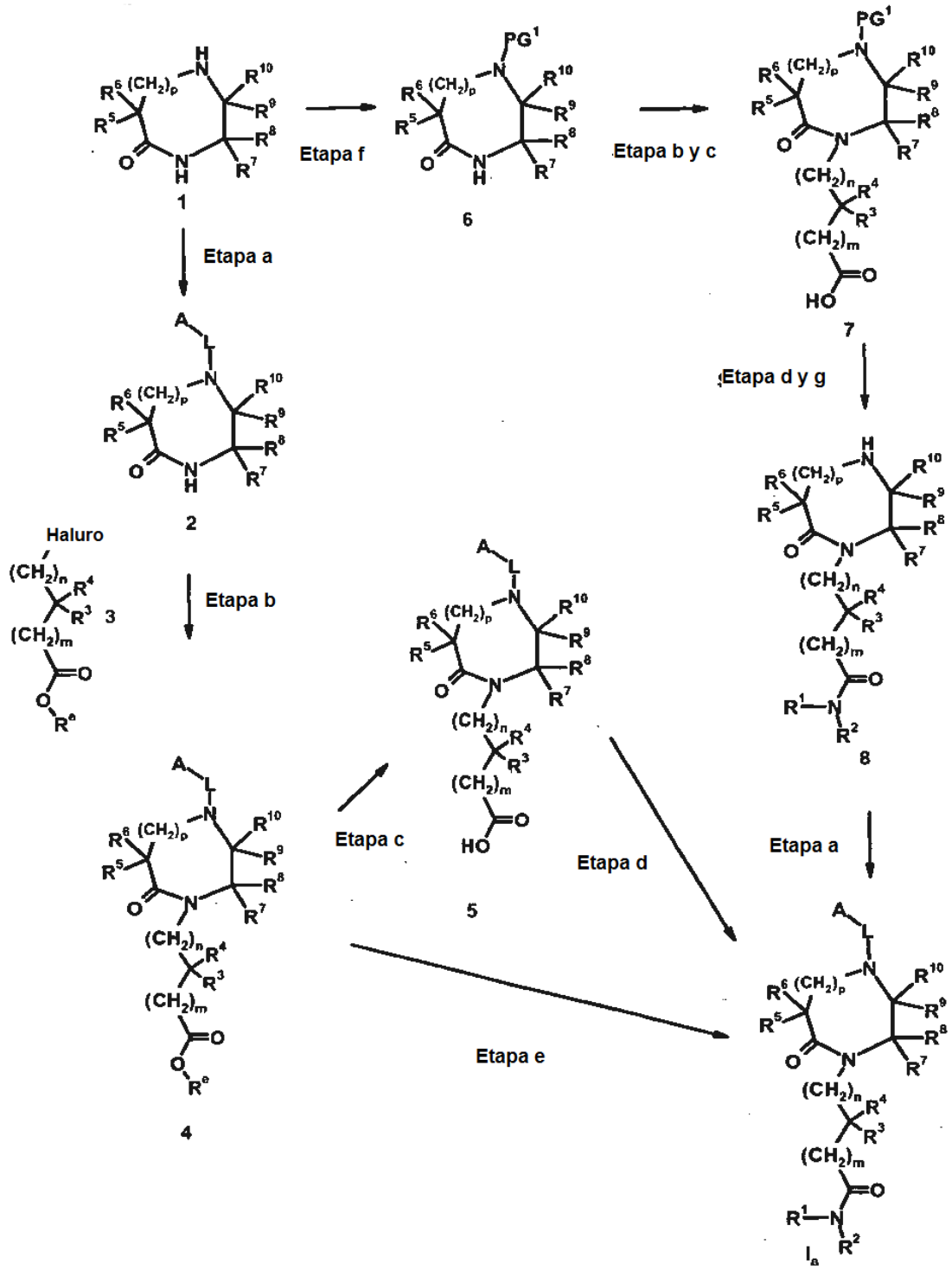
Los compuestos de fórmula I_a en la que l es NH-C(=O) puede sintetizarse partir de la amina secundaria 8 por reacción con un isocianato de fórmula general A-N=C=O o un carbamato de fenilo de fórmula general A-NH-C(=O)-O-Ph.

La reacción se realiza típicamente en disolventes apróticos, tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y mezclas de los mismos a temperaturas entre 0 ºC y 120 ºC, en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina. Los isocianatos de fórmula general A-N=C=O o carbamatos de fenilo A-NH-C(=O)-O-Ph están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los isocianatos A-N=C=O pueden sintetizarse a partir de las arilaminas $A\text{-}NH_2$ correspondientes por reacción con fosgeno, difosgeno o trifosgeno, en presencia de una base, tal como piridina, en un disolvente como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 ºC y 70 ºC, o dicloroetano de 0 ºC a 90 ºC. Los carbamatos de fenilo A-NH-C(=O)-O-Ph pueden prepararse a partir de las arilaminas $A\text{-}NH_2$ correspondientes por reacción con cloroformiato de fenilo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre -20 ºC y 20 ºC.

Los compuestos de fórmula I_a, en la que L es NH-C(=S), pueden sintetizarse a partir de la amina secundaria 8 por reacción con un isotiocianato de fórmula general A-N=C=S. La reacción se realiza típicamente en disolventes apróticos, tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 ºC y 120 ºC, en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina. Los isotiocianatos de fórmula general A-N=C=S pueden sintetizarse a partir de las arilaminas $A\text{-}NH_2$ correspondientes por reacción con tiofosgeno en presencia de una base, tal como piridina, en un disolvente como tetrahidrofurano a temperaturas entre 0 ºC y 70 ºC.

Los sustituyentes R^3 y/o R^4 en I_a o en cualquier intermedio sintético pueden interconvertirse usando reactivos y métodos conocidos en la técnica y discutidos en el esquema 4.

Esquema 1



En el Esquema 1, n, m, p, A, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} PG^1 y R^e son como se han definido anteriormente.

El Intermedio 15 puede sintetizarse como se indica en el esquema 2.

En el esquema 2, R^e es *terc*-butilo, bencilo, o alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, R^f es alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, R^h es alquilo C_{1-3} o bencilo y R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y n, m, p son como se han definido anteriormente.

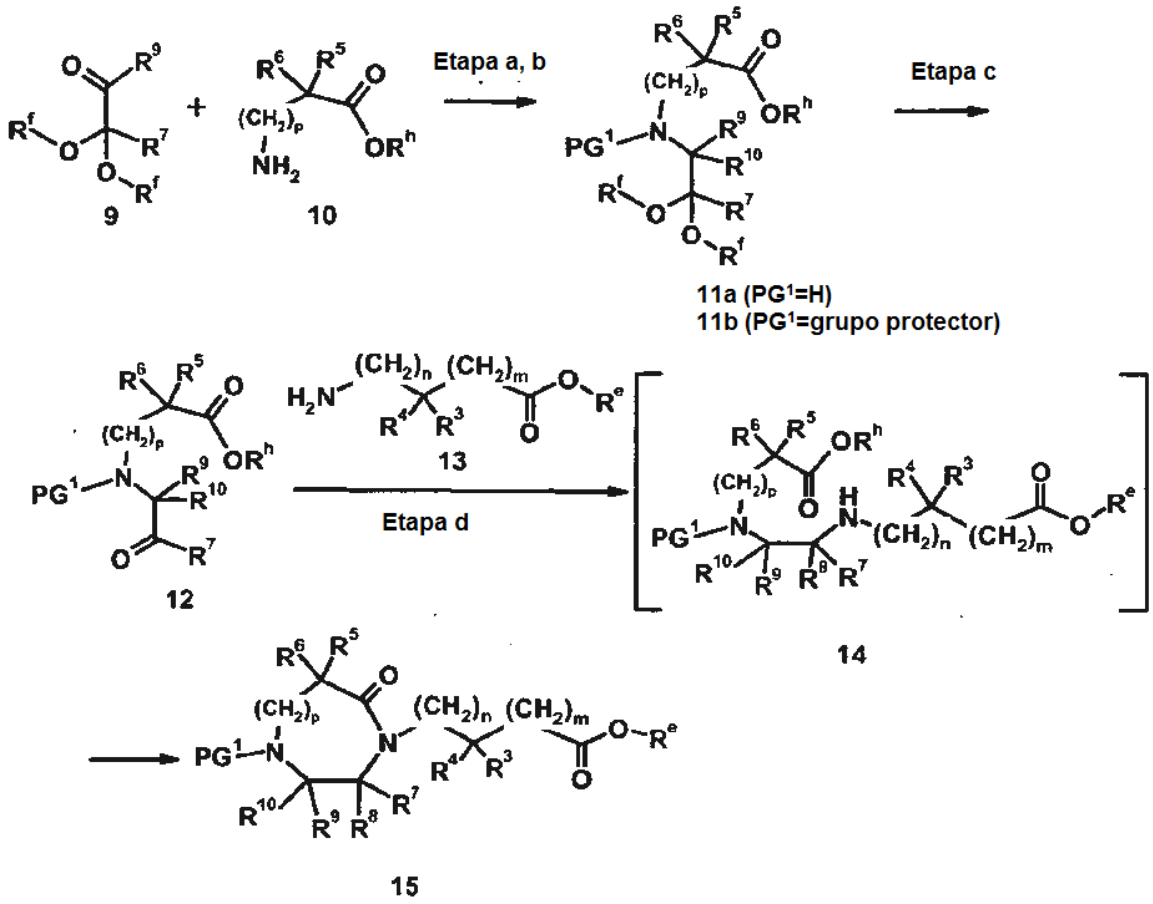
En la etapa a, esquema 2, el aldehído o cetona 9 sufre una reacción de aminación reductora con la amina 10, que conduce a 11a. Son reactivos adecuados para esta conversión, reactivos borohidruro, por ejemplo, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico. La reacción se realiza con disolventes, tales como metanol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, ácido acético, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -20 ºC y 50 ºC, opcionalmente en presencia de agentes deshidratantes, tales como sulfato de magnesio o tamices moleculares. Un complejo organo-R^{10} puede usarse para la introducción del resto R^{10}. Los aldehídos o cetonas de fórmula 9 están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse siguiendo procedimientos bien conocidos en la técnica.

En la etapa b, esquema 2, la amina secundaria 11a se convierte en el derivado protegido 11b usando métodos y reactivos conocidos en la técnica. Por ejemplo, en el caso en el que PG^1 es benciloxicarbonilo, la reacción se realiza usando cloroformiato de bencilo en presencia de una base, por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico, en disolventes tales como acetona, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 ºC y 30 ºC.

En la etapa c, esquema 2, el grupo acetal del 11b se escinde, conduciendo al compuesto carbonilo 12. La reacción se realiza en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido tolueno 4-sulfónico o tolueno 4-sulfonato de piridinio, en un disolvente, tal como agua, metanol, acetona, 2-butanona o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 ºC y 100 ºC.

En la etapa d, esquema 2, el aldehído o cetona 12 se transforma en 15 por reacción con la amina 13, usando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, aminación reductora. La reacción al intermedio 14 se realiza usando un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o un complejo borano-piridina, en disolventes tales como metanol, etanol, ácido acético, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 ºC y 80 ºC. En general, el intermedio 14 se cicla espontáneamente al heterociclo 15. En el caso de estar incompleto, una cantidad catalítica de 1,5,7-triazabiciclo[5,4,0]dec-5-eno finaliza la ciclación.

Esquema 2



En el Esquema 2, n, m, p, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, PG^1, R^f y R^e son como se han definido anteriormente.

Las aminas de fórmula 13 están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse como se describen en la sección experimental.

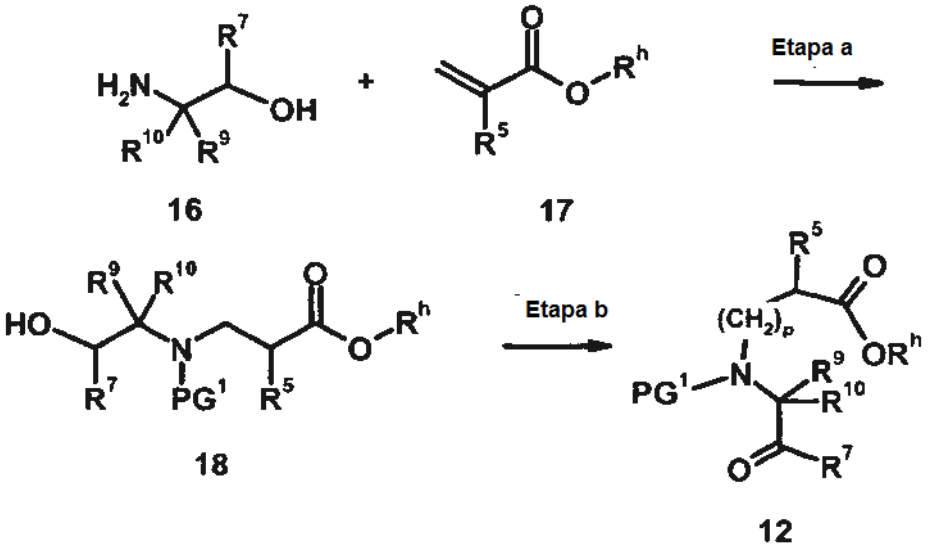
En el esquema 3, A, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y n, m, p son como se han descrito anteriormente.

El Intermedio 12 también puede sintetizarse como se describen en el esquema 3. R^h es alquilo C_{1-3} o bencilo, PG^1 es un grupo protector adecuado, tal como -butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

En la etapa a, esquema 3, se hace reaccionar el amino alcohol 16 con el acrilato 17, ya sea puro o en un disolvente, tal como metanol, a temperaturas entre 0 ºC y 60 ºC. Después, el intermedio amina secundaria se protege con un grupo protector adecuado, usando reactivos y métodos conocidos en la técnica, lo que conduce a 18. En el caso en el que PG^1 es *terc*-butoxicarbonilo, la reacción se realiza, por ejemplo, con dicarbonato de di-*terc*-butilo, en un disolvente, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina. En el caso en el que PG^1 es benciloxicarbonilo, la reacción se realiza, por ejemplo, con N-(benciloxicarboniloxi)succinimida o con cloroformiato de bencilo, en disolventes tales como agua, acetona, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o hidrogenocarbonato sódico.

Los amino alcoholes de fórmula 16 están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse como se describe en la sección experimental.
En la etapa b, esquema 3, el alcohol 18 se oxida en el aldehído o cetona 12 usando reactivos y métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la oxidación se realiza con hipoclorito sódico, en una mezcla bifásica de agua y diclorometano, en presencia de hidrogenocarbonato sódico y cantidades catalíticas de bromuro sódico o bromuro potásico y radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, a temperaturas entre 0 ºC y 25 ºC. Como alternativa, la oxidación puede realizarse con ácido tricloroisocianúrico en presencia de cantidades catalíticas de radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, en un disolvente, tal como diclorometano, a temperaturas entre 0 ºC y 40 ºC. Como alternativa, la oxidación puede realizarse con cantidades catalíticas de perrutenato de tetrapropilamonio, en presencia de cantidades estequiométricas de un co-oxidante, tal como 4-metilmorfolina-4-óxido y tamices moleculares, a temperaturas entre 0 ºC y 40 ºC, en disolventes, tales como diclorometano, acetonitrilo o mezclas de los mismos. Como alternativa, pueden emplearse reactivos basados en dimetilsulfóxido de dimetilo, tales como dimetilsulfóxido-cloruro de oxalilo, o dimetilsulfóxido-anhídrido trifluoroacético, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina en un disolvente, tal como diclorometano, a temperaturas por debajo de 0 ºC, típicamente entre -78 ºC y -60 ºC. Como alternativa, puede emplearse trióxido de piridin-azufre en dimetilsulfóxido o un disolvente mixto de dimetilsufóxido-diclorometano, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, a temperaturas entre 0 ºC y 25 ºC.

Esquema 3



En el Esquema 3, p, R^5, R^1, R^8, R^9, R^{10}, PG^1 y R^h son como se han definido anteriormente.

En el esquema 4, A, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^1, R^8, R^9, R^{10}, R^e y n, m, p son como se han definido anteriormente.

El intermedio 15 protegido doblemente puede transformarse en el compuesto final I_a de dos maneras (esquema 4). Para variaciones en la parte A-L con la amida fija, el éster 15 se hidroliza (etapa a), se acopla con la amina $HN(R^1)(R^2)$ (etapa b) a la amida 19 y se desprotege para dar la amina libre 20 (etapa c) con las condiciones descritas en la etapa c, etapa d y etapa g, esquema 1.

Los compuestos de fórmula I_a (L = CH=CH-CO) pueden sintetizarse a partir de la amina secundaria 20 por reacción con un derivado de ácido cinámico (etapa d), A-CH=CH-COOH o A-CH=CH-COCl como se describe en el esquema 1.

Los compuestos de fórmula I_a (L = un enlace) pueden sintetizarse a partir de la amina secundaria 20 por reacción con haluro A-Hal (Hal es F, Cl, Br, o I) o ácido borónico A-$B(OH)_2$ (etapa d), usando métodos y reactivos descritos en el esquema 1.

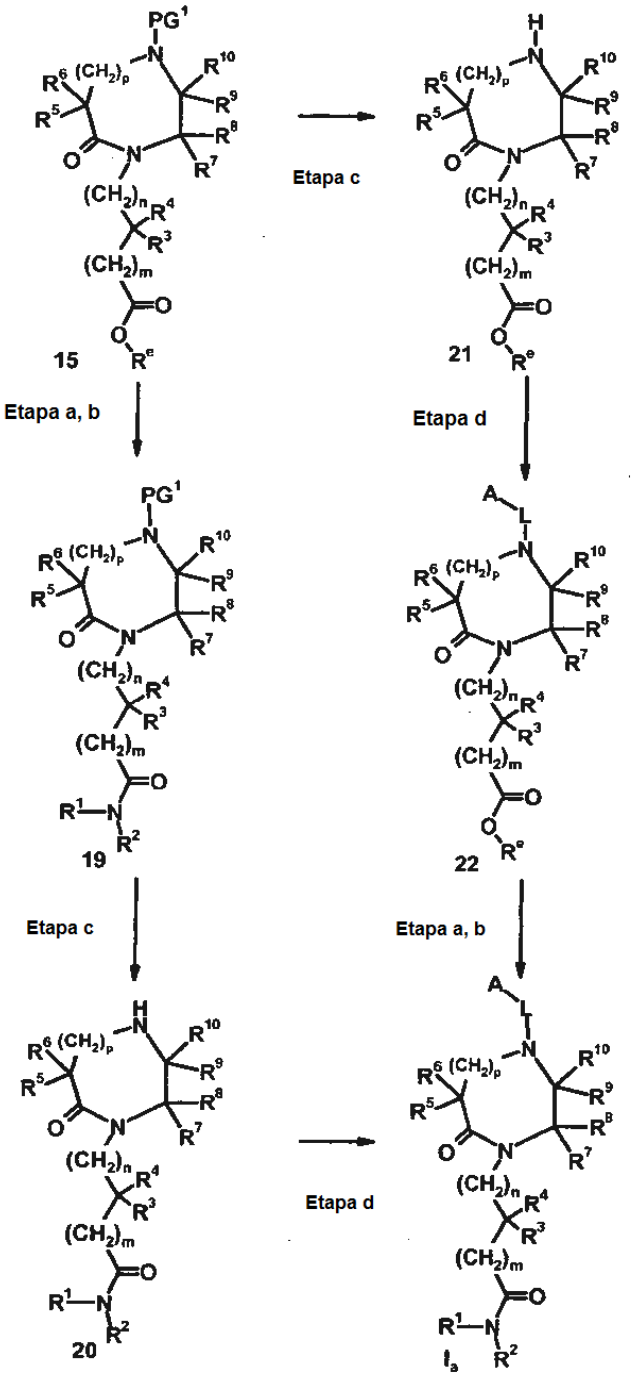
Los compuestos de fórmula I_a en el que l es NH-C(=O) pueden sintetizarse a partir de la amina secundaria 20 por reacción con un isocianato de fórmula general A-N=C=O o un carbamato de fenilo de fórmula general A-NH-C(=O)-O-Ph (etapa d) como se describe en el en esquema 1.

Los compuestos de fórmula I_a en el que l es NH-C(=S) pueden sintetizarse a partir de la amina secundaria 20 por reacción con un isotiocianato de fórmula general A-N=C=S (etapa d) como se describe en el esquema 1.

Para la segunda ruta con variaciones en la parte amida y el grupo A-L fijo, 15 se desprotege (etapa c) para dar la amina 21, y se introduce un grupo A-L para dar 22 (etapa d), todas con las condiciones descritas en el esquema 1. El Intermedio 22 (L = un enlace, p = 0, R^8 y R^{10} = H) también puede sintetizarse siguiendo los procedimientos descritos en el esquema 5. La hidrólisis para dar el ácido y el acoplamiento con la amina $HN(R^1)(R^2)$ con las condiciones descritas en el esquema 1 da I_a (etapa a y b).

Los sustituyentes R^3 y/o R^4 en I_a o en cualquier intermedio sintético pueden interconvertirse usando reactivos y métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los ésteres (R^3 y/o R^4 = alcoxicarbonilo C_{1-6}) pueden reducirse selectivamente en los alcoholes correspondientes (R^3 y/o R^4 = hidroximetilo), por ejemplo, con borohidruro de litio en THF o EtOH o con $LiBH_2(OMe)_2$ en THF generado *in situ*. Estos alcoholes pueden transformarse adicionalmente en éteres (R^3 y/o R^4 = CH_2O alquilo C_{1-6}), por ejemplo, con un haluro de alquilo en disolventes tales como 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). Para I_a (R^3 y/o R^4 = CH_2OH y L = NH-(CO o CS)) la alquilación en acetonitrilo con haluro de alquilo en presencia de óxido de plata (I) da la urea alquilada I_a (R^3 y/o R^4 = CH_2OH y L = Nalquil C_{1-6}-(CO o CS)). De forma análoga, los ésteres (R^3 y/o R^4 = alcoxicarbonilo C-6) pueden hidrolizarse para dar los ácidos carboxílicos correspondientes, (R^3 y/o R^4 = COOH), por ejemplo, a través de hidrólisis mediada por base usando bases, tales como hidróxido de litio o hidróxido sódico, en disolventes tales como agua, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Después, estos ácidos pueden transformarse en las amidas correspondientes (R^3 y/o R^4 = aminocarboniloxi, aminocarboniloxi sustituido con mono-o di-alquilo C_{1-6}), como se describe en el esquema 1, etapa d. Para I_a o en cualquier intermedio sintético (R^3 y/o R^4 = alquil C_{1-6}-O-PG^2), el grupo protector PG^2 puede escindirse, por ejemplo HCl en dioxano para el grupo protector *terc*-butildimetilsililo o por hidrogenación a presiones entre 0,10 MPa y 1,00 MPa (1 bar y 10 bar), en disolventes tales como metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, o mezclas de los mismos, con o sin un ácido como HCl acuoso, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio sobre carbón activado, para dar el alcohol I_a o un intermedio (R^3 y/o R^4 = alquil C_{1-6}-OH).

Esquema 4



Los compuestos 22 también pueden sintetizarse como se describe en el esquema 5.

En el esquema 5, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9 y n, m son como se han definido anteriormente. R^e es alquilo inferior, bencilo o *terc*-butilo y R^f es alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, LG es un grupo saliente, por ejemplo, cloro o bromo. L = un enlace, p = 0, R^8 y R^{10} = H.

En la etapa a, esquema 5, la amina primaria 13 se convierte en la amina secundaria 24 por reacción de aminación reductora con un derivado de carbonilo 23A o por reacción de sustitución nucleofílica con el haluro 23B. La reacción de aminación reductora con 23A se realiza de manera análoga al esquema 2, etapa d. La reacción de sustitución nucleófila con 23B se realiza, por ejemplo, en un disolvente tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, a temperaturas entre 0 ºC y el punto de ebullición del disolvente, en presencia de una base, por ejemplo, hidrogenocarbonato potásico, carbonato potásico, opcionalmente en presencia de yoduro sódico.

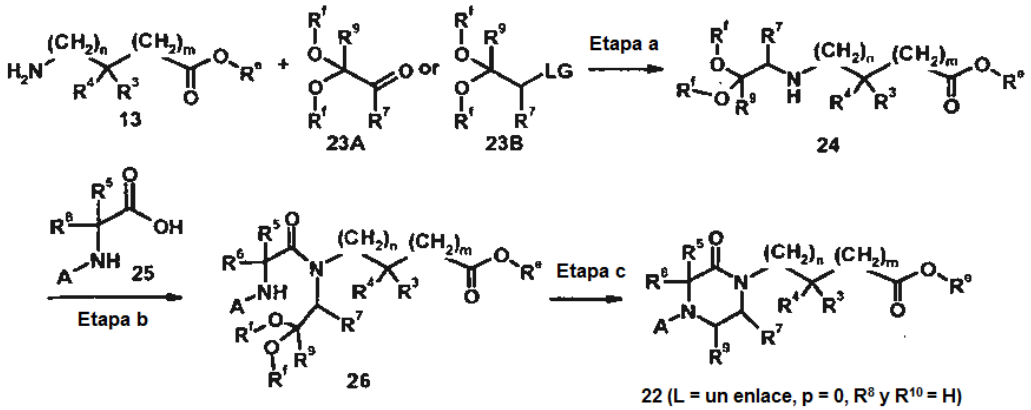
En la etapa b, esquema 5, la amina secundaria 24 se convierte en una amida de fórmula general 26 a través de reacción con el N-aril aminoácido 25 usando métodos bien conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 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 bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos, tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre -40 ºC y 80 ºC, en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

Como alternativa, esta reacción puede realizarse en dos etapas que implican en primer lugar la formación del derivado de haluro de acilo de 25 y la reacción de acoplamiento posterior con la amina 24 en presencia de una base. Los reactivos empleados normalmente para la formación del cloruro de acilo son cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro cianúrico, y la reacción se realiza generalmente en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente aprótico como diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, como por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, y pueden usarse cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida. El cloruro de acilo obtenido puede aislarse o hacerse reaccionar, tal como con la amina 24 en un disolvente aprótico, como diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Son bases típicas, trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina, diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina o mezclas de las mismas. Como alternativa, pueden realizarse tales reacciones en dos etapas que implican en primer lugar la formación de un derivado anhídrido mixto de 25 obtenido por reacción con un reactivo, tal como cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo o anhídrido acético, en un disolvente, tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -30 ºC y 20 ºC y la reacción posterior con la amina 24 como se ha descrito anteriormente.

En el caso en el que la presencia de un grupo hidroxi en R^3 o R^4 (por ejemplo, R^3 o R^4 = hidroxi o hidroximetilo) puede interferir con la reacción de acoplamiento de amida de la etapa b, el hidroxilo de 24 puede protegerse temporalmente como el trimetilsilil éter por reacción con clorotrimetilsilano, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina de N-metilmorfolina.

Los N-aril aminoácidos 25 están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse como se describe en la sección experimental. En la etapa c, esquema 5, la escisión del acetal y la ciclación reductora del 26 conduce a la piperazinona 22 (L = un enlace, p = 0, R^8 y R^{10} = H), descrita como intermedio en el esquema 4. Esta conversión se realiza en una etapa usando un ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico, y un agente reductor tal como borohidruro sódico o trietilsilano, en disolventes tales como diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos. Como alternativa, la reacción puede realizarse en dos etapas, formando en primer lugar un intermedio de 3,4-dihidro-1H-pirazin-2-ona en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico, en un disolvente, tal como agua o diclorometano, y posterior hidrogenación catalítica a presiones entre 0,10 MPa y 1,00 MPa (1 bar y 10 bar), usando un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio sobre carbón activado, en disolventes tales como metanol, etanol, acetato de etilo o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 ºC y 50 ºC.

Esquema 5



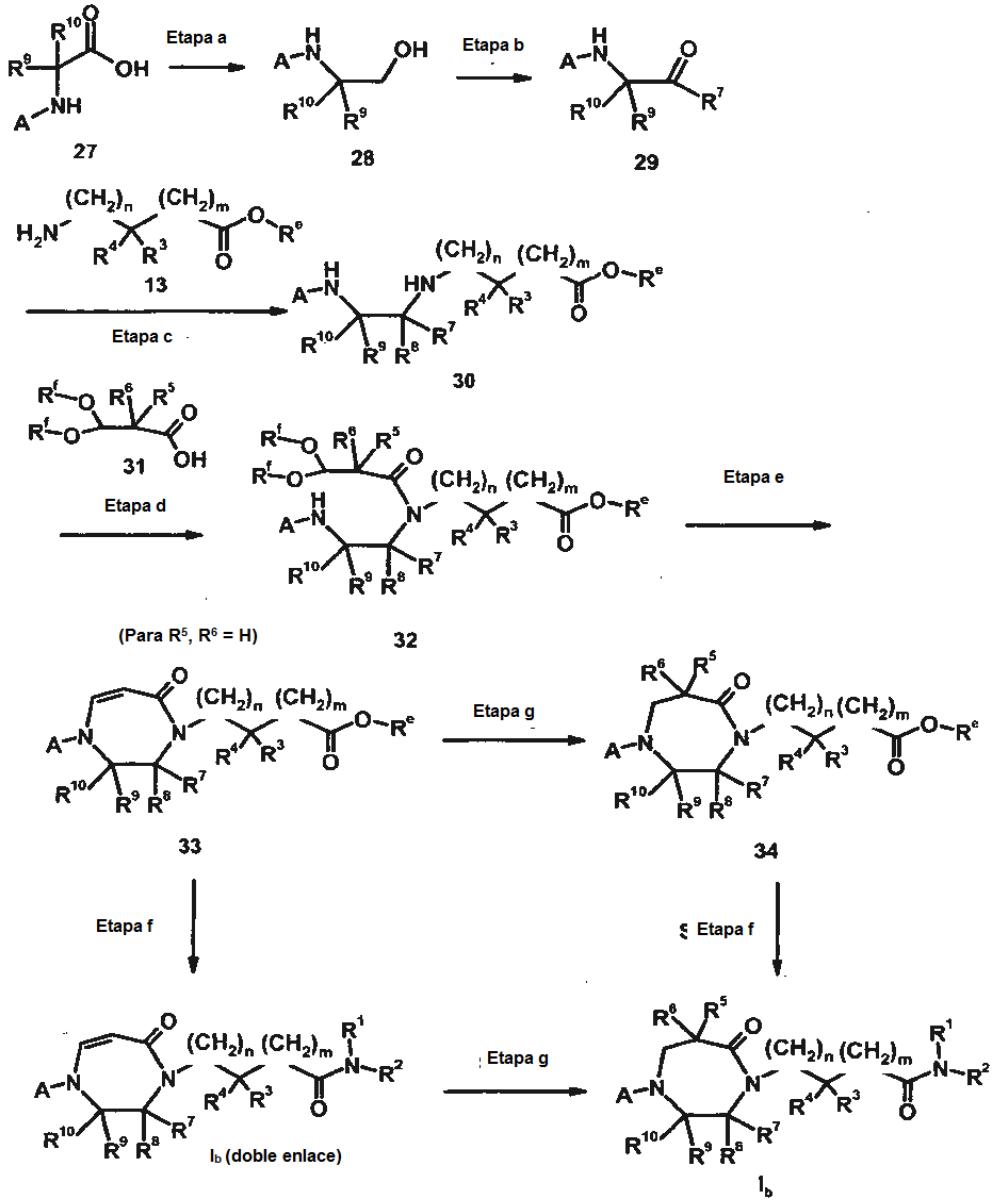
En el Esquema 5, n, m, p, A, R^3, R^4 R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, LG, R^f y R^e son como se han definido anteriormente. Los compuestos de fórmula I_b también pueden producirse como se indica en el esquema 6.

En el esquema 6, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y n, m como se han definido anteriormente. R^e es alquilo inferior, bencilo o *terc*-butilo. Los compuestos de fórmula (I) en la que es un enlace simple, se representan por la fórmula (I_b) y los compuestos de fórmula (I) en la que es un doble enlace, se representan por la fórmula (I_b (doble

enlace) y en la que p es 1, en los esquemas 6 y 7, en los que A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 R^7, R^8, R^9 R^{10}, n y m re son como se han definido anteriormente.

Los aminoácidos N-arilo 27, están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse como se describen en la sección experimental. La reducción de borano da el alcohol 28 (etapa a). Opcionalmente, R^7 puede introducirse partir del ácido 27 a través de una amida de Weinreb, seguido de reacción con un complejo organo-R^7 para dar la cetona 29. El alcohol 28 puede oxidarse en el aldehído 29 (etapa b) como se describe en la etapa b, esquema 3. La aminación reductora con la amina 13 siguiendo las condiciones descritas en la etapa d, esquema 2, dio la amina 30 (etapa c). El acoplamiento con el ácido 31, que está disponible en el mercado o puede sintetizarse a partir de los ésteres correspondientes, usando las condiciones descritas por Mukaiyama et al. (Chemistry Letters, pp. 1045-1048, 1975) da el intermedio 32 (etapa d), que puede ciclarse con TFA y trietilsilano (siguiendo las condiciones mostradas en la etapa c, esquema 5) a 33 (R^5, R^6= H) o 34 (R^5, R^6 no H) (etapa e). El intermedio 33, en el esquema 6, puede hidrolizarse y acoplarse con una amina HNR^1R^2 (etapa f) para dar el compuesto insaturado final I_b como se describe en la etapa a y etapa b, esquema 4. La olefina puede hidrogenarse selectivamente con Pt_2O en metanol en presencia de ácido acético para dar el I_b saturado correspondiente (etapa g). Como alternativa, 34 se consigue mediante hidrogenación de la olefina 33 (condiciones como se describen en la etapa g), también puede hidrolizarse y acoplarse con una amina HNR^1R^2 para dar el compuesto insaturado final I_b (etapa f) como se describe en la etapa a y la etapa b, esquema 4.

Esquema 6



En el Esquema 6, n, m, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^f y R^e son como se han definido anteriormente.

En el esquema 7, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y n, m son como se han definido anteriormente. R^e es alquilo inferior o bencilo, R^9, R^{10} = H, p = 1.

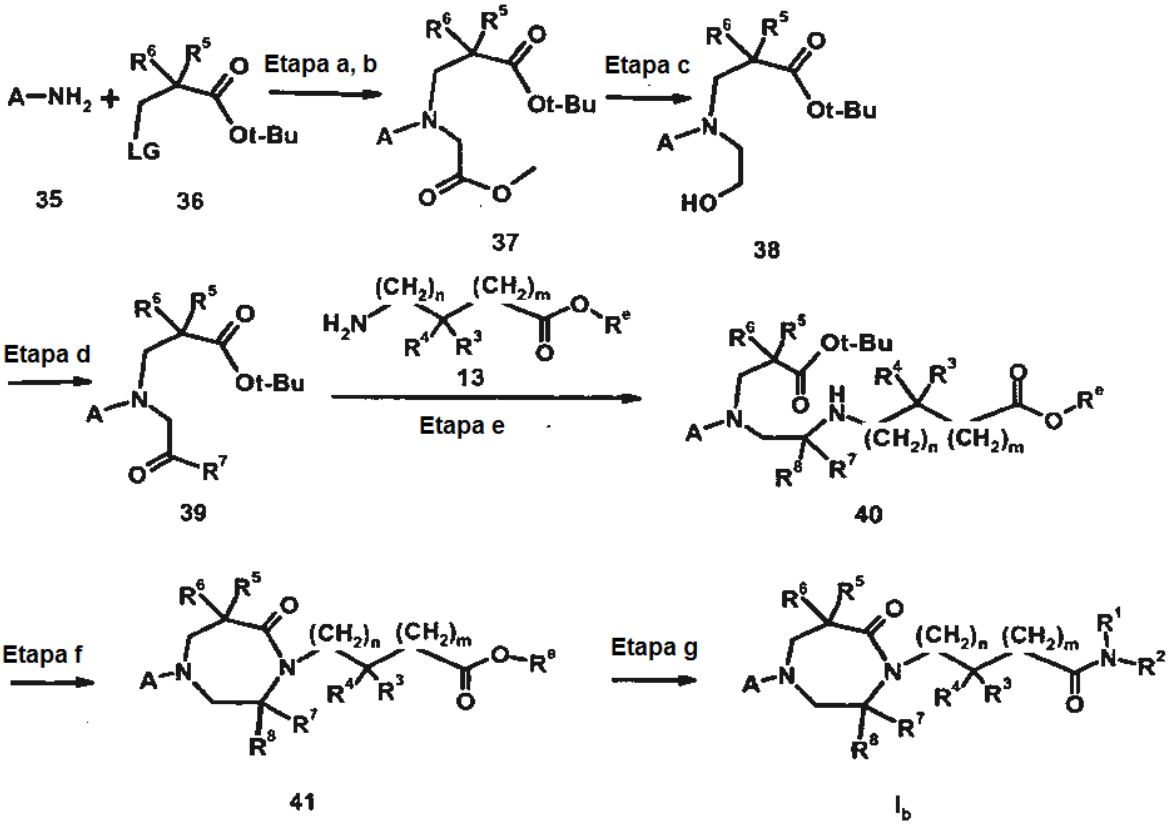
El compuesto final I_b (L = un enlace, p = 1) también puede sintetizarse como se indica en el esquema 7. LG es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo o yodo.

En la etapa a, esquema 7, la anilina 35 se mono alquila con, por ejemplo, beta-haloalcanato de *terc*-butilo 36, con 2,6-lutidina como base, inicialmente sin disolvente, después en acetonitrilo, a temperaturas entre 50 ºC y 60 ºC (etapa a). Después, este intermedio se alquila una segunda vez con bromoacetato de metilo con las mismas condiciones para dar el intermedio 37 (etapa b).

En la etapa c, esquema 7, el éster metílico de 37 se reduce selectivamente, conduciendo al alcohol 38. Esta conversión se logra con un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de litio, en un disolvente, tal como metanol o etanol, a temperaturas entre 0 ºC y 40 ºC o con $LiBH_2(OMe)_2$ generado *in situ* en THF.

Opcionalmente, R^7 puede introducirse a través de hidrólisis selectiva del éster metílico 37, formación de amida de Weinreb, seguido de reacción con un complejo organo-R^7 para dar la cetona 39. El alcohol 38 puede oxidarse en el aldehído 39 (etapa d) como se describe en la etapa b, esquema 3. La aminación reductora con la amina 13 siguiendo las condiciones descritas en la etapa d, esquema 2, da la amina 40 (etapa e). Un complejo organo-R^8 puede usarse para la introducción del resto R^8 en el intermedio imino. El éster t-butílico 40 se escinde y se cicla a [1,4]diazepan-5-ona 41 (etapa f) con las condiciones descritas en la etapa c y la etapa d, esquema 1. La hidrólisis y acoplamiento con una amina HNR^1R^2 da el compuesto final I_b (etapa g) como se describe en la etapa c y la etapa d, esquema 1.

Esquema 7



En el Esquema 7, n, m, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, LG, y R^e son como se han definido anteriormente.

Los intermedios de fórmula 5 también pueden sintetizarse como se indica en el esquema 8. A, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, m, n y p son como se han definido anteriormente.

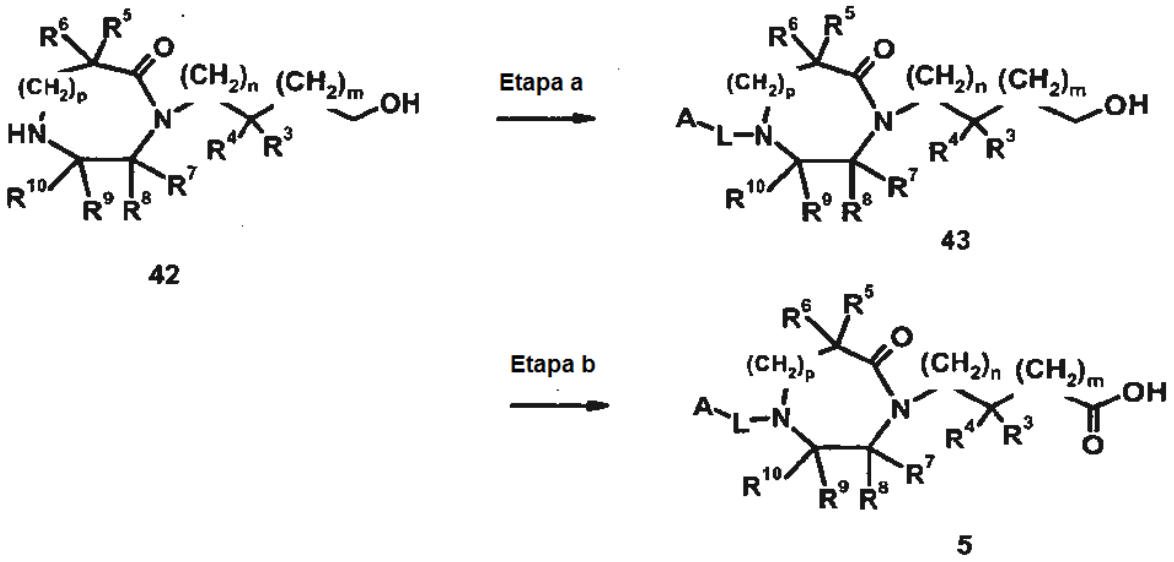
En la etapa a, esquema 8, la amina secundaria 42 se convierte en el compuesto 43, de manera análoga al esquema 1, etapa a.

En la etapa b, esquema 8, el alcohol 43 se oxida en el ácido carboxílico 5, usando reactivos y condiciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, la oxidación se realiza con hipoclorito sódico, en una mezcla bifásica de agua y

diclorometano, en presencia de hidrogenocarbonato sódico y cantidades catalíticas de bromuro potásico y radical de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases, tal como hidrogensulfato de tetrabutilamonio, a temperaturas entre 0 ºC y 25 ºC. Como alternativa, la reacción se realiza usando clorito sódico en presencia de cantidades catalíticas de hipoclorito sódico y radical de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, en un disolvente tamponado (preferentemente tampón fosfato a pH aproximadamente 7) mezcla de agua y acetonitrilo, a temperaturas entre 30 ºC y 70 ºC.

La síntesis de amino alcoholes de fórmula 42 se describe a continuación de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO2009/010429.

Esquema 8

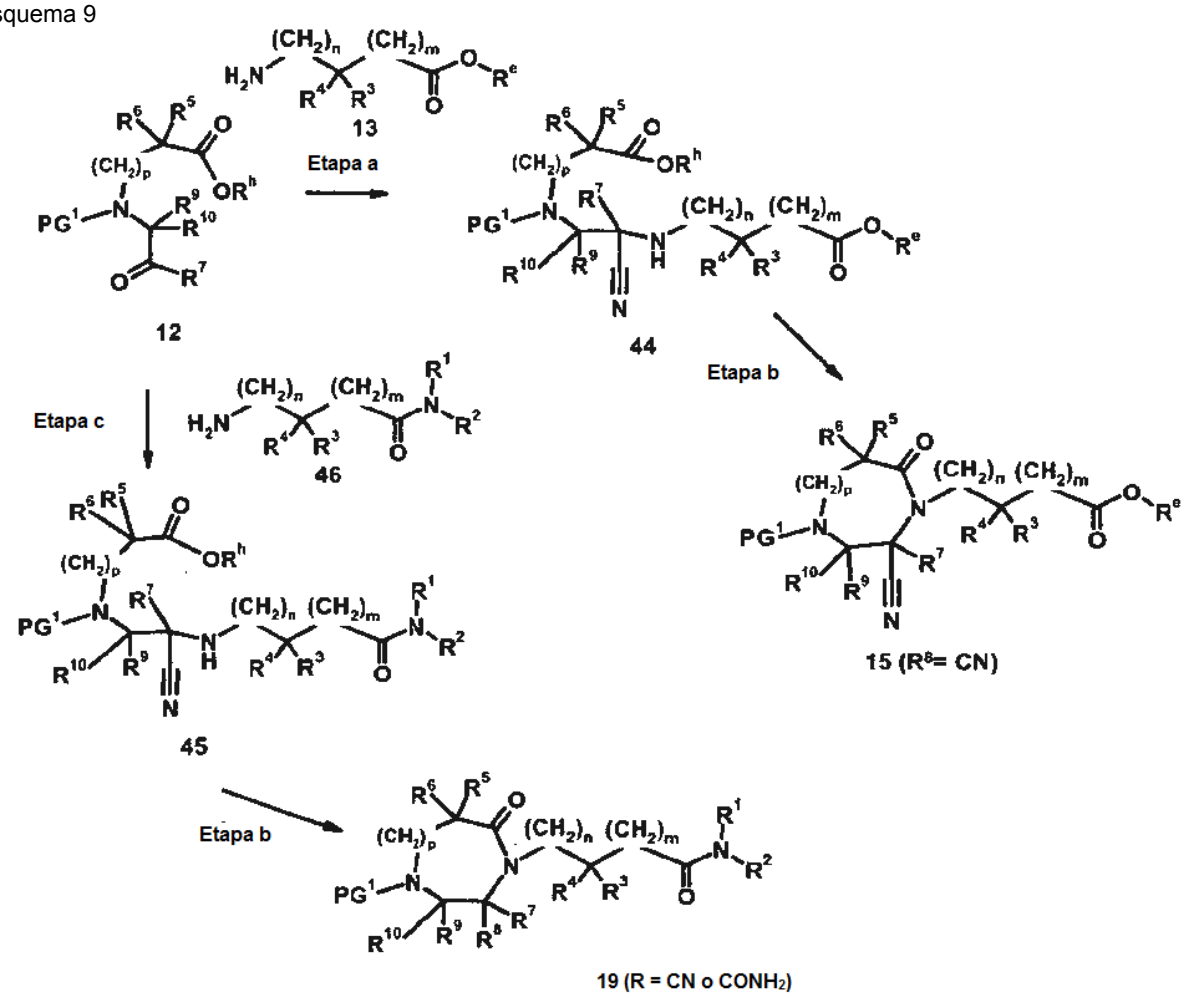


En el Esquema 8, n, m, p, A, L, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente.

Los intermedios de fórmula 15 y 19 también pueden sintetizarse como se indica en el esquema 9. A, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, m, n y p son como se han definido anteriormente. R^e es *terc*-butilo. R^h es alquilo C_{1-3} o bencilo.

En la etapa a y c, esquema 9, el aldehído/cetona 12 (del esquema 2) se convierte en los amino-nitrilos 44 y 45 por reacción con la amina 13 (o 46 respectivamente) usando reactivos y condiciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, el aldehído/cetona 12 se hace reaccionar con cianuro de trimetilsililo y la sal clorhidrato de amina 13 (o 46) en diclorometano, en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, yoduro de cinc, a temperaturas entre 0 ºC y 25 ºC. Como alternativa, el aldehído/cetona 12 se convierte primero a la cianohidrina, por ejemplo, por reacción con trimetilsililcianuro en ausencia de cualquier disolvente, y después se hace reaccionar con la amina 13 en diclorometano, en presencia de una base de amina, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, a temperaturas entre 0 ºC y 25 ºC. En la etapa b, los compuestos 44 y 45 se ciclan a 15 y 19 (R^8 = CN), respectivamente. Esto puede lograrse usando un proceso de dos etapas de hidrólisis selectiva del éster R^e, por ejemplo, a través de hidrólisis mediada por base usando bases, tales como hidróxido de litio o hidróxido sódico en disolventes no nucleófilos, tales como agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos, y la ciclación posterior a través de la formación del enlace amida de manera análoga a la etapa b, esquema 5. En determinados casos para los compuestos 45, las condiciones de hidrólisis anteriormente mencionadas pueden conducir directamente a productos ciclados (sin la necesidad de una segunda etapa de acoplamiento de amida) con la hidrólisis concomitante del nitrilo para dar la carboxamida 19 (R^8 = $CONH_2$). Como alternativa, el nitrilo en los compuestos 15 y 19 (R^8 = CN) puede hidrolizarse posteriormente de manera selectiva para dar la carboxamida, usando reactivos y condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo tratamiento con peróxido de hidrógeno, en presencia de catalizador o bases inorgánicas estequiométricas, tales como carbonato potásico, en disolventes polares, tales como metanol, dimetilsulfóxido a temperaturas de 0 ºC a 100 ºC o como alternativa a través de la alcoxiamidina, usando reactivos y condiciones conocidas en la técnica por ejemplo, tratamiento con una base catalítica, tal como metóxido sódico, *terc*-butilato potásico o un ácido estequiométrico, tal como cloruro de hidrógeno seco, en disolventes nucleófilos, tales como metanol, etanol, 2-propanol, a temperaturas de 0 ºC a 25 ºC y posterior tratamiento hidrolítico. La hidrolisis selectiva adicional de la carboxamida para dar el ácido carboxílico puede lograrse usando las condiciones descritas por Evans et al. (Tetrahedron Lett. 1997, 38, 4535.)

Esquema 9



En el Esquema 9, n, m, p, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9, R^{10}, PG^1, R^e, R^h y R^e son como se han definido anteriormente.

El intermedio 42 puede sintetizarse como se describe en el esquema 10, de manera análoga a los métodos descritos en Solicitud internacional PCT WO2009/010429. PG^1 y PG^2 son grupos protectores adecuados. Por ejemplo, PG^1 es *terc*-butoxicarbonilo y PG^2 es bencilo, LG es un grupo saliente, por ejemplo, cloro o bromo, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, m, n y p son como se han descrito anteriormente.

En la etapa a, esquema 10, el amino alcohol 46b se hace reaccionar con el haluro 47 por sustitución nucleófila, conduciendo a la amina secundaria 48, usando reactivos y condiciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol, etanol o acetonitrilo, a temperaturas entre 20 ºC y el punto de ebullición del disolvente, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, hidrogenocarbonato potásico o carbonato potásico, opcionalmente en presencia de yoduro sódico.

Los amino alcoholes de fórmula 46b están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse como se describe en la bibliografía.

En la etapa b, esquema 10, la amina secundaria 48 se convierte en la amida de fórmula general 50 a través de reacción con el aminoácido N-protegido de fórmula 49, usando métodos bien conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, la reacción se realiza típicamente en disolventes apróticos, tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre 0 ºC y 80 ºC, en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina, y en presencia de un agente de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 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.

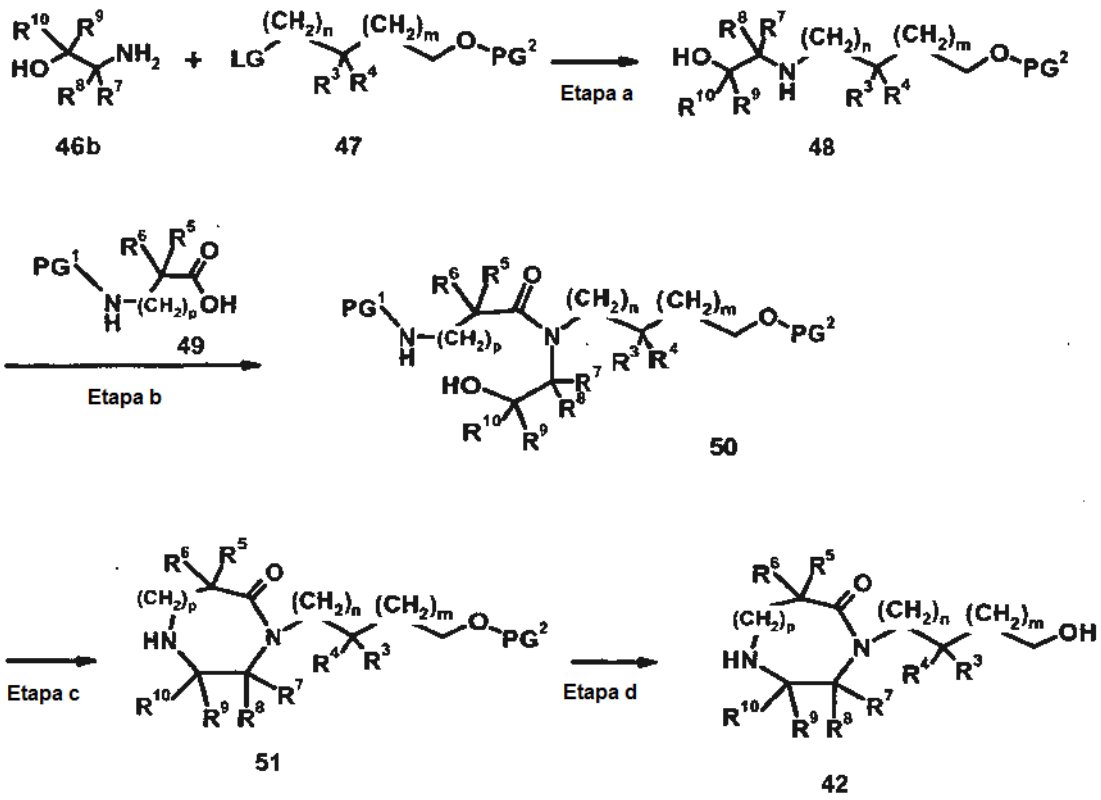
Los aminoácido N-protegidos de fórmula 49 están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse usando métodos descritos en la bibliografía.

En la etapa c, esquema 10, el compuesto 50 se convierte en la amina secundaria 51 usando métodos y reactivos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el grupo protector, PG^1, se escinde, por ejemplo, usando cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano en caso de que PG^1 sea *terc*-butoxicarbonilo. El amino alcohol resultante se cicla para dar 51 usando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, reacción de Mitsunobu. Esta reacción requiere una fosfina, preferentemente trifenil-fosfina y un dialquil-azodicarboxilato, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo, y se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno, a temperaturas entre 0 ºC y 100 ºC. Puede añadirse una base para neutralizar cualquier ácido residual de la etapa de desprotección, por ejemplo, trietilamina o 4-metilmorfolina.

Como alternativa, en el caso en el que R^{10} es H, la oxidación del hidroxilo de 50 de manera análoga al esquema 3, etapa b, conduce a un intermedio hemiaminal, que se somete a escisión de PG^1 y ciclación reductora para dar 51. Esto último se realiza, por ejemplo, en el caso en el que PG^1 es *terc*-butoxicarbonilo, usando ácido trifluoroacético en presencia de trietilsilano, en un disolvente, tal como diclorometano, a temperaturas entre -78 ºC y +20 ºC.

En la etapa d, esquema 10, el grupo protector hidroxilo de 51, PG^2, se retira para producir 42. Esta desprotección se realiza en condiciones adecuadas, por ejemplo, por hidrogenación a presiones entre 0,1 MPa y 10,0 MPa (1 bar y 100 bar), en un disolvente, tal como metanol, etanol o ácido acético, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, por ejemplo, paladio sobre carbón activado.

Esquema 10



En el Esquema 10, PG^1, PG^2, LG, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, m, n y p son como se han definido anteriormente.

En el esquema 11, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y n, m son como se han definido anteriormente. Pg^1 es benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, R^9, R^{10} = H, p = 1.

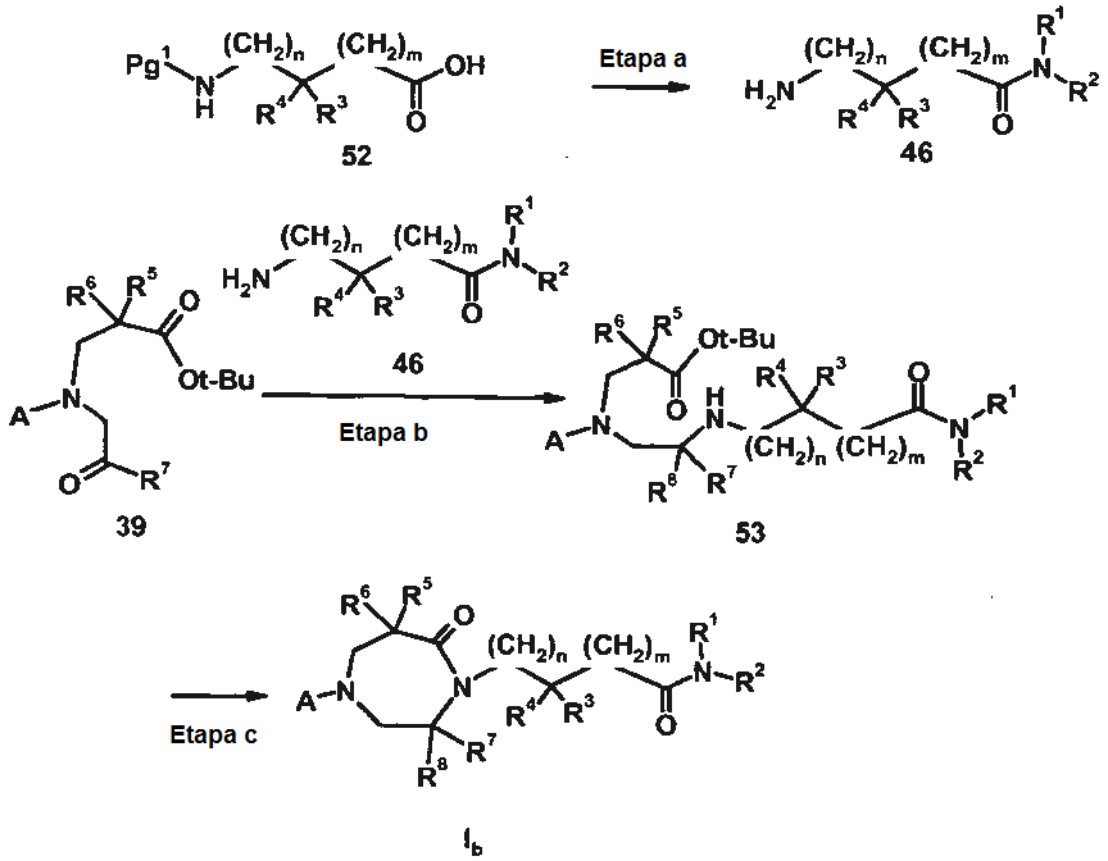
El compuesto final I_b (L = un enlace, p = 1) también puede sintetizarse como se indica en el esquema 11.

En la etapa a, esquema 11, el aminoácido protegido 52 se acopla con la amina HNR^1R^2 y se desprotege como se describe en el esquema 1 para dar la amina 46.

En la etapa b, esquema 11, el aldehído o cetona 39 se convierte, con una aminación reductora con la amina 46, en la amina 53. Puede usarse un complejo organo-R^8 para la introducción del resto R^8 en el intermedio imino. El éster

t-butílico 53 se escinde y se cicla para dar la [1,4]diazepan-5-ona I_b final (etapa c) con las condiciones descritas en la etapa c y la etapa d, esquema 1.

Esquema 11



En el Esquema 11, n, m, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y Pg^1 son como se han definido anteriormente.

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

Tal como se describe anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son antagonistas del receptor CCR2, con alguna actividad antagonista también en CCR3 y CCR5. Estos compuestos por consiguiente impiden la migración de diversas poblaciones leucocitarias mediante el bloqueo de la estimulación de CCR2. Estos, por lo tanto, pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, tales como la enfermedad arterial oclusiva periférica, isquemia crítica de las extremidades (ICE), pacientes con placa ateroesclerótica vulnerable, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, lesión por isquemia de reperfusión, ictus, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis y/o quemaduras/úlceras en diabéticos/ICE, y asma.

La prevención y/o tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en particular de las enfermedades arteriales oclusivas periféricas o la aterotrombosis son la indicación preferida.

La invención, por lo tanto, también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se define anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención asimismo abarca compuestos tal como se describe anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, especialmente 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 la enfermedad arterial oclusiva periférica, isquemia crítica de las extremidades, pacientes

con placa ateroesclerótica vulnerable, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, lesión por isquemia de reperfusión, ictus, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis, quemaduras/úlceras en diabetes/ICE, y alergia, asma.

La invención también se refiere al uso de compuestos tal como se describen anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en particular para el tratamiento terapéutica y/o profiláctico de la enfermedad arterial oclusiva periférica, isquemia crítica de las extremidades, pacientes con placa ateroesclerótica vulnerable, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, lesión por isquemia de reperfusión, ictus, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis, quemaduras/úlceras en diabetes/ICE, y asma. Dichos medicamentos comprenden un compuesto tal como se describe anteriormente.

La divulgación también se refiere al proceso y los intermediarios para la fabricación de los compuestos de fórmula (I) así como al proceso de fabricación de los intermediarios.

La actividad antagonista del receptor CCR2 por los compuestos de la presente invención puede demostrarse mediante los siguientes ensayos.

Ensayos de unión al receptor

Los ensayos de unión se efectuaron con membranas de células CHOK1-CCR2B-A5 (Euroscreen) que sobreexpresaban de forma estable el CCR2B humano.

Las membranas se prepararon homogeneizando las células en Tris 10 mM a pH 7,4, EDTA 1 mM, benzamidina 0,05 mM, 6 mg/ml de leupeptina y separando los restos celulares a 1000 g. Las membranas se aislaron después a 100000 g en Tris 50 mM a pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, glicerol al 10 %, benzamidina 0,05 mM, 6 mg/l de leupeptina.

Para la unión, los compuestos antagonistas de CCR2 se añadieron a diversas concentraciones en HEPES 50 mM a pH 7,2, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, BSA al 0,5 %, NaN_3 al 0,01 %, junto con ^{125}I-MCP-1 100 pM (PerkinElmer, 2200 Ci/mmol) a aproximadamente 5 fMol de membranas con CCR2 y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Para el control inespecífico se añadieron 57,7 nM de MCP-1 (R&D Systems o preparada en Roche). Las membranas se recogieron a través de placas GF/B (filtro de fibra de vidrio; PerkinElmer), se equilibraron con polietilenimina al 0,3 %, BSA al 0,2 %, se secaron al aire y se determinó la unión mediante recuento en un dispositivo topcounter (NXT Packard). Se definió la unión específica como la unión total menos la unión no específica y típicamente representa aproximadamente el 90-95 % de la unión total. La actividad de antagonista se indica como la concentración de inhibidor requerida para la inhibición del 50 % (CI_{50}) de la unión específica.

Ensayo de movilización de calcio

Las células CHOK1-CCR2-A5 (de Euroscreen) que expresaban de forma estable la isoforma B del receptor de quimiocinas 2 humano se cultivaron en medio F12 de nutrientes de Hams complementado con el FBS al 5 %, 100 U/ml de penicilina, y 100 µg/ml de estreptomicina, 400 µg/ml de G418 y 5 µg/ml de puromicina.

Para el ensayo, las células crecieron durante toda la noche en placas de poliestireno de 384 pocillos negras de fondo plano transparente (Costar) a 37 ºC al 5 % de CO_2. Después de lavar con DMEM, Hepes 20 mM, probenecid 2,5 mM, BSA al 0,1 % (tampón de ensayo DMEM), se cargaron las células con Fluo-4 4 µM en el mismo tampón de ensayo DMEM durante 2 horas a 30 ºC. El exceso de colorante se eliminó y las células se lavaron con tampón de ensayo DMEM. Se prepararon placas de compuestos de 384 pocillos con tampón de ensayo DMEM/DMSO al 0,5 % con o sin diversas concentraciones de los compuestos de ensayo. Normalmente se ensayaron los compuestos para la actividad agonista y antagonista.

Los compuestos de ensayo se añadieron a la placa de ensayo y se controló la actividad agonista como fluorescencia durante 80 segundos con un dispositivo FLIPR (488 nm de excitación; 510-570 nm de emisión; Molecular Devices). Después de 20-30 min de incubación a 30 ºC, se añadieron 20 nM de MCP-1 (R&D; Roche) y se controló nuevamente la fluorescencia durante 80 segundos. Se notifican los aumentos en el calcio intracelular como fluorescencia máxima después de la exposición al agonista menos la fluorescencia basal antes de la exposición. La actividad antagonista está indicada como concentración de inhibidor requerida para la inhibición del 50 % de los aumentos específicos de calcio.

Los compuestos I de la presente invención muestran valores de CI_{50} en el ensayo de movilización de Ca de 1 nM a 10 µM, preferentemente de 1 nM a 1,5 µM para CCR2. La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos de los compuestos seleccionados de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Estas pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, la forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de un modo que será familiar para cualquier persona experta en la materia, juntando los compuestos descritos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales transportadores adecuados no solamente son materiales transportadores inorgánicos, sino también materiales transportadores orgánicos. Por lo tanto, por ejemplo, pueden usarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del principio activo podrían, sin embargo, no necesitarse transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido. Los materiales transportadores adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados para las preparaciones tópicas son glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroles, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes para mejorar la consistencia, agentes para mejorar el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizantes, agentes colorantes y enmascarantes y antioxidantes habituales se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de fórmula (I) puede variar dentro de límites amplios dependiendo de la enfermedad a controlar, de la edad y la afección individual del paciente y del modo de administración, y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos, se toma en consideración una dosificación diaria de aproximadamente 1 a 1000 mg, especialmente de 1 a 300 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético preciso podría administrarse el compuesto en una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo, en de 1 a 3 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente aproximadamente 1-500 mg, preferentemente 1-100 mg, de un compuesto de fórmula (I).

Ejemplo	CI50 (μM)
1	2,6628
2	1,9714
3	0,5630
4	0,3701
5	0,5830
6	2,0229
7	0,4535.
8	0,8630
9	2,3540
10	0,7077
11	0,4645
12	1,9352
13	0,7707
14	0,9073
15	0,2372
16	4,1057
17	3,1674
18	1,0430
19	3,8311
20	1,0767
21	0,8443
22	3,0737
23	3,8571
24	3,1704
25	0,0036
26	0,0181
27	0,0850
28	0,0549
29	0,0206
30	0,0204
31	0,0510
32	0,0059
33	0,0044
34	0,0017
35	0,0049
36	2,3419
38	0,0219
39	0,9650
40	0,0076
41	0,0056
42	0,0082.
43	0,0040
44	0,0027
45	0,0020
46	0,0042
47	0,0054
48	0,0024
49	0,0058
50	1,1393
51	0,7498
52	0,7377
53	0,0043
54	0,2157
55	0,0018
56	0,3873
57	2,5674
59	0,0232
60	0,0050
62	0,0417
64	1,2352

Ejemplo	CI50 (μM)
65	0,6104
66	0,1094
67	1,6038
68	0,7577
69	0,4807
70	1,3020
71	0,6814
72	0,1625
73	0,0659
74	1,5436
75	0,9688
76	0,9713
77	0,1294
78	0,0512
79	1,8247
80	3,2549
81	1,6828
82	1,8261
83	0,3066
84	0,0479
85	1,5181
86	0,3259
87	0,3372
88	1,7498
89	3,9984
90	0,1836
91	0,1459
92	0,9523
93	1,1565
94	1,7964
95	0,1504
96	32062
97	3,8502
98	1,7028
99	4,9611
100	0,4107
101	2,4772
102	0,1517
103	1,2877
104	0,1004
105	3,4149
106	3,1250
107	4,8685
108	4,0711
109	4,6488
110	1,3365
111	0,8927
112	32015
113	1,4161
114	0,0315
115	1,3606
116	1,2934
117	0,0202
118	0,0517
119	0,0176
120	0,3860
121	0,0110
122	0,1667
123	0,0631
124	0,0080

Ejemplo	CI50 (µM)
125	2,7468
126	2,6747
127	0,1911
128	0,0046
130	0,0368
131	0,0131
132	0,3096
133	0,1337
134	0,1878
135	0,0622
136	0,0047
137	0,0105
138	0,0014

Ejemplo	CI50 (µM)
139	0,1518
140	0,7509
141	0,5000
142	1,3171
143	0,3373
144	0,0045
145	6,3123
146	0,1571
147	0,0035
148	0,0305
149	0,0022
150	0,0180
151	0,0621

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Estas pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo, en forma de comprimidos. comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables o soluciones de infusión, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de un modo que será familiar para cualquier persona experta en la materia juntando los compuestos descritos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles adecuados y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales transportadores adecuados, no solamente son materiales transportadores inorgánicos, sino también materiales transportadores orgánicos. Por lo tanto, por ejemplo, pueden usarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del principio activo podrían, sin embargo, no requerirse transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido. Los materiales transportadores adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados para las preparaciones tópicas son glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroles, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes para mejorar la consistencia, agentes para mejorar el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes habituales se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de fórmula (I) puede variar dentro de límites amplios dependiendo de la enfermedad a controlar, de la edad y la afección individual del paciente y del modo de administración, y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos, se toma en consideración una dosificación diaria de aproximadamente 1 a 1000 mg, especialmente de aproximadamente 1 a 300 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético exacto podría administrarse el compuesto con una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo, en de 1 a 3 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente aproximadamente de 1-500 mg, preferentemente de 1-100 mg, de un compuesto de fórmula (I).

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Estos, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Abreviaturas:

ac. = acuoso, EDCI = Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, equiv. = equivalentes, FTIR = Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier, CG = Cromatografía de gases, HATU = Hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HOBT = 1-Hidroxibenzo-triazol, HPLC = Cromatografía líquida de alta presión, IPC = Control durante el proceso, ISP = Nebulización iónica, EM = Espectrometría de masas, RMN = Espectroscopía de resonancia magnética nuclear, sat = saturada, TEMPO = 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil, TLC = Cromatografía de capa fina.

Intermedio 1

Éster metílico del ácido (rac)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-yodo-butírico

A) Éster metílico del ácido (S)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metanosulfoniloxi-butírico

Una solución de 2,48 g (10,00 mmol) de (S)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-hidroxibutanoato de metilo (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 1090) en 50 ml de diclorometano se trató con 2,09 ml (15,00 mmol, 1,5 equiv.) de trietilamina y a 0 ºC durante 5 min con 0,82 ml (10,50 mmol, 1,051 equiv.) de cloruro de metanosulfonilo. Después de 1 h a 0 ºC, la reacción se repartió entre una solución ac. al 10 % de dihidrogenofosfato potásico/éter dietílico (x3), las fases orgánicas se lavaron con una solución ac. sat. hidrogenocarbonato sódico (recién preparada) y una solución ac. al 10 % de cloruro sódico, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar 2,91 g (89 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 327,1 (MH^+).

B) Éster metílico del ácido (rac)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-yodo-butírico

Una solución de 2,89 g (8,85 mmol) de éster metílico del ácido (S)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metanosulfoniloxi-butírico en 90 ml de 2-butanona se trató con 2,65 g (17,70 mmol) de yoduro sódico y se agitó a 90 ºC durante 1 ¼ h. La reacción se enfrió, se filtró y se evaporó. El residuo se suspendió en diclorometano, se trató con Na_2SO_4 y se filtró para dar, después de la evaporación, 2,94 g (93 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo oscuro. EM: 343,0 ($M\text{-}CH_3)^+$.

Intermedio 2

(S)-6-Aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato

a) Éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico

• *Método A*

A una solución de dietilcinc (solución 1,1 M en tolueno, 37,5 ml, 0,04 mmol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) a 0 ºC se le añadió cloroyodometano (5,99 ml, 0,08 mmol) en una atmósfera de Ar. Esta mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroxi-4-metileno-piperidin-1-carboxílico (J. Org. Chem. 2001,66, 2487) (4,19 g, 19,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml), tiempo después del cual, la reacción se agitó durante 0,5 h a 0 ºC y después se dejó que alcanzara temperatura ambiente, agitando durante una 1 h más. Después, la reacción se detuvo por adición de una solución ac. sat. de cloruro de amonio, se separó y el material orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2; acetato de etilo/heptano 2:8-1:1) proporcionó el producto del título (2,4 g, 54 %) en forma de un sólido cristalino. EM: 228,2 (MH^+).

• *Método B*

Se disolvieron 2,00 g (9,4 mmol, 1 equiv.) de éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroxi-4-metileno-piperidin-1-carboxílico, en tolueno a 25 ºC. Se añadieron 17,05 ml (2 equiv.) de una solución 1,1 M de dietil cinc en tolueno a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción por debajo de 30 ºC. Después de 15-30 min a 25 ºC, se añadieron 2,29 ml (3 equiv.) de diyodometano durante 2-3 h manteniendo la temperatura de reacción a 25 ºC (la reacción se siguió del mejor modo mediante mediciones Tr-Tj y/o reacciones de supervisión en línea FTIR). Después de 30-60 min, después del final de la adición, se añadieron 4,57 ml de ácido 2-etil-hexanóico a la suspensión de color blanco resultante a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción entre 25-30 ºC. La suspensión pesada de color blanco se agitó durante 30 min. Se añadieron 10 ml de heptano, seguido de una mezcla que consistía en 20 ml de una solución ac. al 25 % de amoniaco y 30 ml de agua. La fase orgánica se separó y se lavó con una mezcla que consistía en 10 ml de una solución ac. al 25 % de amoniaco y 30 ml de agua. Las fases orgánicas se lavaron con 20 ml de una solución ac. semisaturada de cloruro sódico, se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta un aceite (puede cristalizarse después de un periodo de reposo). El espiro-piperidinol en bruto se purificó por cristalización en heptano o, como alternativa, en *terc*-butil metil éter/heptano, proporcionando el producto del título con un rendimiento aprox. del 80 % en forma de un polvo de color blanco.

b) Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico

• *Método A*

El compuesto del título se preparó por separación quiral de éster *terc*-butílico del ácido (rac)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico en una columna Chiralpak® AD (heptano/2-propanol 95:5).

• *Método B*

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico (3,00 g; 13,07 mmol) en *terc*-butil metil éter (20,5 ml) y butirato de vinilo (6,5 ml). La solución se calentó a 50 ºC y la reacción partió de la adición de Lipasa TL (3,0 g; Meito Sangyo, Tokyo). La solución se agitó a 50 ºC durante 46 h hasta que el exceso enantiomérico del alcohol retenido fue >99 %. La enzima se retiró por filtración, la torta de filtro se lavó con *terc*-butil metil éter y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (80 g; 0,040-0,063 mm; diclorometano → diclorometano/acetona 9:1) para separar el (R)-butirato formado, enriquecido ópticamente, del (S)-alcohol retenido (1,18 g de cristales de color blanco; 40 %). Procedimientos analíticos: >99 CG; >99 %ee (CG en BGB-176; 30 m x 0,25 mm; H_2; 0,12 MPa (1,2 bar); de 80 ºC a 210 ºC con 3 ºC/min; iny. 200 ºC; Det. 215 ºC; Tiempos de retención: (R)-alcohol 28,58 min, (S)-alcohol 29,00 min). $[\alpha]_D$ = -43,35° (c = 1,00, $CHCl_3$).

• *Método C*

Etapa 1: Éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico

El compuesto del título se produjo a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico, por oxidación TEMPO/lejía o por oxidación de Swern:

a) Oxidación TEMPO/lejía

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico (20,0 g, 88,0 mmol) en diclorometano (170 ml) se le añadió bromuro sódico (1,092 g, 10,6 mmol), bicarbonato sódico (2,439 g, 29,0 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (237,1 mg, 1,49 mmol). La mezcla se enfrió a -5 ºC y se añadió una solución de hipoclorito sódico (9,5 % en agua, 55,16 ml) en 10 min dando como resultado una coloración roja y un aumento de la temperatura a 9 ºC. La mezcla se agitó durante 35 min a 0-5 ºC y, como la conversión fue incompleta (2,5 % material de partida restante), se añadió más cantidad de solución de hipoclorito (9,5 % en agua, 7,0 ml) en 30 min y la mezcla se agitó durante 30 min más a 0 ºC. El análisis de CG indicó la conversión completa (<0,1 % material de partida restante). Se añadió una solución de tiosulfato sódico (10 % en agua, 100 ml) en 10 min, dando como resultado una decoloración. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico (50 g), se filtró y se evaporó (15 mbar, 40 ºC) para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico en forma de polvo de color amarillento (19,84 g), pureza CG 99 %a. El polvo se disolvió en *terc*-butil metil éter (20 ml) caliente, se añadió heptano (60 ml) para inducir la cristalización y la suspensión de color blanco se agitó a 0-5 ºC durante 1,5 h. La filtración, el lavado con heptano (20 ml) y el secado (10 mbar, 45 ºC) proporcionaron éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico (17,25 g, 87 %) en forma de un material cristalino de color blanco, pureza CG 100 %a. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz): 4,08 (s, CH_2(5)), 3,66 (m, CH_2(7)), 1,88 (m, CH_2(8)), 1,48 (s, *terc-Bu), 1,40* (m, 2 H), 0,81 (m, 2H).

b) Oxidación de Swern

A una solución de cloruro de oxalilo (42,35 ml, 0,480 mol) en diclorometano (910 ml) se le añadió una solución de dimetilsulfóxido (68,24 ml, 0,961 mol) en diclorometano (910 ml) a -70 ºC en 45 min. La solución se agitó durante 15 min y se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxílico (91,00 g, 0,400 mol) en diclorometano (910 ml) en 40 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -60 º. La mezcla se agitó durante 35 min y se añadió trietilamina (280,4 ml, 2,00 mol) por debajo de -60 ºC en 10 min. El baño de refrigeración se retiró y la suspensión de color amarillo se agitó durante 1 h, después se inactivó con agua (1,4 l). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 1 l) y una solución ac. sat. de cloruro sódico (3 l) y se evaporó. El polvo residual de color naranja se disolvió en *terc*-butil metil éter (1,40 l), la solución turbia se filtró (Hyflo Speedex) para retirar algún material insoluble y el filtrado transparente se evaporó para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico en bruto, en forma de polvo de color amarillo (91,9 g). El material se redisolvió en *terc*-butil metil éter (300 ml) y se purificó por filtración sobre gel de sílice (700 g) usando una mezcla 3:1 heptano/*terc*-butil metil éter (6,5 1). La evaporación y el secado (10 mbar, 40 ºC) proporcionaron éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico en forma de polvo de color blanquecino (80,58 g, 89 %), pureza CG 100 %a.

Etapa 2: Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico

Se disolvieron D(+)-monohidrato de glucosa (300 g) y cloruro de magnesio hexahidratado (1,0 g) en un tampón MES 10 mM a pH 6,5 (2,4 l; Sigma M3671). Después de la adición de éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxílico (300 g; 1,33 mmol) y □-NAD (3,0 g; ácido libre; Nº Cat. Roche Diagnostics 10 004 626) el pH se reajustó y la suspensión se calentó a 35 ºC. La reacción se inició añadiendo cetoreductasa

KRED-NADH-117 (3,0 g; antiguo Biocatalytics, ahora Codexis) y glucosa deshidrogenasa GDH-102 (300 mg; Biocatalytics). La suspensión se agitó vigorosamente a 35 ºC manteniendo el pH constante a 6,5 mediante la adición controlada (pH-stat) de una solución ac. 1,0 M de hidróxido sódico. Después de un consumo de 1,307 l (correspondiente al 98 % de conversión; después de 17 h), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío (200 mbar/45 ºC) hasta que la evaporación disminuyó. Después de refrigeración, el residuo oleoso (411 g) empezó a cristalizarse y se agitó con heptano (1 l) durante 2 h. Los cristales se retiraron por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad, se redisolvió en acetato de etilo (150 ml) y se concentró al vacío como se ha descrito anteriormente. La suspensión cristalina formada de nuevo tras la refrigeración se agitó con heptano (200 ml; 2 h) y los cristales se retiraron por filtración. Ambos cultivos de cristales se lavaron con heptano y se secaron a alto vacío para producir el compuesto del título con un rendimiento del 93 % (250,77 g y 34,60 g de cristales de color blanco), que tenía cada uno una pureza de >98,5 % CG y 99,8 %ee. $[\alpha]_D$ =-44,97° (c=1,00, $CHCl_3$).

• *Método D*

Etapa 1: Éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-hidroxi-4-metileno-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroxi-4-metileno-piperidin-1-carboxílico (4,50 g; 21,10 mmol) en *terc*-butil metil éter (63 ml) y butirato de vinilo (22,5 ml). La solución se calentó a 50 ºC y la reacción se inició por la adición de Lipasa TL IM (1,08 g (fijada al vehículo); Novozymes, Denmark). La solución se agitó a 50 ºC durante 20 h hasta que el exceso enantiomérico del alcohol retenido fue >99 %. La enzima se retiró por filtración, la torta de filtro se lavó con *terc*-butil metil éter y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre 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 de color blanco; 41 %). Procedimientos analíticos: >99 CG; >99 %ee (CG en BGB-176; 30 m x 0,25 mm; H_2; 1,2 bar; 80 ºC a 210 ºC con 3 ºC/min; iny. 200 ºC; Det. 210 ºC; tiempos de retención: (R)-alcohol 29,60 min, (S)-alcohol 29,81 min). $[\alpha]_D$ =-17,70° (c=1,00, $CHCl_3$).

Etapa 2. Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico

El compuesto del título se produjo análogamente al intermedio 2a, Método B, a partir de éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-hidroxi-4-metileno-piperidin-1-carboxílico.

c) (S)-6-Aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxílico (3,26 g, 14,3 mmol) en etanol (10 ml) se trató a temperatura ambiente con una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 30 ml), entonces, después de 1 h, se añadió *terc*-butil metil éter (40 ml). La suspensión se agitó durante 1 h, después el precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (2,11 g, 90 %). Sólido de color blanco, EM: 128,1 $(M+H)^+$.

Preparación alternativa de (S)-6-Aza-espiro[2,5]octan-4-ol: clorhidrato

i) Éster *terc*-butílico del ácido ciclopropanocarboxílico

Se suspendieron 219,1 g (1,91 mol, 1 equiv.) de *terc*-butilato potásico en 2,5 l de *terc*-butil metil éter y se enfriaron a 0-5 ºC. Se añadieron 200 g (1 equiv.) de cloruro de ciclopropanocarbonilo durante 60 min, manteniendo la temperatura a 0-5 ºC (baño de etanol enfriado con hielo). La supervisión de la reacción con FTIR en línea indicó una reacción de alimentación controlada. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0-5 ºC y se añadió 1 l de una solución ac. al 5 % hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se separó y se extrajo con 500 ml de *terc*-butil metil éter. Las fases orgánicas se lavaron con 500 ml de una solución ac. semisaturada de cloruro sódico, se combinaron y se concentraron a presión reducida (30 ºC/150 mbar) para proporcionar 271 g del compuesto del título (rendimiento del 91 % corregido para el 8 % de *terc*-butil metil éter residual).

ii) Éster *terc*-butílico del ácido 1-alil-ciclopropanocarboxílico

Se disolvieron 15,9 ml (1,15 equiv.) de diisopropilamina en 65 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a aprox. -10 ºC. Se añadieron 65 ml (1,08 equiv.) de una solución 1,6 M de butil litio en hexano durante 25 min, manteniendo la temperatura entre -10 ºC y 0 ºC. Después de 50 min a aprox. -5 ºC, la mezcla de reacción se enfrió a -75 ºC. Una solución de 15 g (96,7 mmol, 1 equiv., pureza del 92 % p/p) éster *terc*-butílico del ácido ciclopropanocarboxílico en 20 ml de tetrahidrofurano se añadió durante 15 min, manteniendo la temperatura entre -75 ºC y -70 ºC. La mezcla de reacción se agitó 5 h a -75 ºC (mezcla de reacción lechosa obtenida después de 2,5 h). Una solución de 12,87 g (1,10 equiv.) bromuro de alilo se añadió durante 20 min, manteniendo la temperatura entre -75 ºC y -60 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. Se añadieron 100 ml de una solución ac. sat. de cloruro de amonio seguido de 30 ml de agua, proporcionando una mezcla bifásica transparente. La mezcla se extrajo 3 veces con 50 ml *terc*-butil metil éter. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida

(40 ºC/20 mbar) para proporcionar 16,44 g de producto en bruto. El producto en bruto se destiló (2 mbar; temperatura de la cabeza de destilación aprox. 40 ºC) para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento aprox. del 65 %.

iii) Éster *terc*-butílico del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanocarboxílico

Se disolvieron 6,9 g (36,34 mmol, 1 equiv., 96 %, %a según CG) de éster *terc*-butílico del ácido 1-alil-ciclopropanocarboxílico en 40 ml de diclorometano y 40 ml de metanol. La solución se enfrió a -72 ºC y se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción hasta que se obtuvo un color azul. Después se burbujeó nitrógeno para retirar el exceso de ozono hasta que se obtuvo una solución incolora. Se añadieron 10 ml (3,68 equiv.) de sulfuro de dimetilo y 14 ml (2,76 equiv.) trietilamina. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche a esa temperatura (prueba negativa de peróxido, pH 7-8). La mezcla de reacción de color amarillento se añadió a 100 ml de una solución ac. sat. de cloruro de amonio (exotérmico) y se extrajo 3 veces con 70 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el aldehído en bruto, que se purificó por filtración sobre SiO_2 (diclorometano; TLC: acetato de etilo/heptano 1:2) para proporcionar 3,90 g (96 % CG, rendimiento 56 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

iv) Éster *terc*-butílico del ácido 1-[2-(bencil-*terc*-butoxicarbonilmetil-amino)-etil-ciclopropanocarboxílico

Se disolvieron 10,5 g (54,7 mmol, 1 equiv.) de éster *terc*-butílico del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanocarboxílico y 13,21 g (1,08 equiv.) *terc*-butil éster de N-bencilglicina en 140 ml de tolueno. Se añadieron 21 g (1,63 equiv.) triacetoxiborohidruro sódico (exotérmico de 25 ºC a 28 ºC) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente (IPC por CG). Se añadió una solución de 2 ml (0,64 equiv.) de ácido acético en 15 ml de tolueno. Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadieron 100 ml de una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico durante 40 min (formación de espuma). Se añadieron 50 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con 200 ml y una segunda vez con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con 50 ml de una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, seguido de 50 ml de una solución ac. sat. de cloruro sódico. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 21,5 g del compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento aprox. del 95 %, corregido para aprox. el 3 % tolueno residual y el 3 % de amina como material de partida).

v) Clorhidrato de 6-bencil-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ona

Se disolvieron 10,8 g (24,4 mmol, 1 equiv.) éster *terc*-butílico del ácido 1-[2-(bencil-*terc*-butoxicarbonilmetil-amino)-etil]-ciclopropanocarboxílico en 35 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron gota a gota 50 ml (2,05 equiv.) de una solución 1 M de hexametildisilazanuro de litio en tetrahidrofurano durante 2,5 h, manteniendo la temperatura entre 20 ºC y 25 ºC. Después de 2 h a temperatura ambiente (IPC por HPLC), la mezcla de reacción (que contenía la sal de litio de éster *terc*-butílico del ácido 6-bencil-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-4-eno-5-carboxílico) se enfrió a -10 ºC (baño de etanol enfriado con hielo) y se añadieron 75 ml de una solución ac. 1 M de ácido sulfúrico (la temperatura aumentó a 2 ºC). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y el tetrahidrofurano se retiró a presión reducida a 40 ºC. La mezcla de reacción resultante se calentó a 40 ºC durante 1 h, se agitó durante 15 h a temperatura ambiente y durante 3 h más a 40 ºC para completar la reacción (IPC por CG; el éster *terc*-butílico del ácido 6-bencil-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-4-eno-5-carboxílico intermedio se hidrolizó y le siguió descarboxilación). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se neutralizó a pH 7,4 mediante la adición de 10 ml de una solución ac. 2 M de hidróxido sódico y se añadieron 50 ml de una solución ac. 1 M de hidrogenocarbonato sódico, ajustando el pH a 9,4. La solución en bruto se extrajo con *terc*-butil metil éter y acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron sobre un lecho de SiO_2. La solución se concentró a presión reducida (45 ºC/20 mbar) para dar 4,56 g del producto en bruto en forma de la base libre. El aceite en bruto se disolvió en 8 ml de acetato de etilo, se enfrió a 0 ºC y se añadieron gota a gota 5,1 ml de una solución de cloruro de hidrógeno (4,3 M en acetato de etilo) (exotérmico 2 ºC a 18 ºC). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente (cristales gomosos) y se filtró. La torta de filtro se lavó con 10 ml de acetato de etilo y se secó a presión reducida hasta un peso constante para dar 4,54 g del compuesto del título en forma de cristales blanquecinos (rendimiento del 74 %).

vi) (S)-6-Bencil-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol

Una mezcla de 300 mg de clorhidrato de 6-bencil-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ona (1,19 mmol, 1 equiv.), 1,5 ml de 2-propanol y 28 ml de un tampón TRIS-HCl ac. 30 mM (pH 8,1) se calentó a 35 ºC. El pH se reajustó a 8,0. La reacción se inició añadiendo □-NAD (1 mg; ácido libre; Nº Cat. Roche Diagnostics Nº 10 004 626) y cetoreductasa KRED-NADH-117 (29,3 mg; Codexis [ex. Biocatalytics]). La suspensión se agitó a 35 ºC manteniendo el pH constante a 8,0 mediante la adición controlada (pH-stat) de una solución ac. 1,0 M de hidróxido sódico. Después aproximadamente una conversión del 80 % del área y 1 d, se añadieron más cantidades de 2-propanol (0,3 ml), □-NAD (3 mg; ácido libre; Nº Cat. Roche Diagnostics 10 004 626), cetoreductasa KRED-NADH-117 (30 mg; Codexis [ex. Biocatalytics]) y cloruro de magnesio (12,7 mg). Después de 4 d, una conversión del 98,5 %a y el consumo de 5,9 ml de una solución ac. 1,0 M de hidróxido sódico, la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de cloruro sódico

(9 g), acetato de etilo (30 ml) y la ayuda de un filtro (Dicalite Speedex de 1 g). La mezcla se agitó 30 min y se filtró. El filtrado se extrajo 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en más del 99,9 % e.e. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

vii) (S)-6-Aza-espiro[2,5]octan-4-ol

Se disolvieron 100 mg (S)-6-bencil-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol en 1 ml de metanol y se hidrogenó sobre paladio sobre sulfato de bario. Después de la des-bencilación (IPC por CG), el catalizador se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. El amino alcohol se trató con di-*terc*-butil-dicarbonato en metanol en presencia de trietilamina. El producto en bruto de amina protegido con *terc*-butoxicarbonilo se analizó por CG quiral (BGB-176; 30 m x 0,25 mm; 80 ºC a 210 ºC en 43 min) y resultó ser idéntico que con el intermedio 2b.

La sal clorhidrato del compuesto del título puede obtenerse por el tratamiento del aminoalcohol con HCl en acetato de etilo.

Preparación de *terc*-butil éster de N-bencilglicina

Se disolvieron 40 g (205 mmol, 1 equiv.) de bromoacetato de *terc*-butilo en 200 ml de acetonitrilo. La solución se enfrió a 0-5 ºC y se añadieron 47 g bencilamina (2,14 equiv.) en una solución en 90 ml de acetonitrilo durante 15 min. Después de 5 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h (IPC por CG). La suspensión resultante se filtró y se evaporó a peso constante para dar 49 g de un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en 200 ml de heptano y se lavó 3 veces con 50 ml de una solución ac. de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar 35,8 g del producto en bruto. La destilación a alto vacío proporcionó 27,2 g del producto del título (95 % de pureza por CG).

Intermedio 3

(3S,4S)-4-Metil-piperidin-3-ol; clorhidrato

A) Éster *terc*-butílico del ácido (rac, trans)-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió (rac, trans)-1-bencil-4-metil-piperidin-3-ol (Tetrahedron. Lett. 2000, 41,5817) (13,0 g, 63 mmol) en metanol con hidróxido de paladio (20 % en carbón activado, 4 g) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 h, tiempo después del cual se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (13,8 g, 63 mmol), la reacción se agitó durante 1 h, se filtró a través de Hyflo y se concentró para proporcionar el producto del título (13,3 g, 98 %) en forma de un sólido cristalino. EM: 216,2 (MH^+).

B) Éster *terc*-butílico del ácido (rac, cis)-4-metil-3-(4-nitro-benzoíloxi)-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (rac, trans)-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico (6,0 g, 28 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) con trifenilfosfina (8,9 g, 34 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (5,7 g, 34 mmol) y se enfrió a 0 ºC antes de la adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (6,9 g, 34 mmol). El baño de hielo se retiró y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente, agitando durante 16 h. Después, la reacción se absorbió directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano 2:8) para proporcionar el producto del título (4,0 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: 365,2 (MH^+).

C) Éster *terc*-butílico del ácido (rac, cis)-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (rac, cis)-4-metil-3-(4-nitro-benzoíloxi)-piperidin-1-carboxílico (5,0 g, 14 mmol) en metanol (70 ml) y se añadió una solución ac. 6 M de hidróxido sódico (4,5 ml, 27 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo después del cual el disolvente se retiró al vacío, el residuo se repartió entre agua y diclorometano y el material orgánico se recogió, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto del título (2,6 g, 87 %) en forma de un sólido cristalino. EM: 216,1 (MH^+).

D) (3S,4S)-4-Metil-piperidin-3-ol; clorhidrato

Se separó éster *terc*-butílico del ácido (rac, cis)-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico en una columna Chiralpak AD (Isopropanol/Heptano 5:95) y posteriormente, el enantiómero (-) se desprotegió con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. EM: 116,2 (MH^+).

Intermedio 4

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

A) Éster etílico del ácido (S)-3-(bencil-etoxicarbonilmetil-amino)butírico

Se añadió gota a gota bromuro de acetilo (41 ml, 0,6 mol) a etanol (55 ml) enfriado a 0 ºC, seguido de una solución de (S)-4-metil-dihidro-furan-2-ona (Tetrahedron 1983, 39, 3107; 18,6 g, 0,2 mol) en etanol (20 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación, la reacción se concentró, el residuo se redisolvió en diclorometano, se lavó con una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, proporcionando éster etílico del ácido (S)-4-bromo-3-metil-butírico (33,6 g, cuantitativo). Este se disolvió de nuevo en etanol (100 ml), se enfrió a 0 ºC y se añadieron N-bencilglicina etil éster (28,2 g, 0,14 mol) y trietilamina (22,4 ml, 0,16 mmol). Después, la reacción se calentó a 75 ºC durante 4 d, tiempo después del cual la reacción se concentró, el residuo se redisolvió en diclorometano, se lavó con una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano 5:95) proporcionó el producto del título en forma de una aceite de color dorado claro (20,3 g, 43 %). EM (ISP) = 322,2 $(M+H)^+$.

B) (S)-1-Bencil-5-metil-piperidin-3-ona

A una suspensión de hidruro sódico (55 % de dispersión en aceite mineral, 6,4 g, 14 mmol) en tolueno (90 ml) se le añadió éster etílico del ácido (S)-3-(bencil-etoxicarbonilmetil-amino)-butírico (20,3 g, 0,06 mol) en tolueno (10 ml), seguido de etanol (1 ml). Se produjo una reacción vigorosa, después de 15 minutos la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución ac. al 10 % de ácido cítrico, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano 1:9) proporcionando un complejo mezcla de diastereómeros (7,2 g, 42 %). Una porción de este material (3,5 g, 13 mmol) se disolvió en una solución ac. al 25 % de ácido clorhídrico (20 ml) y se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 120 ºC durante 36 h. El disolvente se evaporó, el residuo se redisolvió en diclorometano, se lavó con una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano 1:4) proporcionó el producto del título en forma de un sólido cristalino (1,1 g, 43 %). EM (ISP) = 204,3 $(M+H)^+$.

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 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) a -78 ºC se le añadió K-selectrida (10,8 ml, 11 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano). Después de 2 h a -78 ºC se añadieron cuidadosamente unas pocas gotas de agua, la reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente, el tetrahidrofurano se retiró por evaporación y el residuo el residuo se redisolvió en diclorometano, se lavó con una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano 1:4) proporcionó el producto del título en forma de un sólido cristalino (0,9 g, 43 %). EM (ISP) = 204,3 $(M+H)^+$.

D) (3S,5S)-5-Metil-piperidin-3-ol, clorhidrato

A una solución de (S)-1-bencil-5-metil-piperidin-3-ona (0,9 g, 4 mmol) disuelta en metanol, se le añadió una solución ac. al 25 % de ácido clorhídrico hasta que el pH fue ácido, seguido de paladio (10 % sobre carbón activado, 0,2 g). La mezcla se agitó a 1 atmósfera de hidrógeno (globo) durante 6 h. Después, la reacción se filtró a través de Hyflo y se concentró para proporcionar el producto del título en forma de un polvo de color blanco (0,66 g, cuantitativo). EM (ISP) = 116,1 $(M+H)^+$.

Intermedio 5

Ácido 3-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propiónico

A) 1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]diazepan-5-ona

Una solución de 9,77 g (43,65 mmol) de ácido (E)-3,4-diclorocinámico en 250 ml de diclorometano se trató a TA con 3 gotas de DMF. Se añadieron gota a gota 4,15 ml (48,02 mmol, 1,1 equiv.) de cloruro de oxalilo en 30 ml de diclorometano y se continuó agitando durante 3 h. La solución se evaporó, se redisolvió en 170 ml de diclorometano, se enfrió (0 ºC) y se trató con una solución de 4,48 g (39,29 mmol, 0,9 equiv.) de 2,3,6,7-tetrahidro-(1H)-1,4-diazepin-5(4H)-ona y 12,17 ml (87,30 mmol, 2 equiv.) de trietilamina en 80 ml de diclorometano. La reacción se calentó durante una noche a TA y después se repartió entre diclorometano/MeOH 9:1 (x 3)/ $KHSO_4$ acuoso al 10 %, las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se disolvió y se evaporó con tolueno y se cristalizó con diclorometano/Et_2O para dar 7,99 g (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM: 312,8 (MH^+, 2Cl).

B) Éster etílico del ácido 3-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propiónico

Una suspensión de 4,00 g (12,77 mmol) de 1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]diazepan-5-ona y 1,63 ml (12,77 mmol) de 3-bromopropionato de etilo en 60 ml de DMF se trató a 0 ºC con 0,61 g (14,05 mmol) de NaH (55 % en aceite) en dos porciones. La suspensión se agitó después de 30 min a TA para obtener una solución y se agitó

adicionalmente durante una noche a 0 ºC. La reacción se neutralizó con $KHSO_4$ acuoso al 10 % frío y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron y se cristalizaron (diclorometano/ MeOH) para producir 3,71 g (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 413,1 (MH^+, 2Cl).

C) Ácido 3-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propiónico

Una solución de 3,50 g (8,47 mmol) de éster etílico del ácido 3-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propiónico en 80 ml de tetrahidrofurano/etanol (1:1) se trató a 0 ºC con 16,94 ml (16,94 mmol) de una solución ac. 1 M de hidróxido de litio y se mantuvo 3 h a esta temperatura. La reacción se neutralizó con $KHSO_4$ acuoso al 10 % frío y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para producir 3,20 g (98 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM: 385,0 (MH^+, 2Cl).

Intermedio 6

Éster metílico del ácido (rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-hidroxi-butírico

A) Éster metílico del ácido (rac)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-butírico

Una suspensión de 0,313 g (0,100 mmol) de 1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]-diazepan-5-ona (intermedio 5A) en 10 ml de THF se trató a 0 ºC con 0,135 g (0,120 mmol) de *terc*-butilato potásico. Después de 10 min, se añadieron 0,394 g (0,110 mmol) de éster metílico del ácido (rac)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-yodo-butírico (intermedio 1). La reacción se agitó 1 h a 0 ºC, 15 h a TA y después se neutralizó con una solución ac. al 10 % de hidrogenosulfato potásico frío y se extrajo con éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, una solución ac. al 10 % de cloruro sódico, se secaron sobre Na_2SO_4 se evaporaron y se purificaron por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 1:1 a 2:3) para producir 0,19 g (35 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. EM: 543,3 (MH^+, 2Cl).

B) Éster metílico del ácido (rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-hidroxi-butírico

Una solución de 0,175 g (0,320 mmol) de éster metílico del ácido (rac)-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-butírico en 4,9 ml de metanol se trató a 0 ºC con 0,8 ml (3,22 mmol, 4 M en dioxano) de HCl y se mantuvo 1,5 h a TA. La extracción con una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico frío y éter dietílico (2 x) seguido de secado (Na_2SO_4) y evaporación dio 0,165 g (cuantitativo) del compuesto del título junto con 50 % de la lactona (1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-4-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-[1,4]-diazepan-5-ona) en forma de una goma de color blanco. EM: 429,3 (MH^+, 2Cl).

Intermedio 7

1-Metil éster del ácido rac-(2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-succínico)

A) Éster metílico del ácido {4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-acético

Una suspensión de 2,60 g (8,30 mmol) de 1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]-diazepan-5-ona (intermedio 5A) en 46 ml de THF se trató lentamente a -78 ºC con 9,30 ml (9,30 mmol) de hexametildisililazida de litio 1 M en THF. Después de 20 min a -78 ºC, la mezcla se calentó a aproximadamente -10 ºC para que se disolviera por completo y se enfrío a -78 ºC justo después. Después, se añadió gota a gota una solución de 1,18 ml (12,45 mmol) de bromoacetato de metilo en 15 ml de THF. Durante la noche, la solución se calentó de manera natural a TA, se vertió en una solución acuosa al 10 % de $KHSO_4$ y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 3,21 g (cuant.) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro que contenía un máx. del 5 % de bromoacetato de metilo. EM: 385,3 (MH^+, 2Cl).

B) 1-Metil éster de 4-*terc*-butil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-succínico

Una solución de 0,50 g (1,30 mmol) de éster metílico del ácido {4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-acético en 25 ml de THF se trató lentamente a -78 ºC con 1,48 ml (1,48 mmol) de hexametildisililazida de litio 1 M en THF. Después de 30 min a -78 ºC, se añadió gota a gota una solución de 0,67 ml (4,54 mmol) de bromoacetato de *terc*-butilo en 2,5 ml de THF. La solución se agitó a -78 ºC durante 5 h, se vertió en una solución acuoso al 10 % de $KHSO_4$ enfriada y se extrajo con Et_2O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con acuoso NaCl al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó en una columna de SiO_2 (n-heptano/EtOAc 1:1 a 2:3) para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 18 % en forma de una espuma de color amarillo claro. EM: 499,1 (MH^+, 2Cl).

C) 1-Metil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-succínico

Una solución de 0,30 g (0,60 mmol) de 1-metil éster de 4-*terc*-butil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-succínico en 1,2 ml de dioxano se enfrió a ~6 ºC y se añadieron 1,50 ml (6,01 mmol) de ácido clorhídrico 4 M en dioxano, después 1 gota de agua y se continuó agitando durante una noche a TA. La solución se evaporó, se disolvió en acetonitrilo y se evaporó (2 x) para dar el compuesto del título con rendimiento cuant., en forma de un aceite de color amarillo. EM: 441,2 (M-H-, 2Cl).

Intermedio 8

1-Metil éster del ácido rac-(2-{4-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-succínico)

A) 1-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-[1,4]diazepan-5-ona

Una solución de 20,00 g (109,52 mmol) de ácido (E)-3-clorocinámico en 500 ml de diclorometano se trató a TA con 6 gotas de DMF. Se añadieron gota a gota 10,08 ml (115,00 mmol) de cloruro de oxalilo en 60 ml de diclorometano y se continuó agitando durante 3 h 30. La solución se evaporó, se redisolvió en 400 ml de diclorometano, se enfrió (0 ºC) y se trató con una solución de 12,50 g (109,52 mmol) de [1,4]diazepan-5-ona y 30,49 ml (219,05 mmol) de trietilamina en 190 ml de diclorometano. La reacción se calentó durante una noche a TA y después se evaporó. El precipitado se suspendió en 90 ml de agua, se agitó 30 min, se filtró, se lavó con agua para dar, después del secado a presión reducida durante una noche, 28,03 g (92 %) del compuesto del título en forma de polvo de color blanquecino. EM: 278,9 (MH^+, 1 Cl).

B) Éster metílico del ácido {4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-acético

De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 7A, 1-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-[1,4]diazepan-5-ona dio, después de la purificación en una columna de SiO_2 (gradiente 4:1-0:1 de n-heptano/EtOAc después 98:2 de EtOAc/MeOH), el compuesto del título con un rendimiento del 85 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 351,1 (MH^+, 1 Cl).

C) 1-Metil éster de 4-*terc*-butil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-succínico

De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 7B, éster metílico del ácido {4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il}-acético dio, después de la purificación en una columna de SiO_2 (gradiente 1:1-0:1 n-heptano/EtOAc), el compuesto del título con un rendimiento del 20 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 351,1 (MH^+, 1Cl).

D) 1-Metil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-succínico

De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 7C, 1-metil éster de 4-*terc*-butil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il}-succínico dio el compuesto del título en rendimiento cuant. en forma de una espuma de color amarillo. EM: 407,2 (M-H-, 1Cl).

Intermedio 9

(cis)-(rac)-3,4-Bis-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidina

Se preparó mediante éster bencílico del ácido (cis)-(rac)-3,4-dihidroxi-piperidin-1-carboxílico (Tetrahedron 2006, 62, 3284-3291), seguido de sililación (*terc*-butil-cloro-dimetil-silano /imidazol en DMF) e hidrogenación (Pd al 10 %/C, H_2 en etanol).

Intermedio 10

(rac,cis)-4-Hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol; clorhidrato

A) Éster etílico del ácido (rac)-1-bencil-4-metil-3-oxo-piperidin-4-carboxílico

Una solución lechosa de 7,75 g (69,02 mmol) de *terc*-butilato potásico en 125 ml de THF se enfrió (0 ºC) y se trató en porciones con 10,44 g (34,00 mmol) de clorhidrato de etil-N-bencil-3-oxo-4-piperidin-carboxilato por lo que la temperatura no aumentó por encima de 5 ºC. Después de 1 h a TA, la reacción se enfrió (0 ºC) y se trató lentamente con 5,07 ml (35,70 mmol) de yodometano en 4 ml de THF. Después de 4,5 h a TA, la reacción se enfrió (0 ºC) y se neutralizó con 40 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar 4,97 g (53 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. EM: 276,1 (MH^+).

B) (rac, cis)-1-Bencil-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol y (rac, trans)-1-Bencil-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol

Se añadieron gota a gota 24,33 ml (1,2 M en tolueno, 29,20 mmol) de DIBALH a una solución enfriada con hielo seco (-30 ºC) de 2,01 g (7,30 mmol) de éster etílico del ácido (rac)-1-bencil-4-metil-3-oxo-piperidin-4-carboxílico en 37 ml de THF. Durante la noche, la solución se calentó de manera natural a TA, se enfrió (0 ºC) y se trató de nuevo con 6,08 ml (1,2 M en tolueno, 7,30 mmol) de DIBALH. Después de 4 h a TA, la reacción se neutralizó con una solución acuosa al 10 % de $KHSO_4$ enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con éter (3 x), las fases orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ acuoso al 10 % y una solución acuosa al 10 % de NaCl, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar después de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH 99:1 a 95:5), 0,28 g (16 %) de (rac, cis)-1-bencil-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol en forma de un aceite viscoso de color naranja, EM: 236,1 (MH^+), 0,20 g (12 %) de una mezcla cis/trans de (rac)-1-bencil-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol y 0,19 g (11 %) (rac, trans)-1-bencil-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol en forma de un aceite viscoso de color naranja. EM: 236,3 (MH^+)

C) (rac, cis)-4-Hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol: clorhidrato

La hidrogenación de (rac, cis)-1-bencil-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol con 1 equivalente de HCl acuoso 1 N y Pd/C (10 %) en una atmósfera de H_2 en MeOH dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: 146,1 (MH^+).

Intermedio 11

(3SR, 4SR)-4-Fluoro-piperidin-3-ol; clorhidrato

A) Éster *terc*-butílico del ácido (3SR, 4SR)-4-fluoro-piperidin-3-ol-1-carboxílico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (rac)-7-Oxa-3-aza-biciclo[4,1.0]heptano-3-carboxílico *(Heterocicles* 1994, 39, 163) (2,0 g, 10 mmol) en una mezcla de DCE (1,5 ml) y trisHF.Et_3N (1,6 g, 10 mmol) y se calentó a 80 ºC durante 12 h, tiempo después del cual la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con $NaHCO_3$ sat., después NH_4Cl sat., se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:n-heptano 3:7) proporcionó el compuesto del título (1,5 g, 66 %) en forma de un líquido amarillo. EM: 220,1 (MH^+). También se obtuvo el regioisómero éster *terc*-butílico del ácido (rac, trans)-3-fluoro-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,26 g, 12 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM: 220,1 (MH^+).

B) (3SR, 4SR)-4-Fluoro-piperidin-3-ol: clorhidrato

Se desprotegió éster *terc*-butílico del ácido (rac, trans)-4-fluoro-piperidin-3-ol-1-carboxílico (0,5 g, 2 mmol) con HCl en dioxano proporcionando el producto del título (0,34 g, 95 %) en forma de un polvo de color blanco. EM: 120,1 (MH^+).

Intermedio 12

Ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico

A) Éster metílico del ácido (S)-2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-propiónico

A una solución de clorhidrato de éster metílico de L-alanina (5,00 g, 35,8 mmol) en metanol (100 ml) se le añadieron, a 0 ºC, dimetoxialdehído (solución al 45 % en *terc*-butil metil éter, 12,0 ml, 47 mmol), sulfato de magnesio (38,8 g, 322 mmol), y cianoborohidruro sódico (3,08 g, 46,6 mmol). El baño de hielo se retiró, entonces, después de 16 h, el exceso de reactivo se destruyó por adición cuidadosa de una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico 0 ºC. La mezcla de reacción se repartió entre una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (5,50 g, 80 %). Líquido de color amarillo claro, EM (ISP) = 192,2 $(M+H)^+$.

B) Éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-propiónico

Se añadió cloroformiato de bencilo (4,46 g, 24,8 mmol) a 0 ºC a una mezcla de éster metílico del ácido (S)-2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-propiónico (4,75 g, 24,8 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (4,17 g, 49,7 mmol) en acetona (25 ml) y agua (25 ml). El baño de hielo se retiró, entonces, después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO_2: gradiente heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (5,84 g, 72 %). Aceite de color amarillo, EM (ISP) = 348,2 $(M+Na)^+$.

C) Éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico

Una solución de éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-propiónico (26,0 g, 80,0 mmol) y tolueno-4-sulfonato de piridinio (10,0 g, 40,0 mmol) en 2-butanona (260 ml) y agua (8,6 ml, 0,48 mol) se calentó a reflujo durante 16 h, después la solución se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (24,3 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. Aceite de color amarillo, EM (ISP) = 348,3 $(M+Na)^+$.

D) Éster bencílico del ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

Una solución de éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (1,25 g, 4,50 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una suspensión de clorhidrato de éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-propiónico (0,86 g, 4,70 mmol), trietilamina (0,66 ml, 4,70 mmol), ácido acético (0,51,9,00 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,09 g, 5,10 mmol) en diclorometano (12,5 ml) y se agitó durante una noche. La reacción se extrajo con $KHSO_4$ acuoso al 10 %/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de la evaporación del disolvente, 1,21 g (58 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 377,3 (MH^+).

E) Éster *terc*-butílico del ácido 3-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-propiónico con 0,1 HCl

Una solución de 1,19 g (3,20 mmol) éster bencílico del ácido (S)-4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico en 15 ml de metanol se trató con una solución de 0,32 ml de una solución ac. 1 M de ácido clorhídrico y 0,12 g de Pd/C (10 %) y se agitó en una atmósfera de H_2 durante 1 h. Después de la filtración, la solución se evaporó, se disolvió en diclorometano, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida para producir 0,77 g (90 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 243,3 (MH^+).

F) Éster *terc*-butílico del ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico

Una solución de 0,75 g (3,10 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-propiónico con 0,1 HCl en 16 ml de diclorometano se trató a 0 ºC con 0,70 g (3,70 mmol) de isocianato de 3,4-diclorofenilo y 0,52 ml (3,70 mmol) de trietilamina. Después de 30 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con $KHSO_4$ acuoso al 10 %/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de la purificación por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/n-heptano 1:2 a 3:1), 0,91 g (68 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 374,1 (MH^+, 2Cl).

G) Ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico

Una solución de 0,45 g (1,10 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico en 3,0 ml de diclorometano se trató a 0 ºC con 5,40 ml (21,60 mmol, 4 M en dioxano) de HCl y se agitó y se calentó a TA durante una noche. La reacción se evaporó, se disolvió en tolueno y se evaporó (3 x) para dar 0,52 g (cuant.) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM: 372,1 (M-H-, 2Cl).

Intermedio 13

(S)-1-[4-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

A) Éster bencílico del ácido (S)-4-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 12D, éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) y clorhidrato de éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-butírico dieron el compuesto del título con un rendimiento del 98 % en forma de un aceite de color naranja. EM: 413,2 ($M+Na^+$).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-(3-carboxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 12G, éster bencílico del ácido (S)-4-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico dio el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite de color pardo. EM: 335,2 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, éster bencílico del ácido (S)-4-(3-carboxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dio, después de una cromatografía ultrarrápida (SiO_2, EtOAc/2-propanol 100 % EtOAc a 1/2), el compuesto del título con un rendimiento del 64 % en forma de una espuma de color amarillo. EM: 444,2 (MH^+).

D) (S)-1-[4-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

De manera análoga al intermedio 12E, se hidrogenó éster bencílico del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico sin HCl acuoso para dar el compuesto del título con un rendimiento del 98 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 310,2 (MH^+).

Intermedio 14

1-Isocianato-4-trifluorometoxi-benceno

A una solución de 0,41 ml (3,00 mmol) de 4-(trifluorometoxi)anilina en 5,4 ml de THF se le añadieron 022 ml (1,80 mmol) de cloroformiato de triclorometilo y se calentó a reflujo durante 45 min. La solución se evaporó a presión reducida, se disolvió en tolueno y se evaporó (2 x) para dar 0,60 g (99 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa. EM: 203 M^+.

Intermedio 15

1-Isocianato-3-trifluorometoxi-benceno

De manera análoga al intermedio 14, 3-(trifluorometoxi)anilina dio el 97 % del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM: 203 M^+.

Intermedio 16

2-Cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno

De manera análoga al intermedio 14, 3-cloro-4-(trifluorometil)anilina dio el 73 % del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. EM: 221 (M+, 1Cl).

Intermedio 17

2-Cloro-4-isocianato-1-trifluorometoxi-benceno

De manera análoga al intermedio 14, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina dio el 86 % del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. EM: 237 (M^+, 1Cl).

Intermedio 18

1-Cloro-4-isocianato-2-trifluorometoxi-benceno

De manera análoga al intermedio 14, 4-cloro-3-(trifluorometoxi)anilina dio el 87 % del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. EM: 237 (M^+, 1Cl).

Intermedio 19

Ácido 4-[(S)-4-(3-Cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico

A) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico

De manera análoga al ejemplo 25, éster *terc*-butílico del ácido 3-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-propiónico con 0,1 HCl (intermedio 12E) e isocianato de 3-clorofenilo dieron el 79 % del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 354,12 (M-Bu+H^+, 1Cl).

B) Ácido 4-[(S)-4-(3-Cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico

De manera análoga al intermedio 12G, éster *terc*-butílico del ácido 4-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico y HCl en dioxano dieron cuantitativamente el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 354,12 (MH^+, 1 Cl).

Intermedio 20

Sal del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[3,5]nonano trifluoro-acético

Se añadió ácido trifluoroacético (125 mg, 1,1 mmol) a 0 ºC a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxílico (Patente de Estados Unidos 7.105.507 B2; 50 mg, 0,22 mmol) en diclorometano, entonces, después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (83 mg), que contenía aproximadamente un equivalente adicional de ácido trifluoroacético. Aceite incoloro, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 8,4 (s a, 2 H), 4,32 (s, 4 H), 3,05-2,95 (m, 4 H), 1,95-1,9 (m, 4 H).

Intermedio 21

(S)-1-[5-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentil]-3-metil-piperazin-2-ona

A) Éster bencílico del ácido (S)-4-(4-*terc*-butoxicarbonil-butil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 12D, éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) y clorhidrato de éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-pentanoico dieron el compuesto del título con un rendimiento del 86 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 349,18 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-(4-carboxi-butil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 12G, éster bencílico del ácido (S)-4-(4-*terc*-butoxicarbonil-butil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y HCl en dioxano dieron el compuesto del título con un rendimiento del 99 % en forma de un aceite de color pardo. EM: 349,18 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-[5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentil1-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, éster bencílico del ácido (S)-4-(4-carboxi-butil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de una cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano/MeOH al 100 % diclorometano a 85/15), el compuesto del título con un rendimiento del 61 % en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro. EM: 458,26 (MH^+).

D) (S)-1-[5-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentil1-3-metil-piperazin-2-ona

De manera análoga al intermedio 12E, se hidrogenó éster bencílico del ácido (S)-4-[5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-5-oxo-pentil1-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico sin HCl acuoso para dar el compuesto del título con un rendimiento del 83 % en forma de un aceite de color amarillo. EM: 324,23 (MH^+).

Intermedio 22

Éster metílico del ácido (rac)-4-amino-3-hidroxi-butírico; HCl

Se añadieron cuidadosamente 1,95 ml (27,40 mmol) de cloruro de acetilo 0 ºC a 20 ml de MeOH, seguido de 1,19 g (10,00 mmol) de ácido DL-4-amino-3-hidroxibutírico. Se continuó agitando durante 2 h a 0 ºC, después, la reacción se evaporó y se secó a presión reducida para producir 1:76 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro. EM: 134,08 (MH^+).

Intermedio 23

(S)-1-[(R,S)-2-Hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

A) Éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

Nota: Ambos materiales de partida se evaporaron con tolueno (2 x) antes de su uso!

Una solución de 0,88 g (5,18 mmol) de éster metílico del ácido (rac)-4-amino-3-hidroxi-butírico, HCl (intermedio 22) y 1,38 ml (9,89 mmol) de trietilamina en 23,6 ml de diclorometano a 0 ºC se trató gota a gota (10 min) con una solución de 1,31 ml (10,36 mmol) de clorotrimetilsilano en 11,8 ml de diclorometano. El baño de refrigeración se retiró y después de 1,5 h a TA, el disolvente se evaporó a presión reducida.

El producto en bruto se suspendió en 23,6 ml de diclorometano y se añadieron 0,70 ml (4,94 mmol) de trietilamina, 0,54 ml (9,42 mmol) de AcOH (pH ~5) y 1,18 g (5,41 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. La reacción se enfrió (0 ºC) y se trató gota a gota durante 20 min con éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) en 20 ml de diclorometano. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante una noche a TA. La reacción se vertió en $KHSO_4$ acuoso al 10 %/Et_2O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x), NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de la evaporación, 1,83 g del compuesto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. Este aceite se disolvió en 80 ml de THF, se añadieron 40 ml de AcOH al 25 % y después de 1,5 h, la mezcla se extrajo con $KHSO_4$ acuoso al 10 %/Et_2O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x), NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir después de una cromatografía ultrarrápida (SiO_2, n-heptano/AcOEt 2:1 a 1:4) 1,15 g (61 %) el compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro. EM: 365,17 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-carboxi-2-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

Una solución de 0,91 g (2,50 mmol) de éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-2-hidroxi-3-metoxicarbonilpropil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico en 12,6 ml de tetrahidrofurano/etanol (1:1) se trató a 0 ºC con 5,0 ml (5,00 mmol) de una solución ac. 1 M de hidróxido de litio y se agitó 1,5 h a TA. La reacción se neutralizó con $KHSO_4$ acuoso al 10 % frío y se extrajo con Et_2O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para producir, después de precipitación (diclorometano/n-pentano), 0,66 g (75 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo. EM: 351,15 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-carboxi-2-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de precipitación (diclorometano/n-pentano), el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 460,24 (MH^+).

D) (S)-1-[(R,S)-2-Hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il]-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

De manera análoga al intermedio 12E, se hidrogenó éster bencílico del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico sin HCl acuoso para dar, después de precipitación (diclorometano/Et_2O), el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido amorfo de color blanco. EM: 326,20 (MH^+).

Intermedio 24

Éster metílico del ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-butírico, clorhidrato

De manera análoga al intermedio 22, el ácido (S)-(+)-4-amino-3-hidroxibutírico y cloruro de acetilo en MeOH dieron cuantitativamente el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo claro. EM: 134,08 (MH^+).

Intermedio 25

(S)-1-[(S)-2-Hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

A) Éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 12D, éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) y éster metílico del ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-butírico, clorhidrato (intermedio 24) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 59 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 365,17 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-3-carboxi-2-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 23B, éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y una solución ac. 1 M de hidróxido de litio dieron, después de extracción con EtOAc y precipitación (diclorometano/n-pentano), el compuesto del título con un rendimiento del 81 % en forma de un sólido ceroso de color amarillo claro. EM: 351,15 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-3-carboxi-2-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de precipitación (dichlrometano/n-pentano), el compuesto del título con un rendimiento del 87 % en forma de un sólido de color blanco. EM: 460,24 (MH^+).

D) (S)-1-[(S)-2-Hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

De manera análoga al intermedio 12E, se hidrogenó éster bencílico del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico sin HCl acuoso para dar el compuesto del título con un rendimiento del 64 % en forma de un sólido ceroso de color blanquecino. EM: 326,21 (MH^+).

Intermedio 26

4-Isocianato-1,2-bis-trifluorometil-benceno

De manera análoga al intermedio 14, 3,4-bis(trifluorometil)anilina dio el 79 % del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM: 255 (M^+).

Intermedio 27

Éster metílico del ácido 4-amino-2,2-dimetil-butírico, clorhidrato

De manera análoga al intermedio 22, el ácido 4-amino-2,2-dimetilbutírico y cloruro de acetilo en MeOH dieron el compuesto del título en un 98 %, en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 146,12 (MH^+).

Intermedio 28

(S)-1-[4-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3,3-dimetil-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

A) Éster bencílico del ácido (S)-4-(3-metoxicarbonil-3-metil-butil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 12D, éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) y éster metílico del ácido 4-amino-2,2-dimetil-butírico, clorhidrato (intermedio 27) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 90 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 377,21 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-(3-carboxi-3-metil-butil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 23B, éster bencílico del ácido (S)-4-(3-metoxicarbonil-3-metil-butil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y una solución ac. 1 M de hidróxido de litio dieron el compuesto del título con un rendimiento del 70 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 363,19 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-r4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-in-3,3-dimetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, éster bencílico del ácido (S)-4-(3-carboxi-3-metil-butil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y 1,7 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano/metanol 98:2 a 95:5), el compuesto del título con un rendimiento del 67 % en forma de una espuma de color amarillo. EM: 47228 (MH^+).

D) (S)-1-[4-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3,3-dimetil-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

De manera análoga al intermedio 12E, se hidrogenó éster bencílico del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3,3-dimetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico sin HCl acuoso para dar el compuesto del título con un rendimiento del 99 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 338,24 (MH^+).

Intermedio 29

Éster metílico del ácido (S)-5-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico; clorhidrato

A) 1-Metil éster de 5-*terc*-butil éster del ácido (S)-2-((S)-4-benciloxicarbonil-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-pentanodióico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 12D, éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) y alfa-metiléster gamma-t-butil éster del ácido L-glutámico; clorhidrato dieron el compuesto del título con un rendimiento del 97 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 471,21 (M+Na+).

B) 1-Metil éster del ácido (S)-2-((S)-4-benciloxicarbonil-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-pentanodióico

De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 12G, 1-metil éster de 5-*terc*-butil éster del ácido (S)-2-((S)-4-benciloxicarbonil-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-pentanodióico y HCl en dioxano dieron el compuesto del título con un rendimiento del 97 % en forma de un aceite de color pardo. EM: 393,17 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-4-oxobutil1-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, 1-metil éster del ácido (S)-2-((S)-4-benciloxicarbonil-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-pentanodióico y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano/metanol 98:2 a 9:1) el compuesto del título con un rendimiento del 71 % en forma de un aceite de color pardo claro. EM: 502,26 (MH^+).

D) Éster metílico del ácido (S)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico; clorhidrato

De manera análoga al intermedio 12E, éster bencílico del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico se hidrogenó con 1 equiv. de HCl acuoso para dar, después de precipitación (diclorometano/Et_2O), el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 366,20 (M-H-).

Intermedio 30

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2,2-dimetoxi-etilamino)-butírico

A una solución enfriada (0 ºC) de 2,94 g (15,00 mmol) de *terc*-butiléster del ácido 4-aminobutírico; clorhidrato en 75 ml de MeOH se le añadieron 2,51 ml (18,00 mmol) de dimetoxiacetaldehído (solución al 45 % en TBME), 3,86 ml (15,00 mmol) de trietilamina, 16,75 g (135,00 mmol) de sulfato de magnesio, 3,43 ml (60,00 mmol) de AcOH y 1,29 g (19,50 mmol) de cianoborohidruro sódico (1,99 g. 31,6 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a TA, se añadieron 0,39 ml más (1,50 mmol) de dimetoxiacetaldehído (solución al 45 % en TBME) y después de 1,5 h, la mezcla de reacción se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc/Et_2O (1:1) (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de la evaporación del disolvente, 1,87 g (50 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 248,18 (MH^+).

Intermedio 31

Ácido (R)-2-(3,4-dicloro-fenilamino)-propiónico (62 %ee)

Una mezcla de 6,00 g (22,00 mmol) de 3,4-dicloroyodobenceno, 2,94 g (33,00 mmol) de D-alanina, 0,42 g (2,20 mmol) de yoduro de cobre (I), 0,96 g (4,40 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído fenilhidrazona, 14,00 g (66,00 mmol) trifosfato potásico en 32 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 80 ºC durante 16 h en una atmósfera de argón, entonces, después de la refrigeración, se diluyó con agua y se acidificó a pH 3 mediante la adición de una solución ac. al 25 % de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x), las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (SiO_2; diclorometano/MeOH 95:5 a 4:1) proporcionó 3,11 g (60 %) del compuesto del título (como mezcla 81:19 de los estereoisómeros (R) y (S), columna B2B-175 x 0,25) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 231,9 (M-H-, HCl).

Intermedio 32

Ácido (S)-2-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propiónico (26 %ee)

De manera análoga al intermedio 31, la L-alanina y el 4-bromo-2-clorobenzotrifluoruro dieron el 69 % del compuesto del título (como mezcla 63:37 de los estereoisómeros (S) y (R), columna BGB-175 x 0,25) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 266,02 (M-H-, Cl).

Intermedio 33

Ácido (S)-2-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenilamino)-propiónico (22 %ee)

De manera análoga al intermedio 31, la L-alanina y el 5-bromo-2-cloro(trifluorometoxi)benceno dieron el 38 % del compuesto del título (como mezcla 61:39 de los estereoisómeros (S) y (R), columna BGB-175 x 0,25) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 282,01 (M-H-, Cl).

Intermedio 34

Ácido 4-[(R)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-[1,4]diazepin-1-il]-butírico (22 %ee)

A) Ácido (R)-2-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propiónico

De manera análoga al intermedio 31, la D-alanina y el 4-bromo-2-clorobenzotrifluoruro dieron el 73 % del compuesto del título (como mezcla 61:39 de los estereoisómeros (S) y (R), columna BGB-175 x 0,25) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 266,02 (M-H-, Cl).

B) (R)-2-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propan-1-ol (22 %ee)

Se añadieron gota a gota 20,55 ml (20,55 mmol, 1 M en THF) de una solución de un complejo borano-tetrahidrofurano a 0 ºC, a una solución de 2,20 g (8,20 mmol) de ácido (R)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propiónico (22 %ee) en 33 ml de THF, entonces, después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la solución se agitó durante 2,5 h a TA. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 14 ml de MeOH y 0,7 ml de H_2SO_4, y después de 30 min a TA y 1 h a reflujo, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre hidróxido sódico ac. saturado 1 M con una solución de NaCl y EtOAc (3 x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. Una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 99:1) proporcionó 1,94 g (93 %) del compuesto del título como una mezcla 61:39 de los estereoisómeros (S) y (R) en forma de un aceite de color amarillo. EM: 252,04 (M-H-, CI)

C) Éster *terc*-butílico del ácido 4-f(R)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propilamino]-butírico (22 %ee)

A una solución de 0,36 ml (4,10 mmol) de cloruro de oxalilo en 10 ml de CH_2Cl_2 de-50 a 60 ºC se le añadió una solución de 0,60 ml (8,50 mmol) dimetilsulfóxido en 2,4 ml de CH_2Cl_2 en 10 min. La solución se agitó durante 5 min y se añadió una solución de 0,90 (3,50 mmol) (R)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propan-1-ol (22 %ee) en 10 ml de CH_2Cl_2 en 10 min. La mezcla se agitó durante 15 min y se añadieron 2,47 ml (17,70 mmol) de trietilamina en 20 min. La suspensión se agitó durante 75 min y se calentó lentamente a 0 ºC (oxidación completa seguido de TLC, SiO_2, EtOAc:n-heptano 1:1). Se añadieron 0,73 g (3,70 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-aminobutírico; clorhidrato y 0,41 ml (7,10 mmol) de ácido acético para ajustar el pH a 5 seguido de 0,85 g (3,90 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. Después de 5 min a 0 ºC y 1,5 h a TA, la reacción se vertió en una solución de ac. sat. $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas se lavaron con una solución ac. de NaCl al 10 %. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró al vacío para dar 1,31 g (94 %) del compuesto del título como una mezcla 61:39 de los diastereómeros (R) y (S) en forma de un aceite de color naranja. EM: 395,17 (MH^+, CI).

D) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[[(R)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propil1-(3,3-dimetoxi-propionil)-amino]-butírico (22 %ee)

Una solución de 1,25 g (3,20 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[(R)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propilamino]-butírico (22 %ee) en 25 ml de CH_2Cl_2 se trató con una solución de 1,00 g (3,80 mmol) de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y 0,51 g (3,80 mmol) de ácido 3,3-dimetoxi-propiónico (sintetizado a partir de 3,3-dimetoxi-propionato de metilo por hidrólisis con LiOH) en 5 ml de CH_2Cl_2. La suspensión se enfrió y se trató a 0 ºC con 1,89 ml (7,90 mmol) de tributilamina. La reacción se calentó de manera natural a TA durante una noche. La reacción se extrajo con una solución ac. de $KHSO_4$ al 10 %/éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con una solución ac. de $KHSO_4$ al 10 % (2 x), una solución ac. sat. de $NaHCO_3$, una solución ac. al 10 % de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir 1,68 g (cuantitativo) del compuesto del título como una mezcla 61:39 de los diastereómeros (R) y (S) en forma de un aceite de color pardo claro. EM: 511,22 (MH^+, CI).

E) Ácido 4-[(R)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-[1,4]diazepin-1-il]-butírico (22 %ee)

Una solución enfriada (0 ºC) de 1,00 g (2,00 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[[(R)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propil]-(3,3-dimetoxi-propionil)-amino]-butírico (22 %ee) en 18 ml de CH_2Cl_2 se trató con 2,25 ml (29,40 mmol) de ácido trifluoroacético y después de 2 h a TA con 1,55 ml (9,80 mmol) de trietilsilano. La reacción se agitó a TA durante 16 h, se enfrió (0 ºC) y se neutralizó con 4,09 ml (29,40 mmol) de trietilamina. El residuo se disolvió en éter dietílico y agua fría. La reacción se extrajo con una solución ac. al 10 % de $KHSO_4$/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con una solución ac. al 10 % de $KHSO_4$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. Una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 99:2 a 9:1) proporcionó 0,57 g (74 %) del compuesto del título como una mezcla 61:39 de los diastereómeros (R) y (S) en forma de un aceite de color pardo. EM: 389,09 (M-H-, CI).

Intermedio 35

Ácido 4-[(R)-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-[1,4]diazepin-1-il]-butírico (46 %ee)

A) Ácido (R)-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-propiónico (46 %ee)

De manera análoga al intermedio 31, D-alanina y 1-cloro-4-yodo-2-trifluorometil-benceno dieron el 66 % del compuesto del título (como mezcla 73:27 de los estereoisómeros (S) y (R), columna Reprosil Chiral-NR) en forma de un sólido de color pardo. EM: 266,02 (M-H-, CI).

B) (R)-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-propan-1-ol (46 %ee)

De manera análoga al intermedio 34B, ácido (R)-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-propiónico (46 %ee) y complejo borano-tetrahidrofurano dieron el 87 % del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. EM: 254,06 (MH^+, Cl).

C) Éster metílico del ácido 4-[(R)-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-propilamino]-butírico (46 %ee)

De manera análoga al intermedio 34C, (R)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propan-1-ol (46 %ee) y clorhidrato de 4-aminobutirato de metilo dieron el 94 % del compuesto del título en forma de un aceite de color rojo. EM: 353,12 (MH^+, Cl).

D) Éster metílico del ácido 4-[[(R)-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-propil1-(3,3-dimetoxi-propionil)-amino]-butírico (46 %ee)

De manera análoga al intermedio 34D, éster metílico del ácido 4-[(R)-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-propilamino1-butírico (46 %ee) y ácido 3,3-dimetoxi-propiónico dieron el 87 % del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. EM: 469,17 (MH^+, Cl).

E) Éster metílico del ácido 4-[(R)-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-[1,4]-diazepin-1-il]-butírico (46 %ee)

De manera análoga al intermedio 34E, éster metílico del ácido 4-[[(R)-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-propil1-(3,3-dimetoxi-pro-pionil)-amino]-butírico (46 %ee) y TFA/trietilsilano dieron el 37 % del compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color pardo. EM: 405,12 (MH^+, Cl).

F) Ácido 4-[(R)-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-[1,4]-diazepin-1-il]-butírico (46 %ee)

De manera análoga al procedimiento descrito para el intermedio 5C, éster metílico del ácido 4-[(R)-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-[1,4]diazepin-1-il]-butírico (46 %ee) dio con una solución ac. 1 M de hidróxido de litio en THF/MeOH el compuesto del título con un rendimiento del 96 % en forma de un sólido de color pardo claro. EM: 391,10 (MH^+, Cl).

Intermedio 36

Ácido {4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-ozo-[1,4]diazepan-1-il}-acético

A) Éster etílico del ácido {4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-acético

De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 5B, 1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]-diazepan-5-ona (intermedio 5A) y bromoacetato de etilo dieron, después de la purificación en una columna sobre SiO_2 (n-heptano/EtOAc 1:2 a 100 % EtOAc), el compuesto del título con un rendimiento del en 51 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 399,1 (MH^+, 2Cl).

B) Ácido {4-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-acético

De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 5C, éster etílico del ácido {4-[(E)-3-(3,4-diclorofenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-di-azepan-1-il}-acético y una solución ac. 1 M de hidróxido de litio dieron, después de acidificación con $KHSO_4$ acuoso al 10 %, filtración y lavado con agua, el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido de color blanco. EM: 371,0 (MH^+, 2Cl).

Intermedio 37

(rac)-(2-Metil-pirrolidin-2-il)-metanol

Se disolvieron 1,6 g (6,4 mmol) de éster bencílico del ácido 2-hidroximetil-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico (documento WO2008/81910 A1) en 10 ml de MeOH, se añadieron 0,1 g de paladio al 10 % sobre carbono y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 30 minutos. La reacción se filtró después a través de Hyflo y se concentró, proporcionando el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 3,1 (s, 2 H), 2,83-2,74 (m, 2 H), 1,68-1,60 (m, 4 H), 0,98 (s, 3H).

Intermedio 38

Ácido 3-{(R)-4-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propiónico

A) Éster bencílico del ácido {(R)-2-[*terc*-butoxicarbonil-(3-hidroxi-propil)-amino]-1-metil-etil}-carbámico

A una solución enfriada con hielo de 25 g (0,12 mol) de Z-alaninol en 200 ml de CH_2Cl_2 y 25 ml (0,18 mol) de trietilamina se le añadieron 10 ml (0,13 mol) de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se agitó durante 0,5 h, tiempo después del cual se lavó con una solución de ácido cítrico al 10 %, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, proporcionando 30,5 g de mesilato cristalino. Después esto, se añadió en porciones a 43 ml (0,84 mol) de 3-amino-propan-1-ol precalentado a 70 ºC. Después de una 1 h más de calentamiento a 80 ºC, la reacción se dejó enfriar y se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se concentró parcialmente a aproximadamente 200 ml y se añadieron 26 g (0,12 mol) de Boc_2O y la mezcla se agitó durante 3 h, tiempo después del cual se lavó con ácido cítrico al 10 %, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación en una columna sobre SiO_2 (n-heptano/EtOAc 1:1 a 1:3), proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 63 % en forma de una goma incolora. EM: 367,3 (MH^+).

B) Éster metílico del ácido 3-{{(R)-2-[*terc*-butoxicarbonil-(3-hidroxi-propil)-aminol-1-metil-etil}-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-amino}-proniónico

A 45,6 g (0,12 mol) de éster bencílico del ácido {(R)-2-[*terc*-butoxicarbonil-(3-hidroxi-propil)-aminol-1-metil-etil}-carbámico en 300 ml de MeOH se le añadieron 5 g de Pd al 10 %/C y la mezcla se agitó en 1 atmósfera (globo) de hidrógeno durante 2 h. Después, la mezcla se filtró a través de Hyflo (lavado con MeOH) y se concentró de nuevo a aproximadamente 150 ml de volumen. Se añadieron 11,2 ml (0,12 mol) de acrilato de metilo y la mezcla se agitó durante 16 h, tiempo después del cual la reacción se concentró a sequedad, el residuo se redisolvió en 50 ml de CH_2Cl_2, se enfrió a 0 ºC y se añadió rápidamente mediante una cánula a una solución enfriada (-15 ºC) de 24,3 g (0,12 mol) de cloruro de 3-cloro-cinamoílo y 24 ml (0,17 mol) de trietilamina en 200 ml de CH_2Cl_2. Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 15 minutos más, tiempo después del cual la reacción se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico, $NaHCO_3$ ac. sat. , se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación en una columna sobre SiO_2 (n-heptano/EtOAc 7:3 a 9:1), proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 64 % en forma de una goma incolora. EM: 483,3 (MH^+, Cl).

C) (R)-1-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-4-(3-hidroxi-propil-2-metil-[1,4ldiazepan-5-ona

Se disolvieron 63,1 g (0,13 mol) de éster metílico del ácido 3-{{(R)-2-[*terc*-butoxicarbonil-(3-hidroxi-propil)-aminol-1-metil-etil}-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-amino}-propiónico en 130 ml de 4 N HCl en MeOH. La reacción se agitó durante 4 h, tiempo después del cual se evaporó a sequedad y el residuo se redisolvió en CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat., se secó (Na_2SO_4) y la mezcla se concentró a 300 ml. Después se añadieron 3,6 g (0,03 mol) de 1,5,7-triazabiciclodec-5-eno y la mezcla se agitó durante 16 h, tiempo después del cual el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en 100 ml de MeOH y se añadió NaOH 6 N hasta que el pH fue básico y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó, el residuo se redisolvió en CH_2Cl_2, se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat., se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Esto proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 62 % en forma de una espuma incolora. EM: 351,2 (MH^+, Cl).

D) Ácido 3-{(R)-4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-3-metil-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-propiónico

Intermedio 39

4-[4-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-[1,4]diazepan-5-ona

A) Éster bencílico del ácido 4-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butill-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico

A 1,4 g (5 mmol) de éster bencílico del ácido 6-amino-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico y 2,1 g (7 mmol) de (4-yodobutoxi)-t-butildimetilsilano en 15 ml de DMF enfriado a 0 ºC se le añadieron 0,4 g (8 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 50 %). La reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, tiempo después del cual la reacción se diluyó con *terc*-butilmetil éter y se vertió en NH_4Cl ac. sat. frío. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación en una columna sobre SiO_2 (n-heptano/EtOAc 1:1), proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 97 % en forma de un aceite incoloro. EM: 435,3 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido 4-(4-hidroxi-butil)-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico

A 1,1 g (3,0 mmol) de éster bencílico del ácido 4-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butill-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico en 5 ml de MeOH a 0 ºC se le añadieron 0,03 ml (0,3 mmol) de cloruro de acetilo. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después de 20 minutos agitando, la reacción se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de una goma incolora. EM: 321,2 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido 4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butill-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico

A una solución enfriada con hielo de 0,44 g (1,4 mmol) de éster bencílico del ácido 4-(4-hidroxi-butil)-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico en 5 ml de acetonitrilo:agua (1:1) se le añadieron 0,043 g (0,3 mmol) TEMPO y 0,97 g (3,0 mmol) de (diacetoxiyodo)benceno. La mezcla se agitó dejando que alcanzara

temperatura ambiente y se agitó durante 3 h más, tiempo después del cual se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se disolvió de nuevo en 5 ml de DMF, se añadieron 0,68 g (2 mmol) de HATU y 0,6 ml (4,0 mmol) de trietilamina seguido de la adición de 0,25 g (2,0 mmol) de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol, clorhidrato (intermedio 2). La reacción se agitó durante 16 h, tiempo después del cual la mezcla se vertió en $NaHCO_3$ ac. sat., se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación en una columna sobre SiO_2 (CH_2Cl_2/MeOH 95:5), proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 55 % en forma de una espuma incolora. EM: 444,3 (MH^+).

D) 4-[4-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil-[1,4]-diazepan-5-ona

A 0,44 g (1 mmol) de éster bencílico del ácido 4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico en 10 ml de MeOH se le añadieron 0,05 g de paladio al 10 % sobre carbono. La mezcla se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h, tiempo después del cual la reacción se filtró a través de Hyflo y se concentró, proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 85 % en forma de una espuma incolora. EM: 310,4 (MH^+).

Intermedio 40

Ácido 4-[4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-butírico

A) Éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilamino)-propiónico

Una solución de 9,26 g (42,4 mmol) de 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilamina y 4,39 ml (42,4 mmol) de 2,6-lutidina en 50 ml de tolueno se trató lentamente con 7,30 ml (42,4 mmol) de 3-bromopropionato de *terc*-butilo y se agitó 2 días a temperatura de reflujo. Después, la reacción se repartió entre $KHSO_4$ acuoso al 10 % y EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron y se purificaron por una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano:EtOAc 9:1) para producir 9,59 g (60 %) del compuesto del título en forma de un líquido de color pardo. EM: 339 (M+, Cl).

B) Éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-metoxicarbonilmetil-amino]-propiónico

Una solución ordenada de 8,50 g (22,5 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilamino)-propiónico, 10,71 ml (112,6 mmol) de bromoacetato de metilo y 13,07 ml (112,6 mmol) de 2,6-lutidina se agitó 14 h a 60 ºC, se diluyó con 30 ml de CH_3CN y se calentó a 115 ºC durante 20 h. Después, la reacción se repartió entre una solución acuosa al 10 % de $KHSO_4$ y EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron y se purificaron por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano:EtOAc 95:5 a 85:1) para producir 5,94 g (64 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 412,11 (MH^+, Cl).

C) Éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propiónico

Una solución de 3,00 g (7,3 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-metoxicarbonilmetil-amino]-propiónico en 20 ml de THF se trató con 4,44 ml (8,9 mmol) de $LiBH_4$ (2 M en THF) y 0,59 ml (14,6 mmol) de MeOH (con baño de refrigeración a TA). La reacción se agitó durante 2 h a TA, se enfrió a 0 ºC y se detuvo con 2 ml de acetona. La reacción se diluyó con 4,5 ml de ciclohexano, se añadieron 18 ml de NaOH acuoso 2 N y después de 30 min se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar, después de una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:n-heptano 1:4 a 1:1), 2,21 g (78 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 384,12 (MH^+, Cl).

D) Éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico

A una solución de 0,55 ml (6,3 mmol) de cloruro de oxalilo en 21 ml de CH_2Cl_2 de 50 a 60 ºC se le añadió una solución de 0,93 ml (13,1 mmol) de dimetilsulfóxido en 7 ml de CH_2Cl_2 en 20 min. La solución se agitó durante 5 min, después se añadió una solución de 2,10 g (5,5 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-propiónico en 14 ml de CH_2Cl_2 en 20 min. La mezcla se agitó durante 15 min y se añadieron 3,81 ml (27,4 mmol) de trietilamina en 20 min. La suspensión se agitó durante 3 h y lentamente se calentó a -5 ºC. La reacción se neutralizó con KH_2PO_4 acuoso al 10 % frío (ajustado con KH_2PO_4 sólido a pH 4-5) y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con acuoso saturado $NaHCO_3$ (recién preparado), NaCl acuoso al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 se evaporaron para producir 2,21 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 381 (M+, Cl).

E) Éster metílico del ácido 4-{2-[(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-aminol-etilamino}-butírico

Una solución de 0,50 g (1,3 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-(2-oxoetil)-aminol-propiónico en 6 ml de diclorometano se añadió gota a gota a una

suspensión enfriada (0 ºC, pH aprox. 5) de 0,22 g (1,4 mmol) clorhidrato de 4-aminobutirato de metilo, 0,18 ml (1,3 mmol) trietilamina, 0,15 ml (2,6 mmol) ácido acético y 0,32 g (1,5 mmol) triacetoxiborohidruro sódico en 4 ml de diclorometano y se agitaron 30 min a 0 ºC. La reacción se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de la evaporación del disolvente, 0,61 g (83 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 483,19 (MH^+, Cl).

F) Diclorhidrato de éster metílico del ácido 4-{2-[(2-carboxi-etil)-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-aminol-etilamino}-butírico

Una solución de 0,30 g (0,6 mmol) de éster metílico del ácido 4-{2-[(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amino]-etilamino}-butírico en 2 ml de diclorometano se enfrió (0 ºC), se trató con 3,10 ml (12,4 mmol) de una solución de HCl (4 M en dioxano) y se agitó a TA durante 16 h. La solución se evaporó, se suspendió en acetonitrilo y se evaporó (3 x) para producir 0,33 g (97 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 427,12 (MH^+, Cl).

G) Éster metílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-ill-butírico

Una solución de 0,16 g (0,3 mmol) de diclorhidrato de éster metílico del ácido 4-{2-[(2-carboxi-etil)-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-aminol-etil-amino}-butírico en 2,5 ml de CH_2Cl_2 se trató con 0,04 ml (0,3 mmol) de trietilamina y a 0 ºC con 0,08 g (0,4 mmol) de EDCI. El baño de refrigeración se dejo que alcanzara TA y después de 15 h, la reacción se extrajo con $KHSO_4$ acuoso al 10 %/Et_2O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ al 10 %, NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de la evaporación del disolvente, 0,11 g (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 409,11 (MH^+, Cl).

H) Ácido 4-[4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-ill-butírico

De manera análoga al procedimiento descrito para el intermedio 5C, el éster metílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-ill-butírico dio, con una solución ac. 1 M de hidróxido de litio en THF/MeOH, el compuesto del título con un rendimiento del 99 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 395,10 (MH^+, Cl).

Intermedio 41

Éster metílico del ácido (S)-2-amino-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico; compuesto con HCl

A) Éster metílico del ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 15, el alfa metiléster del ácido BOC-L-glutámico y 1,05 equivalente de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 59 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 371,22 (MH^+).

B) Éster metílico del ácido (S)-2-amino-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico; compuesto con HCl

De manera análoga al procedimiento descrito para el intermedio 12G, el éster metílico del ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico y 10 equivalentes de HCl en dioxano dieron, después de 30 min a 0 ºC, 30 min a TA, la evaporación con acetonitrilo y la precipitación con CH_2Cl_2/Et_2O, el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de polvo de color blanquecino. EM: 271,16 (MH^+).

Intermedio 42

1-Metil éster del ácido (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-pentanodióico

A) Éster etílico del ácido 2-(3,4-bis-trifluorometil-fenilaminol-propiónico

De manera análoga al intermedio 40B, 3,4-bis(trifluorometil)anilina y 2-bromopropionato de etilo con 2,6-lutidina se calentaron durante 20 h a 82 ºC, se diluyeron con acetonitrilo y se trataron con 1 equivalente de 2-bromopropionato de etilo y 2,6-lutidina y se calentaron a reflujo durante 2 días, se trataron de nuevo con 1 equivalente de 2-bromopropionato de etilo y 2,6-lutidina y continuó a reflujo durante 2 días. El tratamiento y la purificación por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 9:1 a 2:1) proporcionaron el 49 % del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 328,08 (M-H-).

B) Ácido 2-(3,4-bis-trifluorometil-fenilamino)-propiónico

De manera análoga al intermedio 5C, éster etílico del ácido 2-(3,4-bis-trifluorometil-fenilamino)-propiónico y una solución ac. 1 M de hidróxido de litio dieron el 97 % del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 300,05 (M-H-).

C) 2-(3,4-Bis-trifluorometil-fenilamino)-propan-1-ol

De manera análoga al intermedio 34B, ácido 2-(3,4-bis-trifluorometil-fenilamino)-propiónico y una solución del complejo borano-tetrahidro-furano dieron el 71 % del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 286,07 (M-H-).

D) 1-Metil éster de 5-*terc*-butil éster del ácido (S)-2-[(R,S)-2-(3,4-bis-trifluorometil-fenilamino)-propilamino]-pentanodióico

De manera análoga al intermedio 34C, 2-(3,4-bis-trifluorometil-fenilamino)-propan-1-ol y clorhidrato de alfa-metiléster de gamma-t-butil éster del ácido L-glutámico dieron cuantitativamente el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 487,20 (MH^+).

E) 1-Metil éster de 5-*terc*-butil éster del ácido (S)-2-[[(R,S)-2-(3,4-bis-trifluorometil-fenilamino)-propil]-(3,3-dimetoxi-propionil)-amino]-pentanodióico

De manera análoga al intermedio 34D, 1-metil éster de 5-*terc*-butil éster del ácido (S)-2-[(R,S)-2-(3,4-bis-trifluorometil-fenilamino)-propilamino]-pentanodióico y ácido 3,3-dimetoxi-propiónico dieron cuantitativamente el compuesto del título en forma de una goma de color naranja. EM: 603,25 (MH^+).

F) 1-Metil éster del ácido (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3.4,7-tetrahidro-[1,4]-diazepin-1-il]-pentanodióico

De manera análoga al intermedio 34E, 1-metil éster de 5-*terc*-butil éster del ácido (S)-2-[[(R,S)-2-(3,4-bis-trifluorometil-fenilamino)-propil]-(3,3-dimetoxi-propionil)-amino]-pentanodióico y TFA/trietilsilano dieron el 46 % del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. EM: 483 (MH^+).

G) 1-Metil éster del ácido (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il)-pentanodióico

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 126, 1-metil éster del ácido (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-[1,4]diazepin-1-il]-pentanodióico dieron, con PtO_2 y en una atmósfera de H_2 en EtOH, el compuesto del título con un rendimiento del 93 % en forma de una espuma de color amarillo. EM: 485,15 (MH^+).

Intermedio 43

Ácido 4-[(S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico

A) Éster *terc*-butílico del ácido 4-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-butírico, 0,1 equiv. de HCl

De manera análoga al intermedio 12E, éster bencílico del ácido (S)-4-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (intermedio 13A) se hidrogenó con Pd/C (10 %) para producir el compuesto del título con un rendimiento del 95 % en forma de un aceite de color naranja. EM: 257,19 (MH^+).

B) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[(S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico

Una mezcla de 0,20 g (0,78 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-((S)-3-Metil-2-oxo-piperazin-1-il)-butírico, 0,1 equiv. de HCl, 0,53 g (1,56 mmol) de 4-yodo-1,2-bis-trifluorometil-benceno (documento WO2007034282), 0,04 g (0,078 mmol) bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) y 0,33 g (1,56 mmol) trifosfato potásico en 2 ml de 1,2-dimetoxietano se desgasificó y se calentó a 120 ºC durante 2 h en irradiación por microondas, se diluyó con diclorometano, se filtró y se evaporó. La purificación en una columna sobre SiO_2 (i-propanol en n-heptano del 2 al 5 %), dio el compuesto del título co un rendimiento del 35 % en forma de un aceite de color pardo claro. EM: 413,13 ($M[-C_4H_8]H^+$).

C) Ácido 4-[(S)-4-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico

De manera análoga al intermedio 12G, éster *terc*-butílico del ácido 4-[(S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico y HCl (4 M en dioxano) dieron el 84 % del compuesto del título en forma de una espuma de color pardo. EM: 411,11 (M-H-).

Intermedio 44

Ácido (S)-4-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-3-hidroxi-butírico (61 %ds)

A) Éster metílico del ácido (S)-4-(2,2-dimetoxilamino)-3-hidroxi-butírico

Una solución de 2,50 g (14,7 mmol) de éster metílico del ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-butírico; HCl (intermedio 24) en 18 ml de metanol se trató con 6,19 g (73,7 mmol) de hidrogenocarbonato sódico, 2,2 ml (14,7 mmol) de dimetoxiacetaldehído (en H_2O 60 %), 0,250 g de Pd/C (10 %) y se agitó en una atmósfera de H_2 durante 4 h. Después de la filtración, la solución se evaporó, se disolvió en tolueno, se evaporó a presión reducida (2 x) para producir 3,781 g (70 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 222,13 (MH^+).

B) Éster metílico del ácido (S)-4-[[(S)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propionil1-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-3-hidroxibutírico (61 %ds)

A una solución de 0,915 g (3,4 mmol) de ácido (S)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propiónico (26 %ee) (intermedio 32) y 0,394 ml (3,6 mmol) de 4-metilmorfolina en 10,0 ml de DMF, se le añadieron, a 0 ºC, 1,86 g (4,9 mmol) de HATU, seguido, después de 30 min, de 1,20 g (3,3 mmol) de éster metílico del ácido (S)-4-(2,2-dimetoxi-etilamino)-3-hidroxi-butírico en 6,5 ml de DMF. La solución se agitó y se calentó durante una noche. La reacción se vertió en $KHSO_4$ acuoso al 10 %/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ acuoso al 10 %, $NaHCO_3$ saturado, NaCl al 10 % y se secó sobre Na_2SO_4 para producir 1,91 g (62 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. EM: 469,14 (MH^+).

C) Éster metílico del ácido (S)-4-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-3-hidroxi-butírico (61 %ds)

Se disolvieron 1,82 g (3,9 mmol) de éster metílico del ácido (S)-4-[[(S)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propionil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-3-hidroxi-butírico a TA en 39,0 ml de diclorometano, se enfriaron (0 ºC) y se trataron con 4,4 ml de ácido trifluoroacético. Después de 30 min a 0 ºC y 2,5 h a TA, se añadieron 3,2 ml (19,3 mmol) de trietilsilano y se agitaron durante una noche a TA. La reacción se neutralizó con 8,1 ml (58 mmol) de trietilamina a 0 ºC y después de 10 min, se vertió en $KHSO_4$ acuoso al 10 %/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ acuoso al 10 %, $NaHCO_3$ saturado, NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de cromatografía ultrarrápida (SiO_2. EtOAc/Heptano de 1:1 a 4:1), 0,114 g (7 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 409,2 (MH^+).

D) Ácido (S)-4-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-3-hidroxi-butírico (61 %ds)

De manera análoga al intermedio 3B, se hidrolizó éster metílico del ácido (S)-4-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-3-hidroxi-butírico con hidróxido de litio acuoso 1 M (1 h) para dar, después de extracción (EtOAc) y precipitación (diclorometano/n-pentano), el compuesto del título con un rendimiento del 82 % en forma de una espuma de color amarillo. EM: 393,08 (MH^+).

Intermedio 45

Ácido (S)-4-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-metoxi-pentanoico (61 %ds)

A) Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-benciloxicarbonilamino-5-hidroxi-pentanoico

De manera análoga a G. Kokotos (Synthesis 1990. 299), una solución de 5,00 g (14,8 mmol) de Z-Glu(OtBu)-OH en 74,0 ml de THF se trató a -10 ºC con 1,63 ml (14,8 mmol) de 4-metilmorfolina, 1,41 ml (14,8 mmol) de cloroformiato de etilo. Después de 10 min, se añadieron en una porción 1,682 g (44,5 mmol) de borohidruro sódico. Después se añadió gota a gota metanol (148 ml) durante un periodo de 25 min a 0 ºC. La solución se agitó 20 min y después se neutralizó con una solución al 10 % de $KHSO_4$. Los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida y el residuo obtenido se vertió en $KHSO_4$ al 10 %, extraído con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ acuoso al 10 %, NaCl al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para producir 5,16 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 324,18 (MH^+).

B) Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-benciloxicarbonilamino-5-metoxi-pentanoico

Una solución de 4,82 ml (77,3 mmol) de yodometano y 2,50 g (7,7 mmol) éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-benciloxicarbonilamino-5-hidroxi-pentanoico en 25 ml de acetonitrilo se enfrió (0 ºC) y se trató con 2,72 g (11,8 mmol) de óxido de plata (I). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días. La reacción se filtró y se evaporó para producir, después de cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano/éter 2,5 %), 1,70 g (65 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 360,18 (M+Na).

C) Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-amino-5-metoxi-pentanoico; HCl

De manera análoga al ejemplo 14H, el éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-benciloxicarbonilamino-5-metoxi-pentanoico se hidrogenó con Pd/C (10 %) en metanol con 1 equiv. de HCl acuoso durante 2 h para dar después de precipitación (diclorometano/n-pentano) el compuesto del título con un rendimiento del 90 % en forma de un sólido ceroso de color blanquecino. EM: 204,16 (MH^+).

D) Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-(2,2-dimetoxi-etilamino)-5-metoxi-pentanoico

De manera análoga al intermedio 44A, éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-amino-5-metoxi-pentanoico; HCl y 1 equiv. de dimetoxiacetaldehído (en H_2O al 60 %) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 69 % en forma de un aceite de color amarillo EM: 292,21 (MH^+).

E) Éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-[[(S)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propionil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-5-metoxi-pentanoico (61 %ds)

De manera análoga al intermedio 44B, éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-(2,2-dimetoxi-etilamino)-5-metoxi-pentanoico y ácido (S)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propiónico (26 %ee) (intermedio 32) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 79 % en forma de un aceite de color naranja. EM: 539,21 (MH^+. 1Cl).

F) Ácido (S)-4-[(S)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-metoxi-pentanoico (61 %ds)

De manera análoga al intermedio 44C, éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-[[(S)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propionil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-5-metoxi-pentanoico se cicló con ácido trifluoroacético/trietilsilano para dar el compuesto del título con un rendimiento del 36 % en forma de un aceite de color pardo. EM: 421,2 (MH^+, 1 Cl).

Intermedio 46

(S)-1-[(R,S)-3-Hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

A) Éster metílico del ácido (rac)-4-amino-2-hidroxi-butírico; HCl

Se añadieron cuidadosamente 7,79 ml (109,6 mmol) de cloruro de acetilo a 0 ºC, a 70 ml de MeOH, seguido de 8,60 g (40,0 mmol) de ácido (rac)-4-amino-2-hidroxibutírico. La agitación se continuó durante 2 h a 0 ºC, después la reacción se evaporó y se secó a presión reducida para producir 6,98 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM: 134,08 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-hidroxi-3-metoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

Una solución de 0,840 g (5,0 mmol) de éster metílico del ácido (rac)-4-amino-2-hidroxi-butírico; HCl, 0,690 ml (5,0 mmol) de trietilamina, 0,514 ml (9,0 mmol) de ácido acético, 1,13 g (5,2 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico (pH~5) en 17,5 ml de diclorometano a TA se trató gota a gota (10 min) con una solución de 1,26 g (4,5 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) en 35,0 ml de diclorometano. La reacción se agitó durante una noche a TA. La reacción se vertió en $KHSO_4$ acuoso 10 %/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ acuoso al 10 %, $NaHCO_3$ saturado, NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de cromatografía ultrarrápida (SiO_2, n-heptano/AcOEt 1:1 a 0:10), 0,428 g (26 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. EM: 365,17 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-carboxi-3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

Una solución de 0,556 g (1,5 mmol) de éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-hidroxi-3-metoxicarbonilpropil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico en 8,0 ml de tetrahidrofurano/etanol (1:1) se trató a 0 ºC con 3,5 ml (3,1 mmol) de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio y se agitó 5 h a TA. La reacción se neutralizó con $KHSO_4$ acuoso al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ acuoso al 10 %, NaCl al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para producir 0,585 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite de color gris claro. EM: 351,15 (MH^+).

D) Éster bencílico del ácido (S)-4-[(R,S)-3-hidroxi-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

Se disolvieron 0,557 g (1,6 mmol) de éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-carboxi-3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico a TA en 16 ml de DMF, seguido de la adición de 0,222 g (1,7 mmol) de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol, clorhidrato (intermedio 2), 0,443 ml (3,2 mmol) de tietilamina y después de 10 min a 0 ºC, con 0,665 g (1,7 mmol) de HATU. La solución se agitó durante una noche y se calentó a TA. La reacción se neutralizó con $KHSO_4$ acuoso al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ acuoso al 10 %, NaCl al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para producir

después de precipitación (diclorometano/n-pentano) 0,564 g (77 %) del compuesto del título en forma de un sólido color blanquecino. EM: 460,24 (MH^+).

E) (S)-1-[(R,S)-3-Hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

Una solución de 0,546 g (1,2 mmol) de éster bencílico del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico en 18 ml de metanol se trató con 0,055 g de Pd/C (10 %) y se agitó en una atmósfera de H_2 durante 1 noche. Después de la filtración, la solución se evaporó, se disolvió en diclorometano, se evaporó a presión reducida (3 x) y se precipitó con éter para producir 0,363 g (94 %) del compuesto del título en forma de polvo de color blanquecino. EM: 326,21 (MH^+).

Intermedio 47

(S)-1-[(S)-3-Hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona; HCl

A) Éster metílico del ácido (S)-4-amino-2-hidroxi-butírico; HCl

De manera análoga al intermedio 46A, ácido (S)-(+)-4-amino-2-hidroxibutírico y cloruro de acetilo en MeOH dieron cuantitativamente el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanco. EM: 134,1 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 46B, éster metílico del ácido (S)-4-amino-2-hidroxi-butírico, clorhidrato y éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 15 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 365,17 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-3-carboxi-3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 46C, éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-3-hidroxi-3-metoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio dieron, después de extracción con EtOAc, el compuesto del título con un rendimiento del 98 % en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. EM: 351,15 (MH^+).

D) Éster bencílico del ácido (S)-4-[(S)-3-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 46D, éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-3-carboxi-3-hidroxi-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de precipitación (diclorometano/n-pentano), el compuesto del título con un rendimiento del 75 % en forma de un sólido de color blanco. EM: 460,24 (MH^+).

E) (S)-1-[(S)-3-Hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona; HCl

De manera análoga al intermedio 46E, se hidrogenó éster bencílico del ácido (S)-4-[(S)-3-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico con Pd/C (10 %) en metanol con 1 equiv. de HCl acuoso durante 1 h para dar, después de precipitación (diclorometano/éter), el compuesto del título con un rendimiento del 99 % en forma de un sólido de color blanco. EM: 370,20 (MH^+).

Intermedio 48

(S)-1-[(R,S)-3-Fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona; HCl

A) Éster metílico del ácido rac-4-amino-2-fluoro-butírico; HCl

De manera análoga al intermedio 46A, ácido rac-4-amino-2-fluoro-butírico y cloruro de acetilo en MeOH dieron (después de 22 h) un rendimiento del 90 % del compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanquecino. EM: 136,08 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-fluoro-3-metoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 46B, éster metílico del ácido rac-4-amino-2-fluoro-butírico; HCl y éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 25 % en forma de un aceite incoloro. EM: 367,17 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-carboxi-3-fluoro-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 46C, éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-fluoro-3-metoxicarbonil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio dieron, después de 30 min y extracción con EtOAc, el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de una espuma de color blanco. EM: 353,15 (MH^+).

D) Éster bencílico del ácido (S)-4-[(R,S)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 46D, éster bencílico del ácido (S)-4-((R,S)-3-carboxi-3-fluoro-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de precipitación (diclorometano/n-pentano y diclorometano/éter), el compuesto del título con un rendimiento del 84 % en forma de polvo de color blanco. EM: 462,24 (MH^+).

E) (S)-1-[(R,S)-3-Fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona; HCl

De manera análoga al intermedio 46E, se hidrogenó éster bencílico del ácido (S)-4-[(R,S)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico con Pd/C (10 %) en metanol con 1 equiv. de HCl acuoso HCl durante 1 h para dar, después de la evaporación con acetonitrilo (3 x), el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de polvo de color blanco. EM: 328,20 (MH^+).

Intermedio 49

(S)-1-[(S)-4-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoximetil-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona; HCl

A) Éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-3-*terc*-butoxicarbonil-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 46B, éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) y éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-amino-5-metoxi-pentanoico; HCl (intermedio 45C) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 39 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 435,25 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-3-carboxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

Una solución de 0,620 g (1,4 mmol) de éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-3-*terc*-butoxicarbonil-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico en 4,2 ml de diclorometano se trató a 0 ºC con 7,13 ml (28,5 mmol. 20 equiv.) de HCl acuoso 4 N en dioxano. La solución se agitó durante una noche y se calentó a TA. La solución se evaporó, se suspendió en tolueno, se evaporó (3 x), se suspendió en acetonitrilo y se evaporó (3 x) para dar 0,551 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 379,19 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoxmetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al intermedio 46D, éster bencílico del ácido (S)-4-((S)-3-carboxi-1-metoximetil-propil)-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de precipitación (diclorometano/n-pentano), el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 488,28 (MH^+).

D) (S)-1-[(S)-4-(S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoximetil-4-oxobutil1-3-metil-piperazin-2-ona; HCl

De manera análoga al intermedio 46E, el éster bencílico del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico se hidrogenó con Pd/C (10 %) en metanol con 1 equiv. de HCl acuoso durante 1 h para dar, después de precipitación (diclorometano/éter), el compuesto del título con un rendimiento del 93 % en forma de un sólido de color blanco. EM: 354,24 (MH^+).

Intermedio 50

Éster metílico del ácido (R)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico; HCl.

A) 1-Metil éster de 5-*terc*-butil éster del ácido (R)-2-((S)-4-benciloxicarbonil-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-pentanodióico

De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 12D, éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) y alfa-metiléster de gamma-t-butil éster del ácido D-glutámico; clorhidrato dieron el compuesto del título con un rendimiento del 97 % en forma de un aceite de color amarillo. EM: 449,22 (MH^+).

B) 1-Metil éster del ácido (R)-2-((S)-4-benciloxicarbonil-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-pentanodióico

De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 12G, 1-metil éster de 5-*terc*-butil éster del ácido (R)-2-((S)-4-benciloxicarbonil-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-pentanodióico y HCl en dioxano dieron el compuesto del título con un rendimiento del 96 % en forma de un aceite viscoso de color pardo. EM: 393,16 (MH^+).

C) Éster bencílico del ácido (S)-4-[(R)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-4-oxobutil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 15, 1-metil éster del ácido (R)-2-((S)-4-benciloxicarbonil-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-pentanodióico y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de la purificación con cromatografía ultrarrápida (SiO_2, EtOAc) y precipitación a partir de diclorometano/n-pentano, el compuesto del título con un rendimiento del 61 % en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. EM: 502,25 (MH^+).

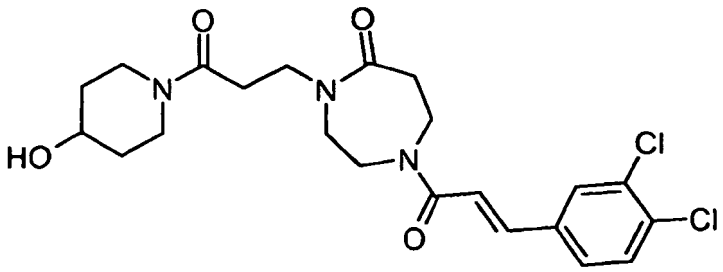
D) Éster metílico del ácido (R)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico; HCl

De manera análoga al intermedio 12E, se hidrogenó éster bencílico del ácido (S)-4-[(R)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoxicarbonil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico con 1 equiv. de HCl acuoso para dar, después de precipitación (diclorometano/Et_2O), el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. EM: 368,21 (MH^+).

Todos los ejemplos que no entran dentro del alcance de la reivindicación 1 son ejemplos de referencia; los otros representan realizaciones de la invención.

Ejemplo 1

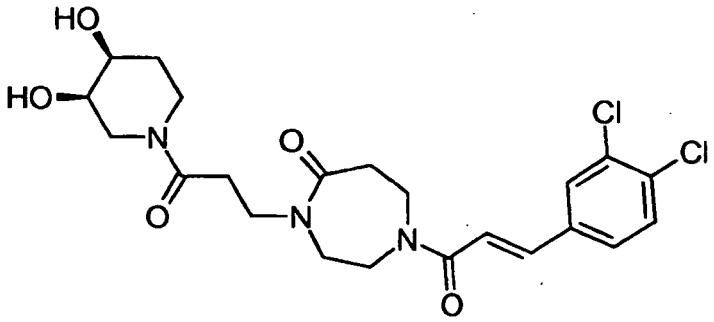
1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona



Una solución de 0,100 g (0,26 mmol) de ácido 3-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propionico (intermedio 5) y 0,032 g (0,31 mmol) de 4-hidroxipiperidina en 5 ml de diclorometano se trató a 0 ºC con 0,060 g (0,31 mmol) de EDCI. El baño de refrigeración se dejó que alcanzara TA y después de 4 h, la reacción se extrajo con $KHSO_4$ acuoso al 10 %/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de la evaporación del disolvente, 0,108 g (89 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM: 468,3 (MH^+, 1Cl).

Ejemplo 2

1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-((3RS,4SR)-3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona



A) (rac)-cis-3,4-Bis-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]diazepan-5-ona

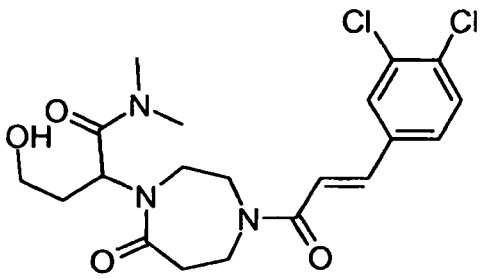
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, ácido 3-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il}-propiónico (intermedio 5) y (cis)-(rac)-3,4-bis-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidina (intermedio 9) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 95 % en forma de un sólido de color blanco. EM: 712,5 (MH^+, 2Cl).

B) rac)-cis-1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-((3R.4S)-3,4-dihyrdroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil1-[1,4]-di-azepan-5-ona

De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 6B, el tratamiento de (rac)-cis-3,4-bis-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]diazepan-5-ona con HCl en dioxano dio el compuesto del título con un rendimiento del 82 % en forma de una espuma de color blanquecino. EM: 484,2 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 3

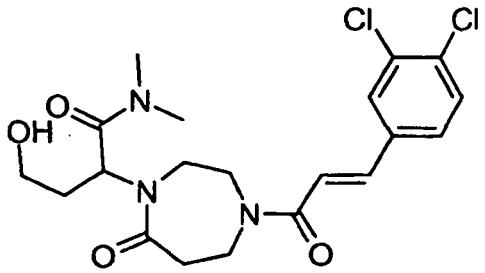
(rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-hidroxi-N,N-dimetil-butiramida



Una solución de 0,081 g (0,19 mmol) de éster metílico del ácido (rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-hidroxi-butírico (con el 50 % de la lactona, 1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-4-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-[1,4]diazepan-5-ona) (intermedio 6) se suspendió en 1 ml de THF, se trató con 0,34 ml (1,89 mmol, 33 % en EtOH) de dimetilamina y se calentó a 50 ºC durante 16 h. La evaporación del disolvente y el secado dieron 0,08 g (96 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM: 442,3 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 4

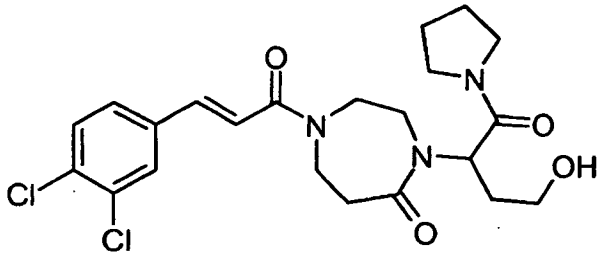
(rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-hidroxi-N,N-dimetil-butiramida



De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 3, el tratamiento de éster metílico del ácido (rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-hidroxi-butírico (con el 50 % de la lactona, 1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-4-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-[1,4]diazepan-5-ona) (intermedio 6) en EtOH con piperidina durante 1,5 días a 60 ºC y 2 días a TA, dio el 43 % del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM: 482,2 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 5

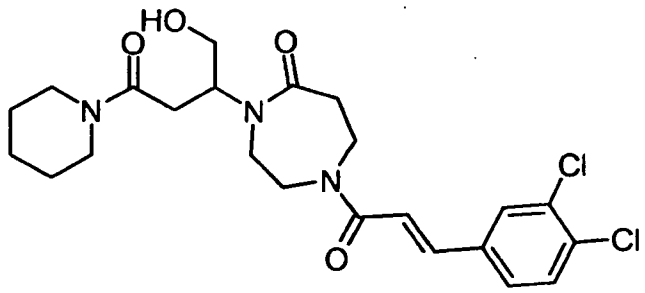
rac-(1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-hidroxi-1-(pirrolidina-1-carbonil)-propil]-[1,4]diazepan-5-ona)



De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 3, el tratamiento de éster metílico del ácido (rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-hidroxi-butírico (con el 50 % de la lactona, 1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-4-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-[1,4]diazepan-5-ona) (intermedio 6) en EtOH con pirrolidina durante una noche a TA, dio el 88 % del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 468,1 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 6

rac-(1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil}-acriloil]-4-(1-hidroximetil-3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona)



A) Éster metílico del ácido rac-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-4-oxo-4-piperidin-1-il-butírico

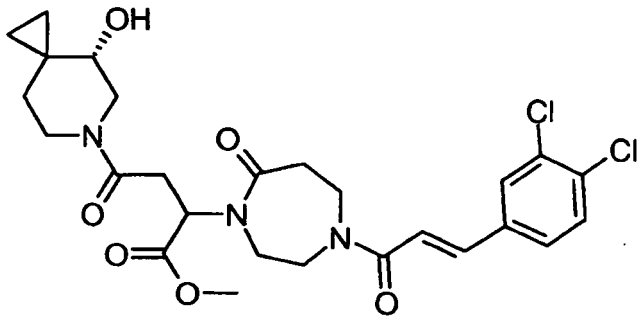
Una solución de 0,286 g (0,65 mmol) de 1-metil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-succínico (intermedio 7) en 15 ml de diclorometano se trató con 0,070 ml (0,71 mmol) de piperidina y a 0 ºC con 0,148 g (0,77 mmol) de EDCI y 0,009 g (0,06 mmol) de HOBT. Durante una noche, la suspensión se calentó de manera natural a TA, se vertió en una solución acuosa al 10 % de $KHSO_4$ y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 0,332 g (cuant.) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 510,1 (MH^+. 2Cl).

B) rac-(1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-(1-hidroximetil-3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]-diazepan-5-ona)

Una solución enfriada (0 ºC) de 0,150 g (0,29 mmol) de éster metílico del ácido 2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-di-azepan-1-il}-4-oxo-4-piperidin-1-il-butírico en 3,7 ml de EtOH se trató con 0,013 g (0,59 mmol) de $LiBH_4$ (en 3 porciones durante 48 h hasta el final de la reacción). La mezcla se agitó a TA durante 48 h, se enfrió a 0 ºC y se añadió lentamente una solución acuosa al 10 % de $KHSO_4$. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 0,136 g (96 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 482,2 (MH^+. 2Cl).

Ejemplo 7

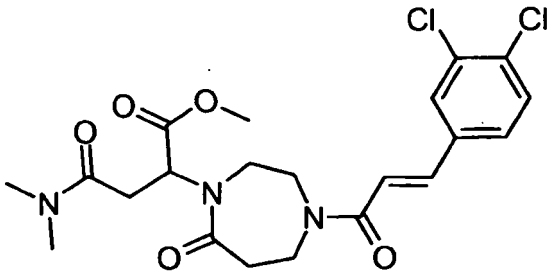
Éster metílico del ácido (R,S)-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-l-il}-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butírico



De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A, 1-metil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-di-azepan-1-il}-succínico (intermedio 7) con 1,5 equiv. de Et_3N (añadido antes de la refrigeración) y 1,05 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de la purificación en una columna sobre SiO_2 (gradiente diclorometano/Isopropanol 97,5:2,5-9:1), el compuesto del título con un rendimiento del 33 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 552,0 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 8

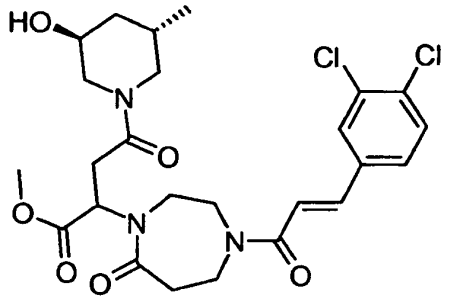
rac-(éster metílico del ácido 2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-N,N-dimetil-succinámico)



De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 6A, 1-metil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il}-succínico (intermedio 7) con 4 equiv. de Et_3N (añadido antes de la refrigeración) y clorhidrato de dimetilamina dieron, después de la purificación en una columna sobre SiO_2 (diclorometano/MeOH 98:2), el compuesto del título con un rendimiento del 57 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 470,0 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 9

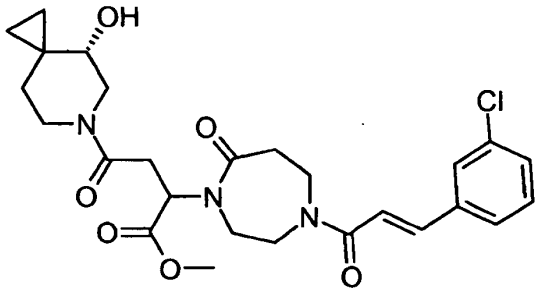
Éster metílico del ácido (R,S)-2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-((3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-4-oxo-butírico



De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A, 1-metil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-l-il}-succínico (intermedio 7), 1,5 equiv. de Et_3N (añadido antes de la refrigeración) y 1 equiv. de (3S,5S)-5-metil-piperidin-3-ol; clorhidrato (intermedio 4) dieron, después de la purificación en una columna sobre SiO_2 (gradiente diclorometano/Isopropanol 97:3-9:1), el compuesto del título con un rendimiento del 54 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 540,0 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 10

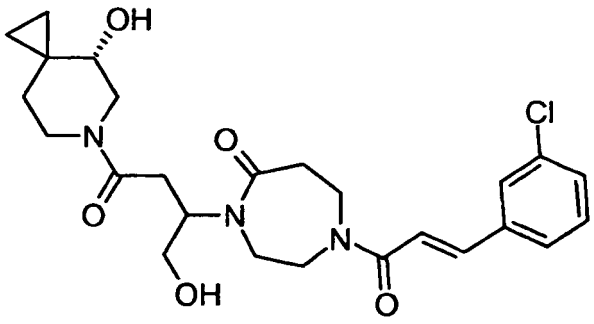
Éster metílico del ácido (R,S)-2-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butírico



De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 6A, 1-metil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il}-succínico (intermedio 8) con 1,1 equiv. de Et_3N (añadido antes de la refrigeración) y 1,05 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de la purificación en una columna sobre SiO_2 (diclorometano/MeOH 98:2-95:5), el compuesto del título con un rendimiento del 76 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 518,3 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 11

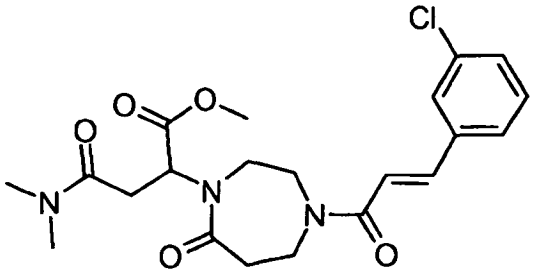
1-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-4-[(R,S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[25]oct-6-il)-1-hidroximetil-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 6B, éster metílico del ácido (R,S)-2-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butírico (ejemplo 10) y 2 equiv. de $LiBH_4$ dieron, después de solo 1 noche de agitación y purificación en una columna sobre SiO_2 (diclorometano/MeOH 98:2-95:5), el compuesto del título con un rendimiento del 88 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 490,1 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 12

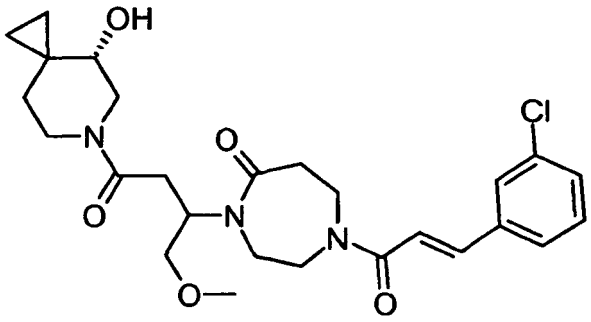
rac-(éster metílico del ácido 2-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-N,N-dimetil-succinámico)



De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 6A, 1-metil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il}-succínico (intermedio 8), 1,2 equiv. de Et_3N (añadido antes de la refrigeración) y clorhidrato de dimetilamina dieron, después de la purificación en una columna sobre SiO_2 (diclorometano/MeOH 99:1-95:5), el compuesto del título con un rendimiento del 73 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 436,3 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 13

1-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]4-[(R,S)-3-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoximetil-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona



A) Éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-4-bidroxi-butírico

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6B, 1-metil éster de 4-*terc*-butil éster del ácido 2-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il}-succínico (intermedio 8C) y 2 equiv. de $LiBH_4$ dieron, después de solo 1 noche de agitación y purificación en una columna sobre SiO_2 (diclorometano/MeOH 98:2-95:5), el compuesto del título con un rendimiento del 84 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 436,9 (MH^+, 1Cl).

B) Éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-4-metoxi-butírico

A una solución de 0,200 g (0,46 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-hidroxi-butírico en 0,73 ml de DMF se le añadieron gota a gota 0,142 ml (2,29 mmol) de yodometano. La solución se trató a 0 ºC con 0,024 g (0,55 mmol) de NaH (55 % en aceite). La reacción se agitó durante 3 h a 0 ºC, se neutralizó con $KHSO_4$ acuoso frío al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4), se evaporaron y se purificaron en una columna sobre SiO_2 (diclorometano/isopropanol 99:1-98:2) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 61 % en forma de una goma incolora. EM: 451,2 (MH^+, 1 Cl).

C) Ácido 3-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil)-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-4-metoxi-butírico

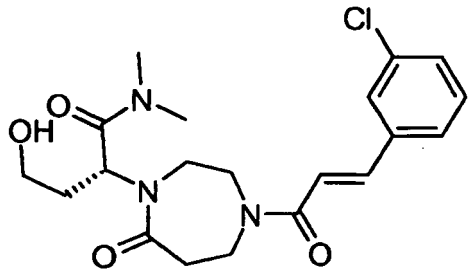
De manera análoga al procedimiento descrito en el intermedio 7C, éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il}-4-metoxi-butírico dio el compuesto del título en rendimiento cuant. en forma de una goma de color amarillo. EM: 393,0 (M-H, 1Cl).

D) 1-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-4-[(R,S)-3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoximetil-3-oxo-propil]-[1,4]-diazepan-5-ona

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A, 3-{4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il}-4-metoxi-butírico con 1,1 equiv. de Et_3N (añadido antes de la refrigeración) y 1,05 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de la purificación en una columna sobre SiO_2 (diclorometano/Isopropanol 98:2-9:1), el compuesto del título con un rendimiento del 66 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 504,2 (MH^+, 1Cl)).

Ejemplo 14

(R)-2-{4-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-4-hidroxi-N,N-dimetil-butiramida



A) Éster *terc*-butílico del ácido 3-[Benciloxicarbonil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propiónico

Se enfriaron 6,11 g (100 mmol) de etanolamina (0 ºC), se trataron con 14,52 ml (100 mmol) de *terc*-butil-acrilato y se agitaron 15 min a esta temperatura. Durante el calentamiento a temperatura ambiente, la reacción se inició y se mantuvo con refrigeración a 25-30 ºC y después se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El aceite se disolvió en 500 ml de tetrahidrofurano y 500 ml de agua, se añadieron 27,42 (110 mmol) de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida a 0 ºC seguido de 27,88 ml (200 mmol) de trietilamina. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se repartió entre una solución ac. al 10 % de hidrogenosulfato potásico y éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con una solución ac. al 10 % de hidrogenosulfato potásico, una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, una solución ac. al 10 % de cloruro sódico, se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron y se purificaron por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 4:1 a 1:1) para producir 27,53 g (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 324,2 (MH^+).

B) Éster *terc*-butílico del ácido 3-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico

A una solución de 4,53 ml (35,65 mmol) de cloruro de oxalilo en 76 ml de diclorometano de 50 a 60 ºC se le añadió una solución de 5,81 ml (74,40 mmol) dimetilsulfóxido en 16 ml de diclorometano en 20 min. La solución se agitó durante 5 min y se añadió una solución de 10,03 g (31,0 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[benciloxicarbonil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propiónico en 67 ml de diclorometano en 20 min. La mezcla se agitó durante 15 min y se añadieron 21,6 ml (155 mmol) de trietilamina en 25 min. La suspensión se agitó durante 2 h y se calentó lentamente 0 ºC. La reacción se neutralizó con una solución ac. fría al 10 % de dihidrogenofosfato potásico (ajustada con dihidrogenofosfato potásico sólido a pH 4-5) y se extrajo con éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con una solución ac. al 10 % de dihidrogenofosfato potásico, una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, una solución ac. al 10 % de cloruro sódico, se secaron sobre Na_2SO_4 se evaporaron para producir 9,94 g (99,8 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM: 322,1 (MH^+).

C) Éster metílico del ácido (S)-4-benciloxi-2-{2-[benciloxicarbonil-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-amino]-etilamino}-butírico

Se disolvieron 3,71 g (11,55 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico y 3,00 g (11,55 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-benciloxi-butírico, clorhidrato (intermedio 7) en 1,2-dicloroetano/etanol 1:1 80 ml) y se trataron con 1,93 ml (13,86 mmol) de trietilamina, 3,03 ml de ácido acético y 3,03 ml (24,25 mmol, 8 M en piridina) de un complejo piridina-borano (refrigeración con un baño de agua a temperatura ambiente). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1¼ h, después se repartió entre una solución ac. de hidrogenocarbonato sódico y éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con una solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico, una solución ac. al 10 % de cloruro sódico, se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron y se purificaron por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/n-heptano 1:1 a diclorometano, después diclorometano/acetato de etilo 4:1 a acetato de etilo) para producir 4,81 g (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EM: 529,2 (MH^+).

D) Éster metílico del ácido (S)-4-benciloxi-2-{2-[benciloxicarbonil-(2-carboxi-etil)-amino]-etilamino}-butírico; clorhidrato.

Una solución de 4,58 g (8,66 mmol) de éster metílico del ácido (S)-4-benciloxi-2-{2-[benciloxicarbonil-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-amino]-etilamino}-butírico en 17 ml de dioxano se enfrió (10 ºC), se trató con 21,7 ml (86,7 mmol) de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano, 10 gotas de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se evaporó, se suspendió en acetonitrilo y se evaporó (2 x), se disolvió en diclorometano, se trató con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para producir 4,42 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM: 471,2 (M-H-).

E) Éster bencílico del ácido 4-((S)-3-benciloxi-1-metoxicarbonil-propil)-5-oxo-M.41diazepano-1-carboxílico

Una solución de 4,40 g (8,64 mmol) de éster metílico del ácido (S)-4-benciloxi-2-{2-[benciloxicarbonil-(2-carboxi-etil)-amino]-etil-amino}-butírico, clorhidrato, en 85 ml de diclorometano se trató con 1,20 (8,64 mmol) de trietil-amina y a 0 ºC con 1,99 g (10,37 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Se dejó que el baño de refrigeración alcanzara temperatura ambiente y después de 15 h, la reacción se extrajo con una solución ac. al 10 % de hidrogenosulfato potásico/éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con una solución ac. al 10 % de hidrogenosulfato potásico, una solución al 10 % de cloruro sódico y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de la evaporación del disolvente, 3,74 g (95 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 455,2 (MH^+).

F) Litio; (R)-4-benciloxi-2-(4-benciloxicarbonil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato

Una solución de 2,01 g (4,40 mmol) de éster bencílico del ácido 4-((S)-3-benciloxi-1-metoxicarbonil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico en 12 ml de tetrahidrofurano/metanol (1:1) se trató a 0 ºC con 4,43 ml (4,40 mmol) de una solución ac. 1 M de hidróxido de litio, y se mantuvo durante 3 h a esta temperatura. La reacción se evaporó, se disolvió en acetonitrilo y se evaporó de nuevo (3 x) para dar 1,94 g (98 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM: 439,2 (M-H-).

G) Éster bencílico del ácido 4-((R)-3-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-propil)-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico

Se suspendieron 1,90 g (4,30 mmol) (R)-4-benciloxi-2-(4-benciloxicarbonil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butirato de litio a temperatura ambiente en 25 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de adición de 0,38 g (4,70 mmol) clorhidrato de dimetil-amina, 2,37 ml (17,00 mmol) de trietilamina y a 0 ºC con 1,84 g (4,70 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. La solución se agitó durante una noche y se calentó a temperatura ambiente. La reacción se vertió en una solución ac. al 10 % de hidrogenosulfato potásico, seguido de la extracción con Et_2O (3 veces). Las fases orgánicas se lavaron con una solución de ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico y con una solución ac. al 10 % de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró al vacío para dar 2,00 g (cuant.) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. EM: 468,3 (MH^+).

H) Clorhidrato de (R)-4-hidroxi-N,N-dimetil-2-(7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il)-butiramida

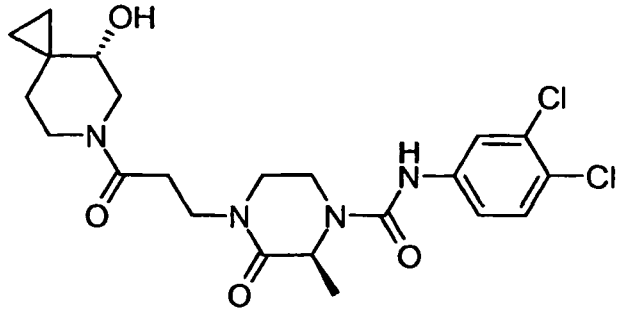
Una solución de 1,85 g (4,00 mmol) de éster bencílico del ácido 4-((R)-3-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-propil)-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico en 57 ml de metanol se trató con una solución de 3,96 ml de una solución ac. 1 M de ácido clorhídrico y 0,20 g de Pd/C (10 %) y se agitó en una atmósfera de H_2 durante 16 h. Después de la filtración, la solución se evaporó, se disolvió en metanol y se evaporó (3 x), seguido con diclorometano y se evaporó (3 x) a presión reducida para producir 1,10 g (99 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 244,1 (MH^+).

I) (R)-2-{4-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloi]-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il}-4-hidroxi-N,N-dimetil-butiramida

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1, clorhidrato de (R)-4-hidroxi-N,N-dimetil-2-(7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-butiramida y ácido y (E)-3-clorocinámico con 1,1 equiv. de trietilamina dieron el compuesto del título con un rendimiento del 72 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 408,1 (MH^+, 1Cl).

Ejemplo 15

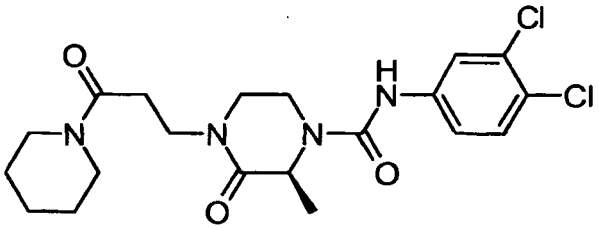
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



Una solución de 0,070 g (0,20 mmol) de ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) en 1,5 ml de DMF se trató con 0,045 ml (0,28 mmol) de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2), 0,054 ml (0,40 mmol) de trietilamina y a 0 ºC con 0,081 g (0,22 mmol) de HATU. Durante una noche, la suspensión se calentó de manera natural a TA, se vertió en una solución acuosa al 10 % de $KHSO_4$ y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar después de la purificación con cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano/metanol 99:1 a 96:4) 0,069 g (70 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 483,2 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 16

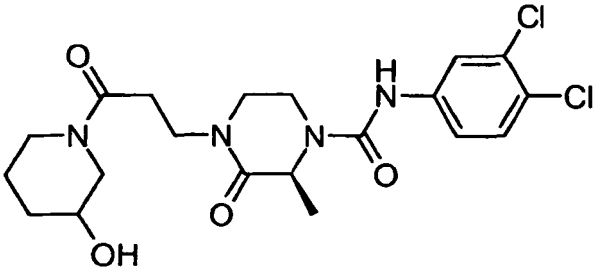
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) y piperidina dieron el compuesto del título con un rendimiento del 73 % en forma de un sólido de color blanco. EM: 441,1 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 17

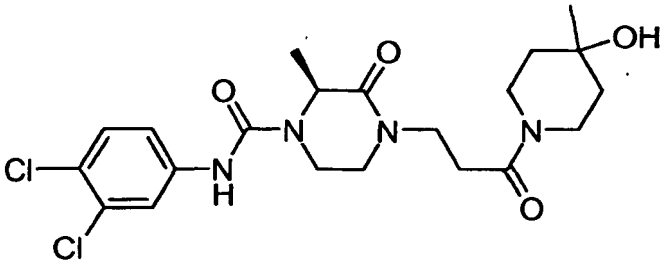
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((R,S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) y rac-3-hidroxipiperidina dieron el compuesto del título con un rendimiento del 56 % en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 457,1 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 18

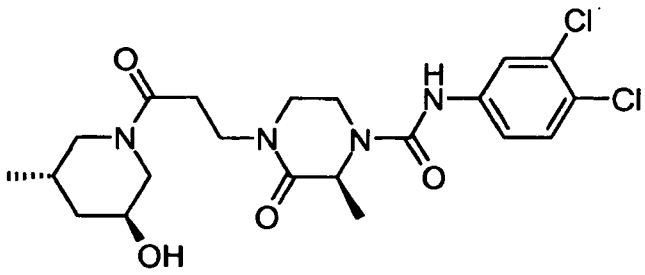
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) y 4-metil-piperidin-4-ol dieron el compuesto del título con un rendimiento del 51 % en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 471,2 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 19

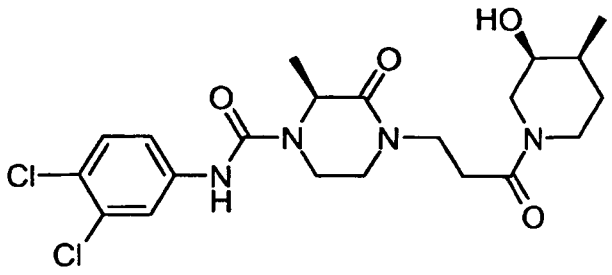
(3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)4-[3-((3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) y 1,1 equiv. (3S,5S)-5-metil-piperidin-3-ol; clorhidrato (intermedio 4) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 84 % en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 471,3 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 20

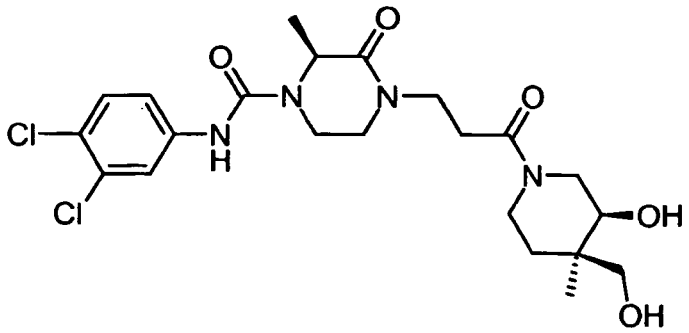
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) y 1,1 equiv. (3S,4S)-4-metil-piperidin-3-ol; clorhidrato (intermedio 3) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 84 % en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 471,3 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 21

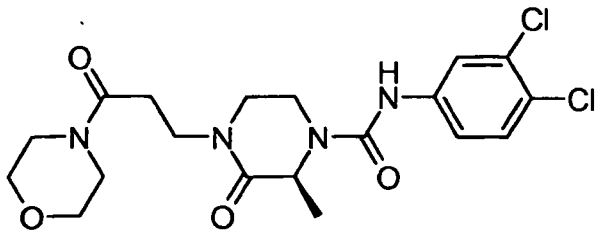
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((3SR,4RS)-3-hidroxi-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-il)-3-oxopropil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) y 1,1 equiv. (rac, cis)-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol; clorhidrato (intermedio 10) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 81 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 499,2 (M-H-, 2Cl).

Ejemplo 22

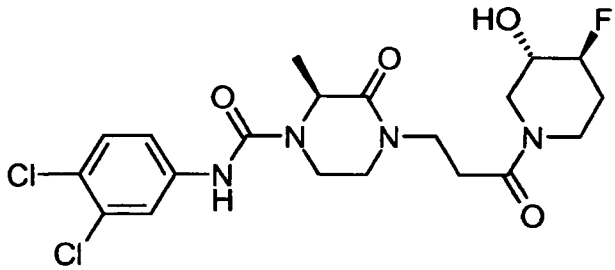
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) y morfolina dieron el compuesto del título con un rendimiento del 45 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 441,1 (M-H-, 2Cl).

Ejemplo 23

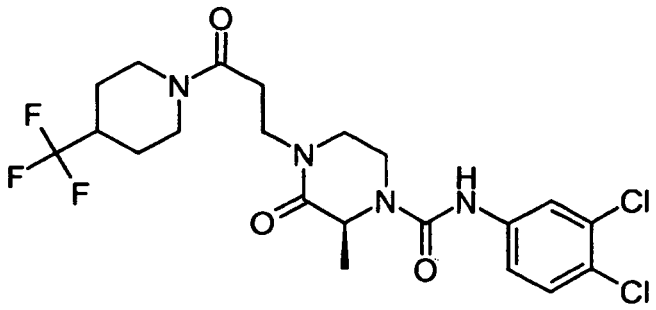
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[3-((3SR,4SR)4-fluoro-3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) y 1,1 equiv. (rac, trans)-4-fluoro-piperidin-3-ol; clorhidrato (intermedio 11) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 59 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 475,13 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 24

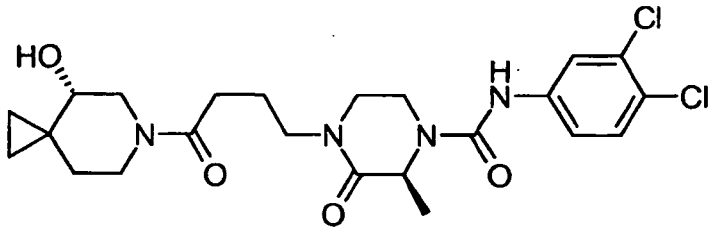
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-[3-oxo-3-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 3-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-propiónico (intermedio 12) y clorhidrato de 4-trifluorometil-piperidina dieron el compuesto del título con un rendimiento del 31 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 509,13 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 25

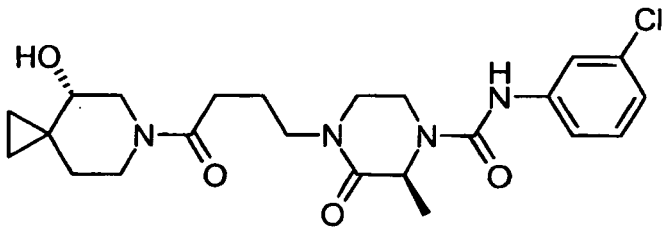
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



Una solución de 0,050 g (0,20 mmol) de (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) en 1 ml de diclorometano se trató con 0,030 g (0,20 mmol) de isocianato de 3,4-diclorofenilo. Después de 1 h, la reacción se evaporó y se purificó por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98/2 a 9:1) para producir 0,039 g (48 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 495,2 (M-H-, 2Cl).

Ejemplo 26

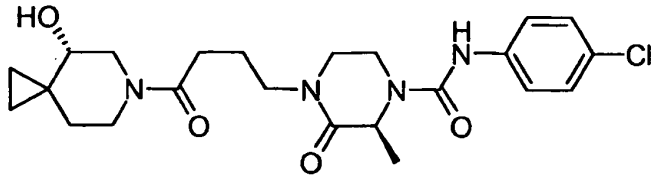
(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)4-[4-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 25, (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) e isocianato de 3-clorofenilo dieron el compuesto del título con un rendimiento del 17 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 463,2 (MH^+, Cl).

Ejemplo 27

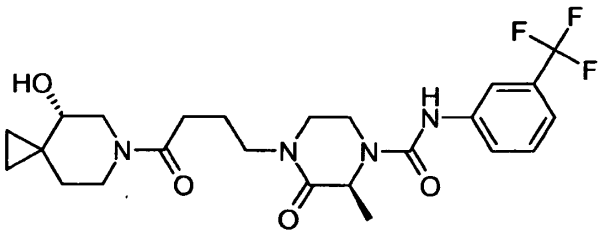
(4-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 25, (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) e isocianato de 4-clorofenilo dieron el compuesto del título con un rendimiento del 72 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 463,2 (MH^+, Cl).

Ejemplo 28

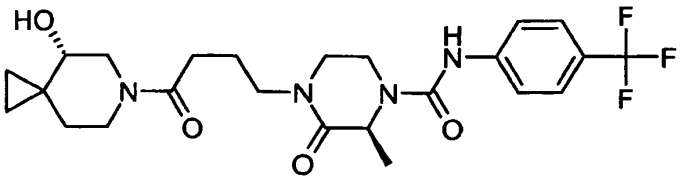
(3-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 25, (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) e isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo dieron el compuesto del título con un rendimiento del 24 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 497,2 (MH^+).

Ejemplo 29

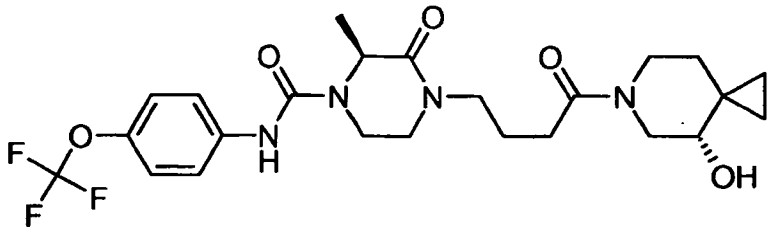
(4-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 25, (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) e isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo dieron el compuesto del título con un rendimiento del 32 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 497,2 (MH^+).

Ejemplo 30

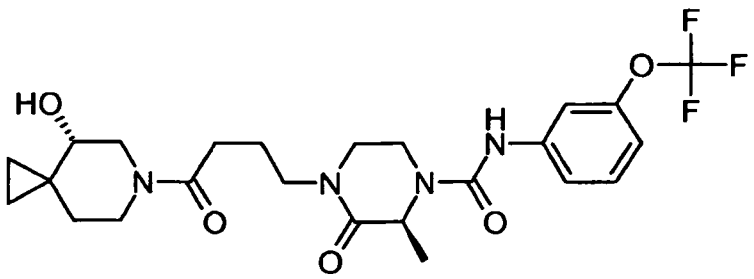
(4-Trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



Una solución de 0,050 g (0,16 mmol) de (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) y 0,053 ml (0,48 mmol) de 4-metilmorfolina en 1 ml de diclorometano se trató a TA con 0,033 g (0,16 mmol) de 1-isocianato-4-trifluorometoxi-benceno (intermedio 14) en 1 ml de diclorometano. Después de 1 h, se añadieron de nuevo 0,005 g de 0,033 g (0,16 mmol) de 1-isocianato-4-trifluorometoxi-benceno (intermedio 14) y después de 30 min, la reacción se extrajo con $KHSO_4$ acuoso al 10 %/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de precipitación con diclorometano/pentano, 0,077 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco. EM: 513,23 (MH^+).

Ejemplo 31

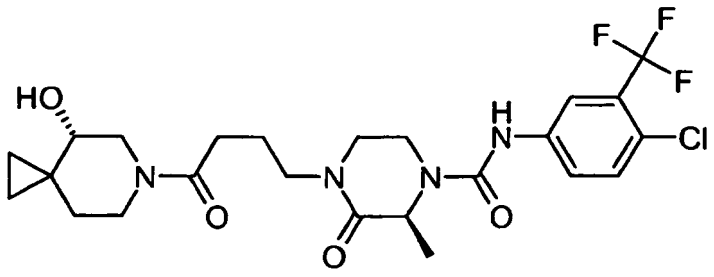
(3-Trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) y 1-isocianato-3-trifluorometoxi-benceno (intermedio 15) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 70 % en forma de un sólido amorfo de color blanco. EM: 513,23 (MH^+).

Ejemplo 32

(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

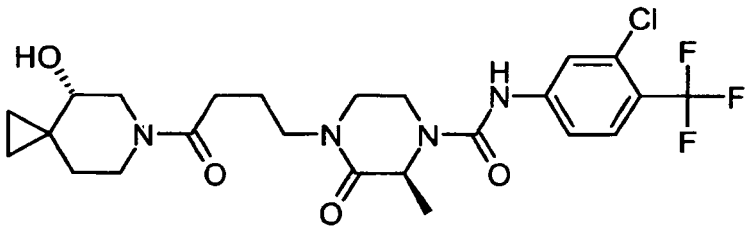


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 25, (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) y

1-cloro-4-isocianato-2-trifluorometil-benceno dieron el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de una espuma de color blanco. EM: 531,20 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 33

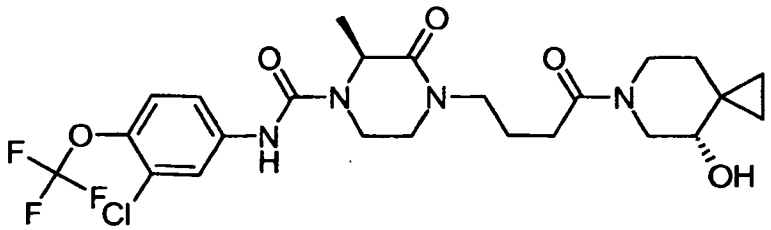
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30,
(S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) y
2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 83 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 531,20 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 34

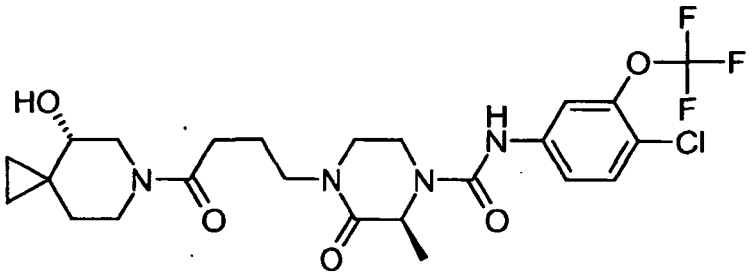
(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30,
(S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) y
2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometoxi-benceno (intermedio 17) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 68 % en forma de una espuma de color pardo claro. EM: 547,19 (MH^+, 1Cl).

Ejemplo 35

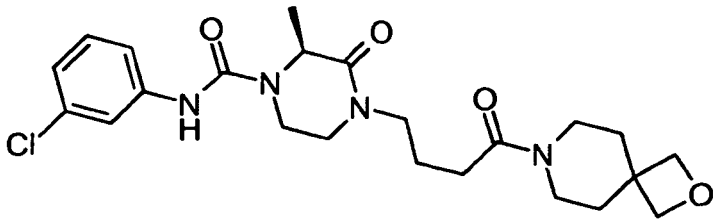
(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30,
(S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2-5]oct-6-il)4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 13) y
1-cloro-4-isocianato-2-trifluorometoxi-benceno (intermedio 18) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 67 % en forma de una espuma de color pardo claro. EM: 547,19 (MH^+, 1Cl).

Ejemplo 36

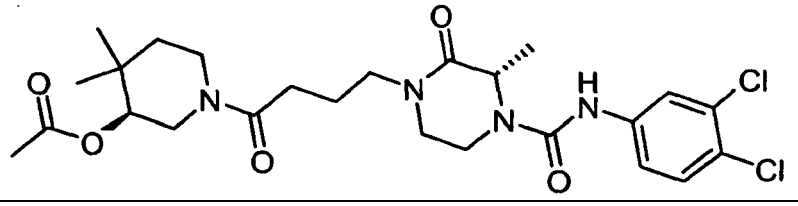
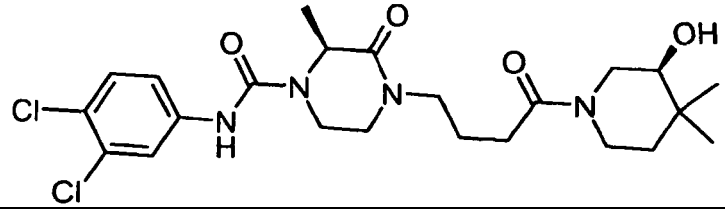
(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-4-[4-(2-oxa-7-aza-espiro[3,5]non-7-il)-4-oxo-butil]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



Una suspensión de 0,035 g (0,10 mmol) de ácido 4-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico (intermedio 19) y 0,012 g (0,11 mmol) N-hidroxi-2-piridona en 1,5 ml de DMF se trató a 0 ºC con 0,021 g (0,11 mmol) de EDCI y se calentó de manera natural a TA durante una noche. Después, se añadió una solución de 0,035 g (0,10 mmol) de una sal del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[3,5]nonano trifluoro-acético (1:2) (intermedio 20) y 0,030 ml (0,30 mmol) de trietilamina en 1,5 ml de DMF y la reacción se agitó durante 1 h a TA. La solución se vertió en una solución acuosa al 10 % de $KHSO_4$ y se extrajo con Et_2O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 0,013 g del compuesto del título con una pureza máxima del 60 %. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc (3 x), las fases orgánicas se secaron ($NaSO_4$), se evaporaron y se secaron a presión reducida para dar 0,029 g (62 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM: 463,21 (MH^+, Cl).

Ejemplo 37 y 38

(S)-1-{4-[(S)-4-(3,4-Dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butiril}-4,4-dimetil-piperidin-3-il éster del ácido acético y (3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-pipendin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

	Ejemplo 37
	Ejemplo 38

A) (S)-1-[4-((S)-3-Hidroxi-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona: Acetato

Una solución de 0,050 g (0,1 mmol) de éster bencílico del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (intermedio 13C) en 3 ml de ácido acético se trató con 0,026 g de PtO_2 y se agitó en una atmósfera de H_2 durante 2 días. Después de la filtración y evaporación, el compuesto en bruto se hidrogenó de nuevo con 0,026 g de PtO_2/H_2 durante 3 días en 3 ml de ácido acético. Después de filtración y evaporación, el residuo se evaporó de nuevo (3 veces) con tolueno y el disolvente se retiró al vacío para dar 0,057 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 312,23 (MH^+).

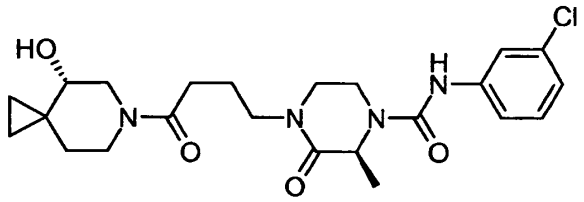
B) (S)-1-(4-[(S)-4-(3,4-Dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butiril}-4,4-dimetil-niperidin-3-il éster del ácido acético y (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, (S)-1-[4-((S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona; Acetato, e isocianato de 3,4-diclorofenilo con 5 equiv. de 4-metilmorfolina dieron, después de columna ultrarrápida sobre gel de sílice

(diclorometano/metanol 100 % diclorometano a 85:15), un 17 % de (S)-1-{4-[(S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butiril}-4,4-dimetil-piperidin-3-il éster del ácido acético (ejemplo 37) en forma de una espuma de color blanco, EM: 563,18 (M+Na+, 2Cl), F_r 0,55 (diclorometano/metanol 9:1) y un 38 % de (3,4-dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 38) en forma de una espuma de color blanco, EM: 499,19 (MH^+, 2Cl), Rf 0,50 (diclorometano/metanol 9:1).

Ejemplo 39

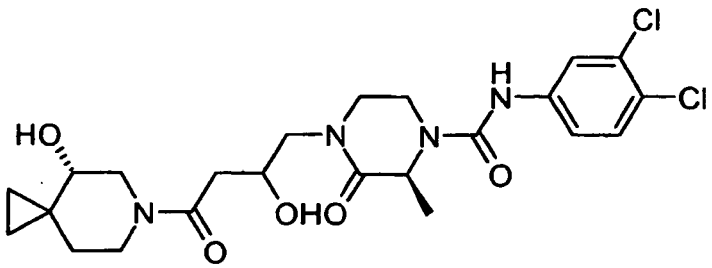
(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 25, (S)-1-[S-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 21) e isocianato de 3,4-diclorofenilo dieron el compuesto del título con un rendimiento del 74 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 511,19 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 40

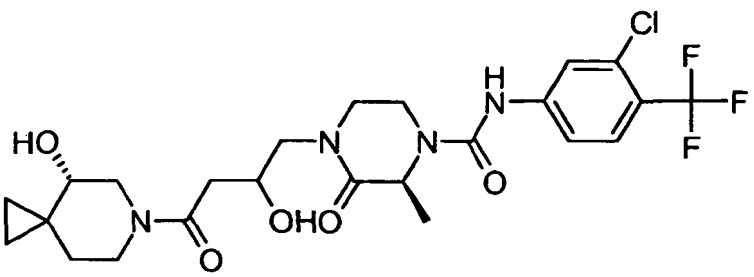
(3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 25, (S)-1-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 23) e isocianato de 3,4-diclorofenilo en diclorometano/DMF dieron el compuesto del título con un rendimiento del 57 % en forma de polvo de color blanco. EM: 513,16 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 41

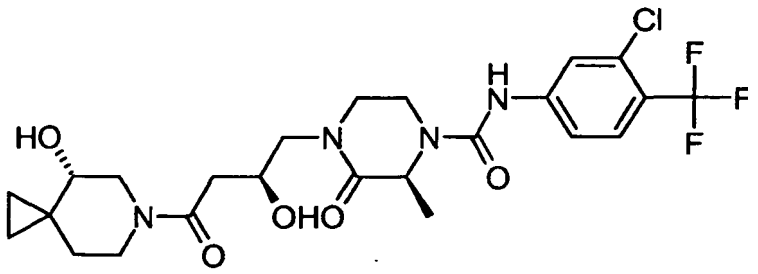
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, (S)-1-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 23) y 1,2 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 57 % en forma de polvo de color blanco. EM: 547,19 (MH^+, Cl).

Ejemplo 42

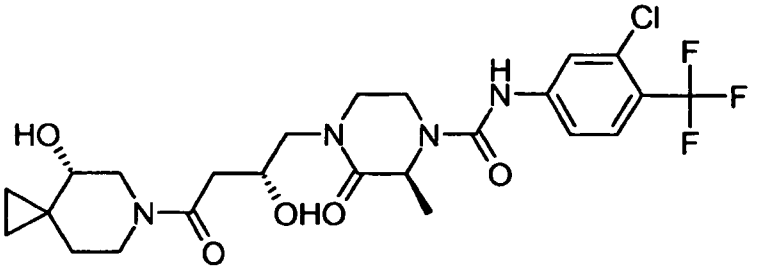
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, (S)-(S)-1-[2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 25) y 1,2 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 36 % en forma de polvo de color blanco. EM: 547,19 (MH^+, Cl).

Ejemplo 43

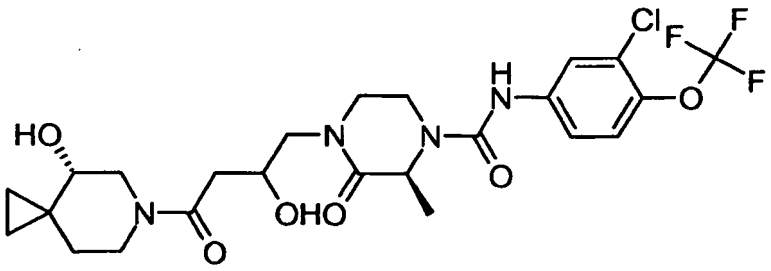
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 41) en un Reprosil Chiral NR, (2-propanol al 40 % en n-heptano) para dar un 36 % de (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 42) en forma de un sólido amorfo de color blanco, EM: 547,19 (MH^+, Cl) y el 30 % de (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 43) en forma de un sólido de color blanco. EM: 547,19 (MH^+, Cl).

Ejemplo 44

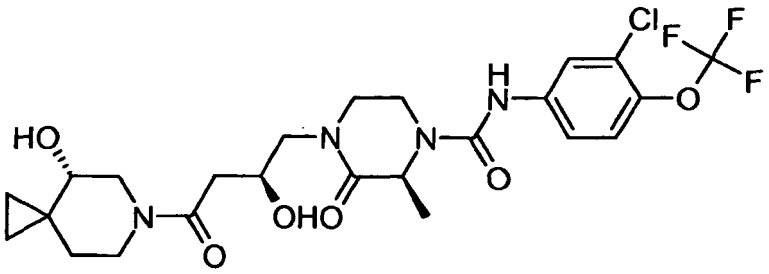
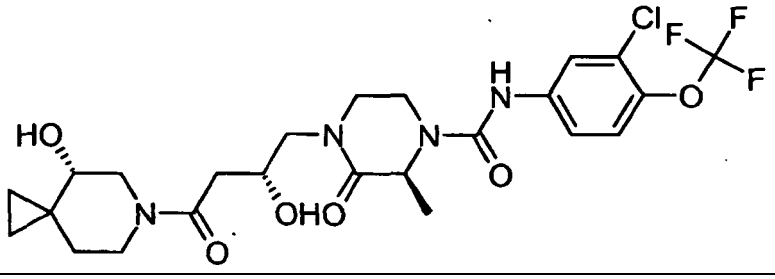
(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, (S)-1-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 23) y 1,3 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometoxi-benceno (intermedio 17) en diclorometano/DMF dieron el compuesto del título con un rendimiento del 52 % en forma de un sólido de color blanco. EM: 563,19 (MH^+, Cl).

Ejemplo 45 y Ejemplo 46

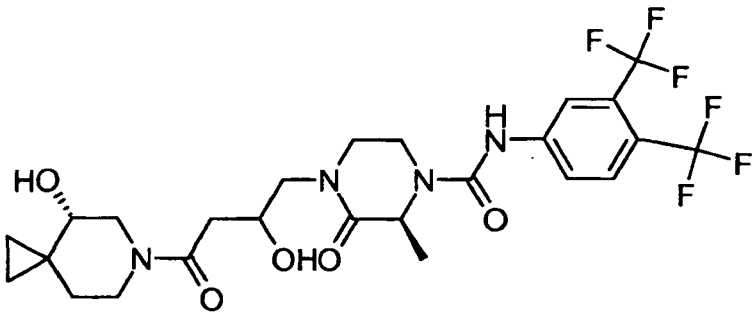
(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y (3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)4-[(R)-2-hidroxi4-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

	Ejemplo 45
	Ejemplo 46

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin- 1-carboxílico (ejemplo 44) en un Reprosil Chiral NR, (2-propanol al 40 % en n-heptano) para dar un 39 % de (3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 45) en forma de un sólido de color blanco, EM: 563,19 (MH^+, Cl) y el 38 % de (3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 46) en forma de un sólido de color blanco. EM: 563,19 (MH^+, Cl).

Ejemplo 47

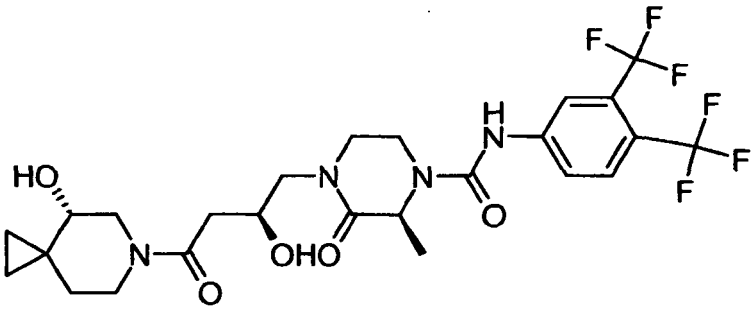
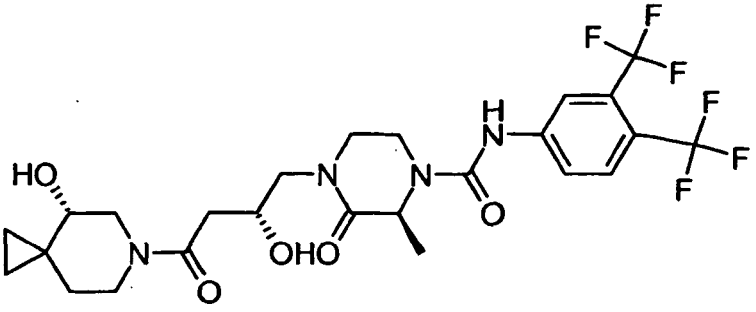
(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butit]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, (S)-1-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 23) y 1,2 equiv. de 4-isocianato-1,2-bis-trifluorometil-benceno (intermedio 26) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 51 % en forma de polvo de color blanco. EM: 581,21 (MH^+).

Ejemplo 48 y Ejemplo 49

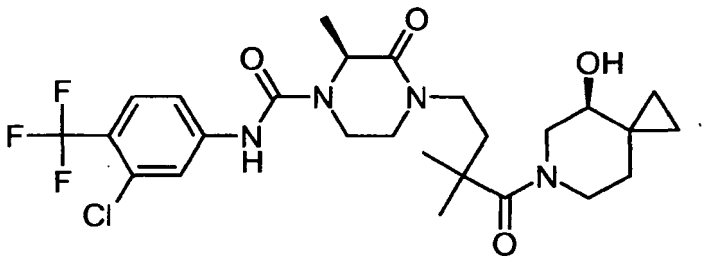
(3,4-Bis-tritluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y (3,4-Bis-tritluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

	Ejemplo 48
	Ejemplo 49

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 47) en un Reprosil Chiral NR, (2-propanol al 40 % en n-heptano) para dar un 41 % de (3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 48) en forma de polvo de color blanco, EM: 581,22 (MH^+) y el 24 % de (3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R)-2-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 49) en forma de polvo de color blanco. EM: 581,22 (MH^+).

Ejemplo 50

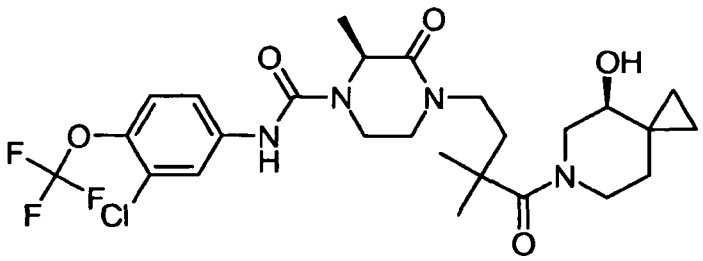
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3,3-dimetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3,3-dimetil-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 28) y 1,2 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 53 % en forma de una espuma de color blanquecino. EM: 559,23 (MH^+, Cl).

Ejemplo 51

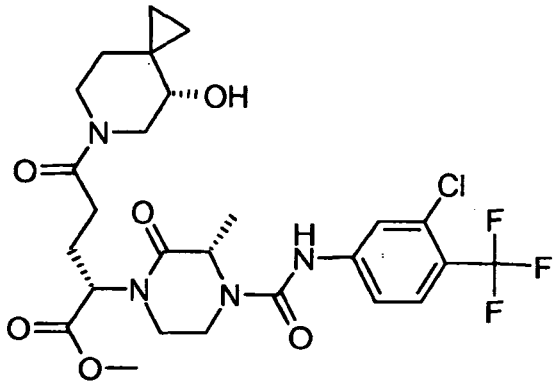
(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3,3-dimetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, (S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3,3-dimetil-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 28) y 1,2 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometoxi-benceno (intermedio 17) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 53 % en forma de una espuma de color amarillo. EM: 575,22 (MH^+, Cl).

Ejemplo 52

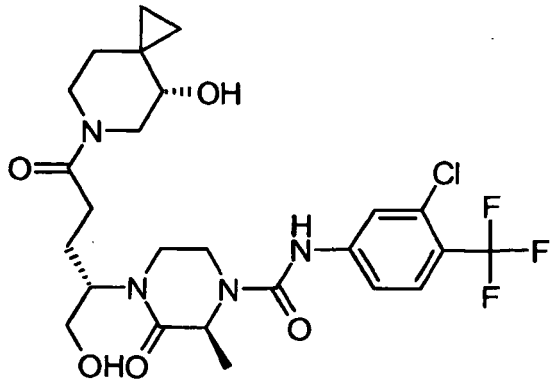
Éster metílico del ácido (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, éster metílico del ácido (S)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico; clorhidrato (intermedio 29) con 1,4 equiv. de 4-metilmorfolina y 1,4 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 75 % en forma de una espuma de color blanquecino. EM: 589,20 (MH^+, Cl).

Ejemplo 53

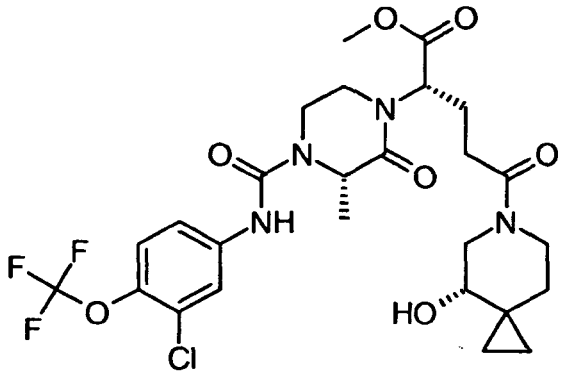
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



Una solución enfriada (-20 ºC) de 0,29 g (0,50 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico en 1,5 ml de THF se trató con 0,25 ml (0,50 mmol) de $LiBH_4$ (2 M en THF) y 0,04 ml (1,00 mmol) de MeOH en 0,3 ml de THF. La reacción se calentó a +15 ºC (durante 3 h) y se agitó durante 1,5 h a TA, se enfrió a 0 ºC y se detuvo con 0,17 ml (2,28 mmol) de acetona. La reacción se repartió entre $KHSO_4$ acuoso al 10 %/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar después de una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH 96:4 a 95:5) y precipitación (diclorometano/éter) 0,19 g (68 %) del compuesto del título en forma de un polvo amorfo de color blanco. EM: 561,21 (MH^+, Cl).

Ejemplo 54

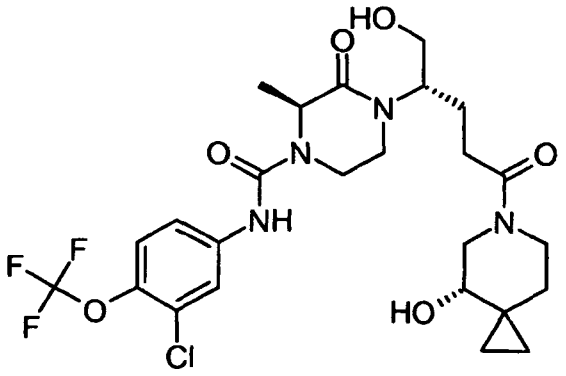
Éster metílico del ácido (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, éster metílico del ácido (S)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico (intermedio 29) con 3 equiv. de 4-metilmorfolina y 1,2 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometoxi-benceno (intermedio 17) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 67 % en forma de una espuma de color blanco. EM: 605,20 (MH^+, Cl).

Ejemplo 55

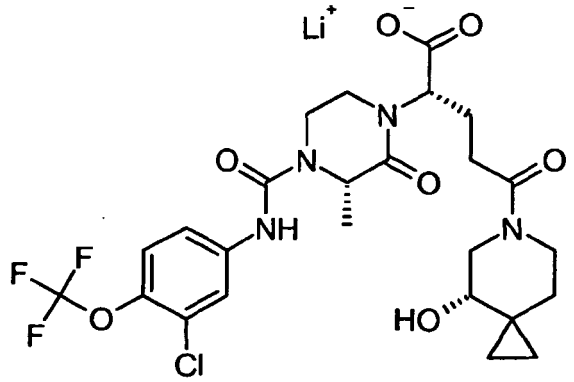
(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



Una solución de 0,200 g (0,34 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico (ejemplo 54) en 1,0 ml de THF se trató con 0,17 ml (0,34 mmol) de $LiBH_4$ (2 M en THF) y 0,027 ml (0,68 mmol) de MeOH (con baño de refrigeración a TA). La reacción se agitó durante 2 h a TA, se enfrió a 0 ºC y se detuvo con 0,1 ml de acetona. La reacción se diluyó con 0,3 ml de ciclohexano, se añadieron 0,9 ml de NaOH acuoso 2 N y después de 30 min se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar después de una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH 98:2 a 9:1) 0,172 g (88 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 577,20 (MH^+, Cl).

Ejemplo 56

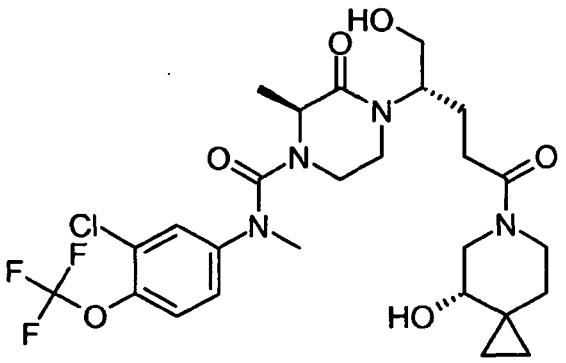
Litio; (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoato



Una solución de 0,050 g (0,10 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico (ejemplo 54) en 0,2 ml de tetrahidrofurano/MeOH (1:1) se trató a 0 ºC con 0,083 ml (0,10 mmol) de una solución ac. 1 M de hidróxido de litio y se mantuvo 2 h a esta temperatura, se calentó a TA (que todavía tenía una traza del material de partida) y se enfrió de nuevo para añadir 0,008 ml (0,01 mmol) de una solución ac. 1 M de hidróxido de litio. Después de 2 h a TA, la reacción se evaporó, se disolvió en acetonitrilo y se evaporó (3 x) y precipitó (diclorometano/n-pentano) para dar 0,027 g (54 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 589,17 (M-H-, Cl).

Ejemplo 57

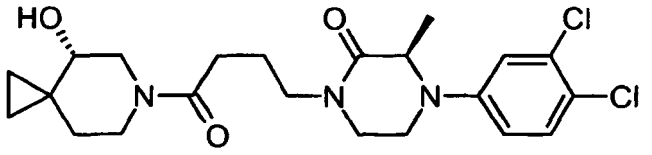
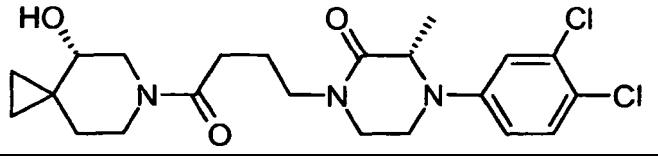
(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-metil-amida del (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



Una solución de 0,02 ml (0,345 mmol) de yodometano y 0,040 g (0,069 mmol) (3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 55) en 1,5 ml de acetonitrilo se enfrió (0 ºC) y se trató con 0,023 g (0,100 mmol) de óxido de plata (I). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 día, se trató de nuevo con 0,02 ml (0,345 mmol) de yodometano y se agitó durante 3 días. La reacción se repartió entre $KHSO_4$ acuoso al 10 %/EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 0,040 g (88 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino. EM: 591,22 (MH^+, Cl).

Ejemplo 58 y Ejemplo 59

(R)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona y
(S)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

	Ejemplo 58
	Ejemplo 59

A) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[[(R)-2-(3,4-dicloro-fenilamino)-propionil1-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-butírico (62 %ee)

Una solución de 0,99 g (4,00 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2,2-dimetoxi-etilamino)-butírico (intermedio 30) en 24 ml de DMF se trató con 1,03 ml (4,40 mmol) de ácido (R)-2-(3,4-dicloro-fenilamino)-propiónico (62 %ee) (intermedio 31), 0,48 ml (4,40 mmol) de trietilamina y a 0 ºC con 2,28 g (6,00 mmol) de HATU. Durante una noche, la suspensión se calentó de manera natural a TA, se vertió en una solución acuosa al 10 % de $KHSO_4$ y se extrajo con Et_2O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar, después de la purificación con cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano/Et_2O 97,5:2,5 a 4:1), 1,37 g (74 %) del compuesto del título en forma de aceite viscoso de color amarillo claro. EM: 463,17 (MH^+. 2Cl).

B) Ácido 4-[(R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico (62 %ee)

Se añadieron 0,69 ml (9,00 mmol) de ácido trifluoroacético a una solución enfriada (0 ºC) de 0,28 g (0,60 mmol) éster *terc*-butílico del ácido 4-[[(R)-2-(3,4-dicloro-fenilamino)-propionil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-butírico (62 %ee) en 6 ml de diclorometano. Después de 30 min, el baño de hielo se retiró, entonces, después de 1 h, se añadieron 0,49 ml (3,00 mmol) de trietilsilano. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se trató con 1,25 ml (9,00 mmol) de trietilamina, entonces, después de 15 min, se repartió entre Et_2O (3 x)/ $KHSO_4$ acuoso al 10 %, las fases orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ acuoso al 10 % y NaCl acuoso al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo precipitó (diclorometano/n-pentano) para dar 0,198 g (96 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color pardo. EM: 345,07 (MH^+. 2Cl).

C) (R)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (81 %ds)

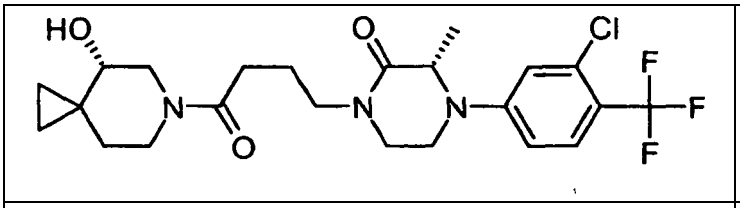
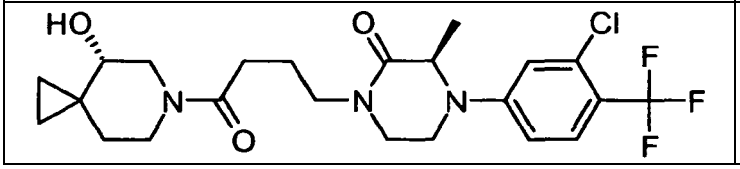
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 4-[(R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il1-butírico (62 %ee) y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de precipitación (Et_2O/n-pentano), el compuesto del título con un rendimiento del 77 % en forma de una espuma de color amarillo. EM: 454,16 (MH^+. 2Cl).

D) (R)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona y (S)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (81 %ds) en un Reprosil Chiral NR. (40 % EtOH en n-heptano) para dar un 64 % de (R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (ejemplo 58) en forma de una espuma de color amarillo, EM: 454,16 (MH^+, 2Cl) y un 14 % de (S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (ejemplo 59) en forma de un sólido de color blanco. EM: 454,16 (MH^+. 2Cl).

Ejemplo 60 y Ejemplo 61

(S)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona y (R)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-6-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

	Ejemplo 60
	Ejemplo 61

A) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[[(S)-2-3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propionil1-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-butírico (26 %ee)

De manera análoga al ejemplo 58 y al ejemplo 59 A, éster *terc*-butílico del ácido 4-(2,2-dimetoxi-etilamino)-butírico (intermedio 30) y ácido (S)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propiónico (26 %ee) (intermedio 32) dieron un 73 % del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. EM: 519,18 (M+Na+, CI).

B) Ácido 4-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico (26 %ee)

De manera análoga al ejemplo 58 y al ejemplo 59 B, éster *terc*-butílico del ácido 4-[[(S)-2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propionil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-butírico (26 %ee) dio el 94 % del compuesto del título en forma de una espuma de color verde claro. EM: 379,10 (MH^+, CI).

C) (S)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (63 %ds)

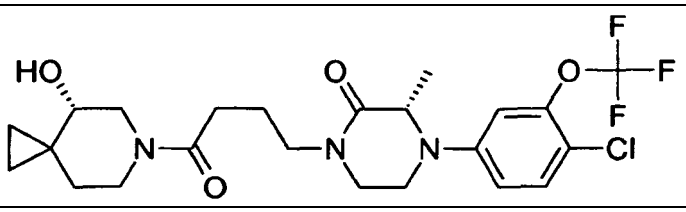
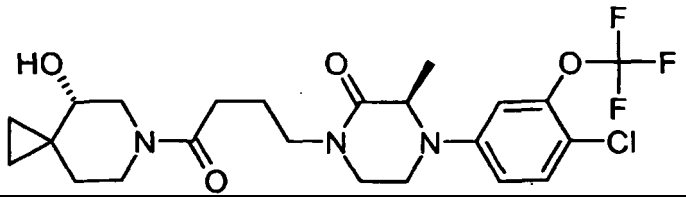
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 4-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico (26 %ee) y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de precipitación (Et_2O/n-pentano), el compuesto del título con un rendimiento del 95 % en forma de una espuma de color amarillo. EM: 488,19 (MH^+, CI).

D) (S)-4-(3-Cloro4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona y (R)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (63 %ds) en un Reprosil Chiral NR, (40 % EtOH en n-heptano) para dar un 27 % de (R)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (ejemplo 61) en forma de una espuma de color blanquecino, EM: 488,19 (MH^+, CI) y un 42 % de (S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (ejemplo 60) en forma de una espuma de color blanquecino, EM: 488,19 (MH^+, CI).

Ejemplo 62 y Ejemplo 63

(S)-4-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona y (R)-4-(4-Cloro-3-trifluorometoxifenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

	Ejemplo 62
	Ejemplo 63

A) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[[(S)-2-(4-cloro-3-trifluorometoxi-fenilamino)-propionil1-(2,2-dimetoxi-etil)-amino]-butírico (22 %ee)

De manera análoga al ejemplo 58 y al ejemplo 59 A, éster *terc*-butílico del ácido 4-(2,2-dimetoxi-etilamino)-butírico (intermedio 30) y ácido (S)-2-(4-cloro-3-trifluorometoxi-fenilamino)-propiónico (22 %ee) (intermedio 33) dieron un 46 % del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 513,19 (MH^+, CI).

B) Ácido 4-[(S)-4-(4-cloro-3-trifluorometoxi-phenv)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico (22 %ee)

De manera análoga al ejemplo 58 y al ejemplo 59 B, éster *terc*-butílico del ácido 4-[[(S)-2-(4-cloro-3-trifluorometoxi-fenilamino)-propionil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amino1-butírico (22 %ee) dieron un 98 % del compuesto del título en forma de un material viscoso de color verde. EM: 395,09 (MH^+, CI).

C) (S)-4-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (61 %ds)

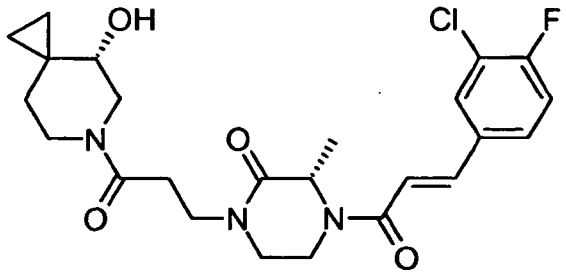
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 4-[(S)-4-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico (22 %ee) y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de precipitación (Et_2O/n-pentano), el compuesto del título con un rendimiento del 63 % en forma de una espuma de color amarillo. EM: 504,19 (MH^+, CI).

D) (S)-4-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona y (R)-4-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (S)-4-(4-cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (61 %ds) en un Reprosil Chiral NR, (40 % EtOH en n-heptano) para dar un 25 % de (R)-4-(4-cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (ejemplo 63) en forma de una espuma de color blanco, EM: 504,19 (MH^+, CI) y un 33 % de (S)-4-(4-cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,51oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (ejemplo 62) en forma de una espuma de color blanco, EM: 504,19 (MH^+, CI).

Ejemplo 64

(S)-4-[(E)-3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-acriloil]-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-piperazin-2-ona



A) Ácido 3-{(S)-4-[(E)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acriloil]-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il}-propiónico

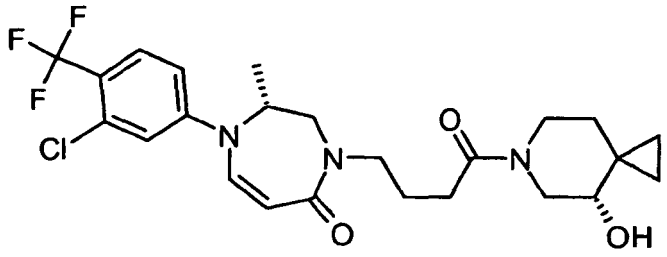
Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) a una solución de (S)-4-[(E)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acriloil]-1-(3-hidroxi-propil)-3-metil-piperazin-2-ona (Sol. Int. PCT WO 2009010429 A2; 5,70 g, 16,1 mmol), bromuro potásico (191 mg, 1,61 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (25 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (300 ml). Se añadió en porciones una solución hipoclorito sódico (10 % en agua, 9,6 ml, 16 mmol) a 0 ºC, y el curso de la oxidación se controló por cromatografía de capa fina. Después de que todos los materiales de partida hubieran reaccionado, la mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando de esta manera 3-{(S)-4-[(E)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acriloil]-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il}-propionaldehído (5,15 g, 91 %). La fase acuosa se acidificó a pH 3 con una solución ac. 1 M de ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (254 mg, 4 %). Goma incolora, EM: 367,3 (M-H, Cl)-.

B) (S)-4-[(E)-3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-acriloil]-1-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-3-metil-piperazin-2-ona

A una solución de ácido 3-{(S)-4-[(E)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acriloil]-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il}-propiónico (50 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (intermedio 2; 24 mg, 0,15 mmol) y 4-metil-morfolina (41 mg, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (77 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente, entonces, después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Una cromatografía (SiO_2; diclorometano → diclorometano/metanol/solución ac. al 25 % de amoniaco 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (37 mg, 54 %). Sólido de color blanco, EM: 478,2 $(M+H, Cl)^+$.

Ejemplo 65

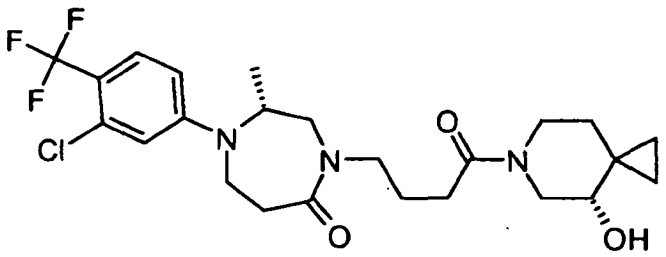
(R)-1-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2.S]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepin-5-ona (61 %ds)



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, ácido 4-[(R)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-[1,4]diazepin-1-il]-butírico (22 %ee) (intermedio 34) y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (50 g amina-sílice, acetato de etilo/n-heptano 1:1,4:1,9:1, 100 %, acetato de etilo/etanol 99:1 a 95:5), un 69 % del compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino. EM: 500,19 (MH^+, Cl).

Ejemplo 66

(R)-1-(3-Cloro-4-tritluorometil-fenil)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (61 %ds)



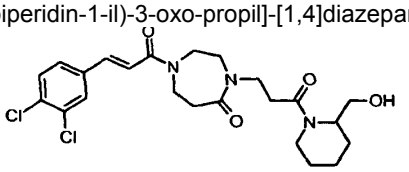
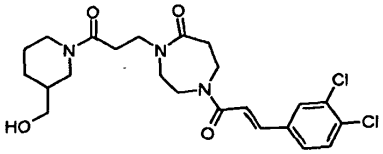
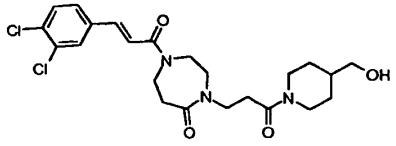
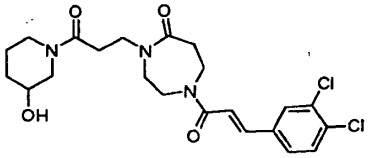
Una solución de 0,066 g (0,1 mmol) de (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepin-5-ona (61 %ds) (ejemplo 65) en 2 ml de MeOH se trató con 0,007 g de PtO_2 y se agitó en una atmósfera de H_2 durante 2 días. Después de la filtración y la evaporación, el compuesto en bruto se hidrogenó de nuevo en 2 ml de MeOH y 0,007 ml (0,1 mmol) de ácido acético con 0,007 g de PtO_2/H_2 durante una noche. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se evaporó de nuevo (3 veces) con tolueno y el disolvente se retiró al vacío para dar 0,057 g (86 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 502,21 (MH^+, Cl).

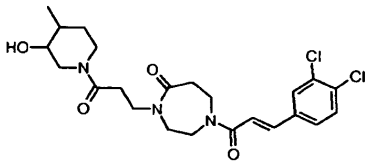
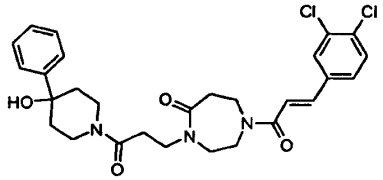
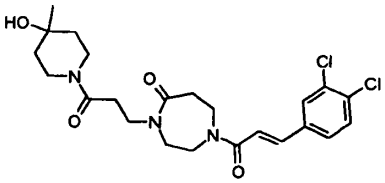
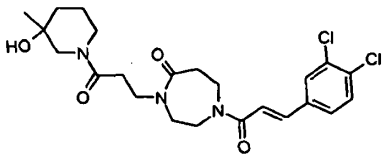
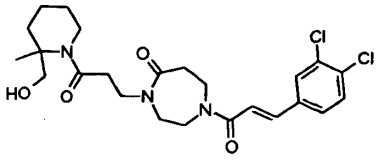
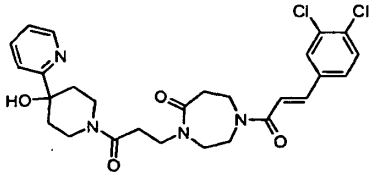
Ejemplos 67-94

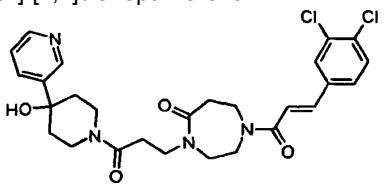
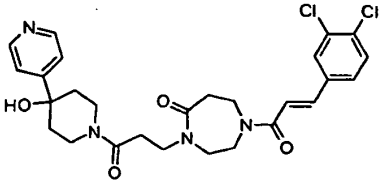
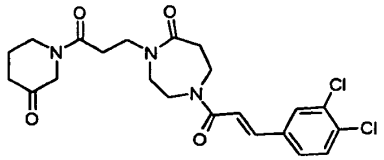
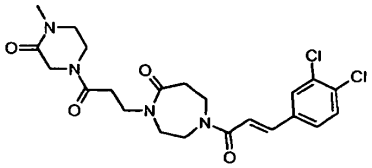
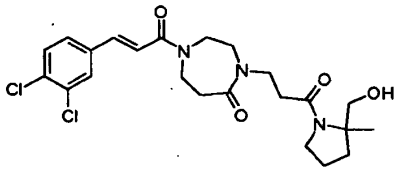
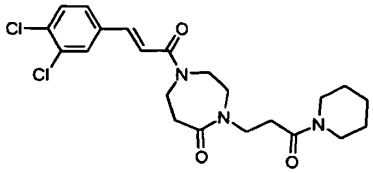
Procedimiento General para los ejemplos 67-94

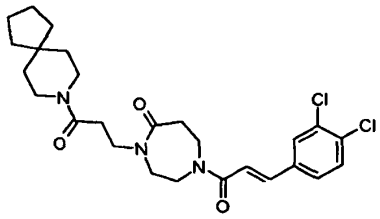
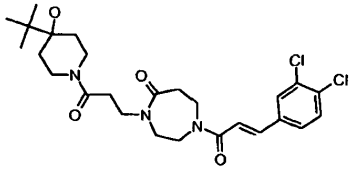
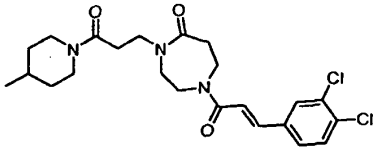
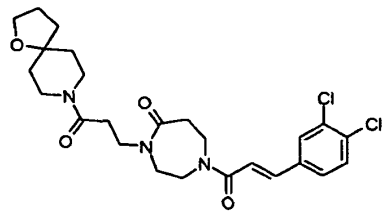
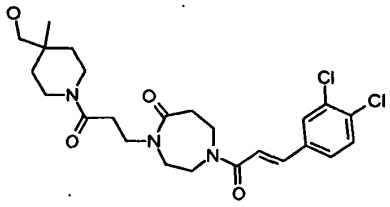
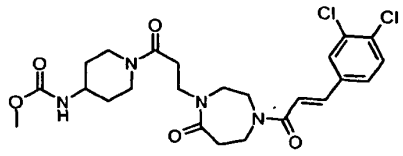
A una solución de 0,04 g (0,1 mmol) de ácido 3-{4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propiónico (intermedio 5) y 0,04 ml de trietilamina (0,3 mmol) en 0,8 ml de DMF se le añadieron 0,05 g (0,12 mmol) de HATU. La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de añadirse a la amina adecuada (0,12 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa.

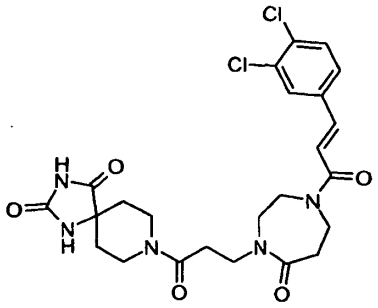
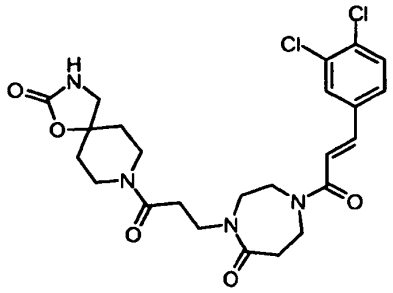
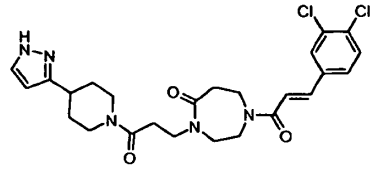
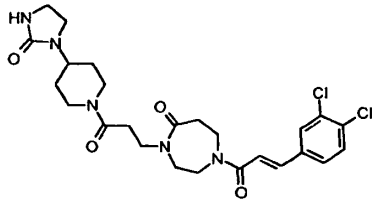
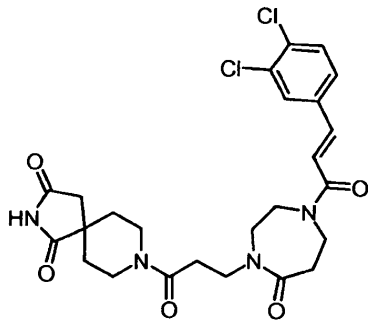
Tabla 1.

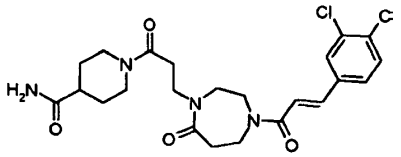
Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
67	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	(rac)-Piperidin-2-il-metanol	482,3
68	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-4-[3-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	(rac)-Piperidin-3-il-metanol	482,3
69	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	piperidin-4-il-metanol	482,3
70	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxopropil]-[1-,4]diazepan-5-ona 	(rac)-Piperidin-3-ol	468,3

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
71	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-4-[3-(3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	Clorhidrato de (rac)-4-metil-piperidin-3-ol (WO2007122103A1)	482,3
72	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	4-Fenil-piperidin-4-ol	544,3
73	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	4-Metil-piperidin-4-ol	482,3
74	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-4-[3-(3-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	(rac)-3-Metil-piperidin-3-ol	482,3
75	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-4-[3-(2-hidroximetil-2-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	Clorhidrato de (rac)-2-metil-piperidin-2-il)-metanol (WO2007122103A1)	496,3
76	H(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipindini-1'-il)-3-oxopropil]-[1,4]diazepan-5-ona 	2',3',5',6'-Tetrahidro-1'H-[2,4']bi piridinil-4'-ol	545,3

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
77	H(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-3-oxopropil]-[1,4]diazepan-5-ona 	2',3',5',6'-Tetrahidro-1'H-[3,4']bi piridinil-4'-ol	545,3
78	H(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	2,3,5,6-Tetrahidro-1H-[4,4']bipiridinil-4-ol	545,3
79	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-oxo-3-(3-oxo-piperidin-1-il)-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	Piperidin-3-ona	466,4
80	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	Metil-piperazin-2-ona	481,3
81	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-4-[3-(2-hidroximetil-2-metilpirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	(rac)-(2-Metil-pirrolidin-2-il)-metanol (intermedio 37)	482,3
82	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona 	Piperidina	452,3

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
83	4-[3-(8-Aza-espiro[4,5]dec-8-il)-3-oxo-propil]-1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]diazepan-5-ona 	8-Aza-espiro[4,5]decano	506,3
84	4-[3-(4-ferf-Butil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]diazepan-5-ona 	4-*terc*-Butil-piperidin-4-ol (Chem. Pharm. Bull. 1993, 41(11), 1971)	524,3
85	H(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	4-Metil-piperidina	466,3
86	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(1-oxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-3-oxopropil]-[1,4]diazepan-5-ona 	1-Oxa-8-aza-espiro[4,5]decano	508,3
87	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona 	(4-Metil-piperidin-4-il)-metanol	496,3
88	Éster metílico del ácido [1-(3-{4-[(E)-3-(3,4-diclorofenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propionil)-piperidin-4-il]-carbámico 	Éster metílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (WO2007122103 A1)	525,3

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
89	8-(3-{4-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-propionil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]-decano-2,4-diona 	1,3,8-Triaza-espiro[4,5]decano-2,4-diona (J. Org. Chem. 1996, 61,22,7650-7651)	536,2
90	8-(3-{4-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propionil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona 	1-Oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona (J. Med. Chem. 1995, 38, 3772)	523,3
91	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-{3-oxo-3-[4-(1H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-[1,4]diazepan-5-ona 	4-(1H-Pirazol-3-il)-piperidina (WO2004/094371A2)	518,3
92	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-{3-oxo-3-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-piperidin-1-il]-propil}-[1,4]diazepan-5-ona 	1-Piperidin-4-il-imidazolidin-2-ona (WO2005/1019 A2)	536,3
93	8-(3-{4-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propionil)-2,8-diaza-espiro[4,5]-decano-1,3-diona 	2,8-Diaza-espiro[4,5]decano-1,3-diona (WO2004169256A1)	535,3H

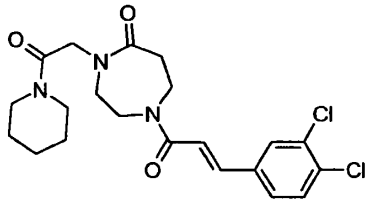
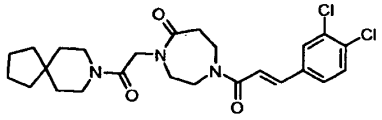
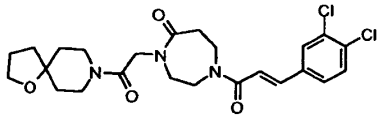
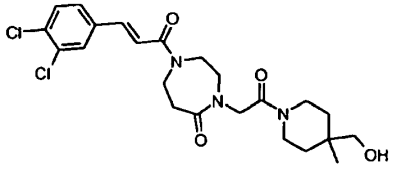
Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
94	Amida del ácido 1-(3-{4-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propionil)-piperidin-4-carboxílico 	Amida del ácido piperidin-4-carboxílico	495,3

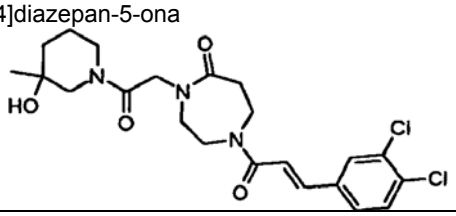
Ejemplos 95-100

Procedimiento General para los ejemplos 95-100

A una solución de 0,04 g (0,1 mmol) de ácido {4-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-acético (intermedio 36) y 0,04 ml de trietilamina (0,3 mmol) en 0,8 ml de DMF se le añadieron 0,05 g (0,12 mmol) de HATU. La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de añadirse a la amina adecuada (0,12 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa.

Tabla 2.

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
95	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-(2-oxo-2-piperidin-1-il- etil)-[1,4]diazepan-5-ona 	piperdina	438,2
96	4-[2-(8-Aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2-oxo-etil]-1-[(E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloil]-[1,4]diazepan-5-ona 	8-Aza-espiro[4,5]decano	492,3
98	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[2-(1-oxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2-oxo-etil]-[1,4]diazepan-5-ona 	1-Oxa-8-aza-espiro[4,5]decano	494,3
99	1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[2-(4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-[1,4]diazepan-5-ona 	(4-Metil-piperidin-4- il)-metanol	482,3

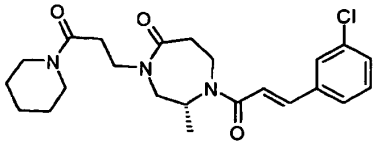
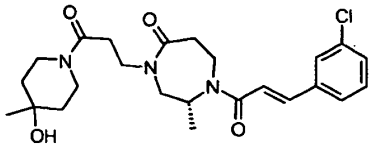
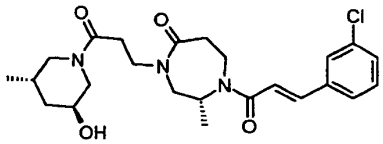
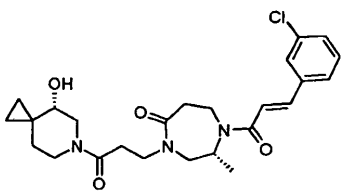
Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
100	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-Diclorofenil)-acriloil]-4-[2-(3-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-[1,4]diazepan-5-ona 	(rac)-3-Metil-piperidin-3-ol	468,3

Ejemplos 101-104

Procedimiento General para los ejemplos 101-104

A una solución de 0,04 g (0,1 mmol) de ácido 3-{(R)-4-[(E)-3-(3-cloro-fenil)-acriloil]-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il}-propiónico (intermedio 38) y 0,04 ml de trietilamina (0,3 mmol) en 0,8 ml de DMF se le añadieron 0,05 g (0,12 mmol) de HATU. La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de añadirse a la amina adecuada (0,12 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa.

Tabla 3.

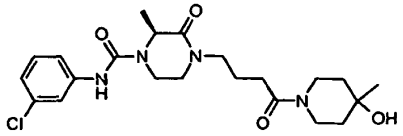
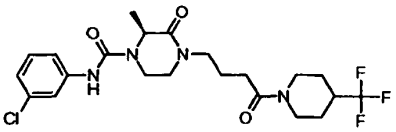
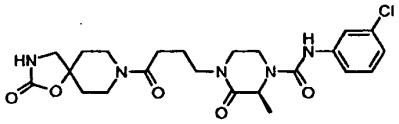
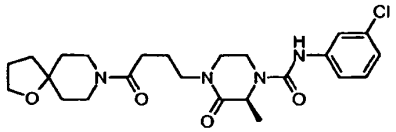
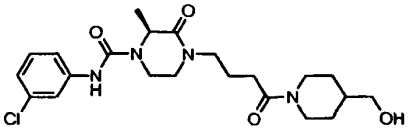
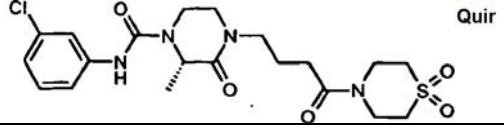
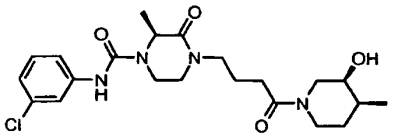
Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
101	(R)-1-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-2-metil-4-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-[1,4]diazepan-5-ona 	piperidina	432,3
102	(R)-1-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona 	4-Metil-piperidin-4-ol	462,2
103	(R)-1-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-4-[3-((3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona 	(3S,5S)-S-Metil-piperidin-3-ol (intermedio 4)	462,2
104	(R)-1-[(E)-3-(3-Cloro-fenil)-acriloil]-4-[3-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-3-oxo-propil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona 	(S)-6-Aza-espiro[2,5]octan-4-ol (intermedio 2)	474,3

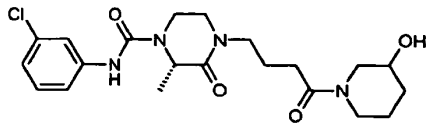
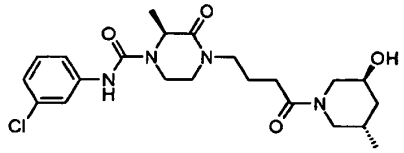
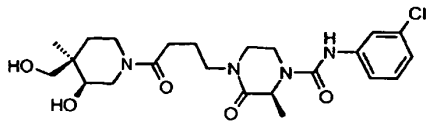
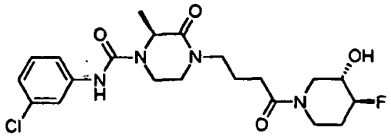
Ejemplos 105-115

Procedimiento General para los ejemplos 105-115

A una solución de 0,04 g (0,1 mmol) de ácido 4-[(S)-4-(3-cloro-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico (intermedio 19) y 0,04 ml de trietilamina (0,3 mmol) en 0,8 ml de DMF se le añadieron 0,05 g (0,12 mmol) de HATU. La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de añadirse a la amina adecuada (0,12 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa.

Tabla 4.

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
105	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico 	4-Metil-piperidin-4-ol	451,11
106	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-[4-oxo-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-butil]-piperazin-1-carboxílico 	4-Trifluorometil-piperidina	489,1
107	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-3-oxo-4-[4-oxo-4-(2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il)-butil]-piperazin-1-carboxílico 	1-Oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona (J. Med. Chem. 1995, 38, 3772)	492,1
108	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-2-metil-4-[4-(1-oxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-4-oxo-butil]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico 	1-Oxa-8-aza-espiro[4,5]decano	477,1
109	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico 	Piperidin-4-il-metanol	451,1
110	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico 	1,1-Dióxido de tiomorfolina	471,1
111	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico 	Clorhidrato de (3S,4S)-4-metil-piperidin-3-ol (intermedio 3)	451,1

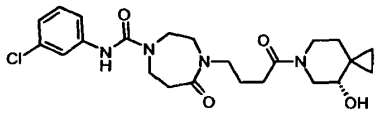
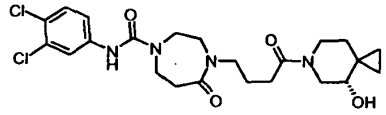
Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Amina	EM: (MH^+)
112	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((RS)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico 	(rac)-Piperidin-3-ol	437,1
113	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico 	Clorhidrato de (3S,5S)-5-metil-piperidin-3-ol (intermedio 4)	451,1
114	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((3SR,4RS)-3-hidroxi-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico 	Clorhidrato de (3SR,4RS)-4-hidroximetil-4-metil-piperidin-3-ol (WO2007122103 A1)	481,1
115	(3-Cloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((3SR,4SR)-4-fluoro-3-hidroxi-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico 	Clorhidrato de (3SR,4SR)-4-fluoro-piperidin-3-ol (intermedio 11)	4552

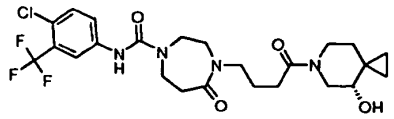
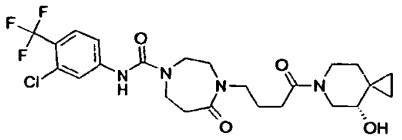
Ejemplos 116-119

Procedimiento General para los ejemplos 116-119

Una solución de 0,03 g (0,1 mmol) de 4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-[1,4]diazepan-5-ona (intermedio 39) en 0,8 ml de DMF se añadió al isocianato adecuado (0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa.

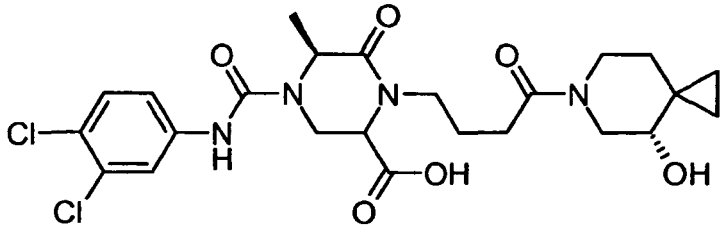
Tabla 5.

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Isocianato	EM: (MH^+)
116	(3-Clorofenil)-amida del ácido 4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro [2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-oxo-[1,4]-diazepano- 1-carboxílico 	3-Clorofenilisocianato	463,1
117	(3,4-Diclorofenil)-amida del ácido 4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico 	3,4-Diclorofenilisocianato	496,9

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	Isocianato	EM: (MH^+)
118	(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico 	1-Cloro-4-isocianato-2-trifluorometil-benceno	531,0
119	(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil1-5-oxo-[1,4]-diazepano-1-carboxílico 	2-Cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16)	531,0

Ejemplo 120

Ácido (2RS,5S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-metil-6-oxo-piperazin-2-carboxílico (60 %ds)



A) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[(([benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil}-cianometil)-amino]-butírico

A 2,0 g (7 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C) en 15 ml de CH_2Cl_2 se le añadieron 1,4 g (7 mmol) de clorhidrato de éster *terc*-butílico del ácido 4-aminobutírico, 0,7 g (2 mmol) de ZnI_2 y finalmente 1 ml (8 mmol) de cianuro de trimetilsililo. La reacción se agitó durante 3 h, tiempo después del cual se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar, después de una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano/EtOAc 4:6 a 1:1), el compuesto del título con un rendimiento del 31 % en forma de una goma incolora. EM: 448,3 (MH^+).

B) Éster bencílico del ácido (S)-4-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-5-ciano-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

A 1,0 g (2 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[({[benciloxicarbonil-((S)-1-metoxicarbonil-etil)-amino]-metil}-ciano-metil)-amino]-butírico en 2 ml de THF se le añadieron 0,1 g (2 mmol) de hidróxido de litio monohidratado en 0,5 ml de agua. La reacción se agitó durante 16 h, tiempo después del cual se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en 2 ml de DMF y 0,5 g (2 mmol) de EDCI, y se añadieron 0,3 g (2 mmol) de HOBT y la mezcla se agitó durante 2 h. Después, la reacción se evaporó, el residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar, después de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano/EtOAc 4:6 a 1:1), el compuesto del título con un rendimiento del 78 % en forma de una goma incolora. EM: 416,3 (MH^+).

C) 3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido (S)-4-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico

A 0,63 g (2 mmol) de éster bencílico del ácido (S)-4-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-5-ciano-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico en 10 ml de DMSO se le añadieron 0,21 g (2 mmol) de carbonato potásico, seguido de 0,6 ml (6 mmol) de peróxido de hidrógeno acuoso al 35 %. La mezcla se calentó hasta que la reacción comenzó a burbujear y después se detuvo calentándola. La reacción se filtró, se diluyó con agua y se extrajo repetidamente con *terc*-butil metil éter. Los lavados orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar carboxamida en bruto. Esta se disolvió después en 15 ml de anhídrido acético/ácido acético (3:2), se enfrió a 0 ºC y se añadieron 0,76 g (11 mmol) de nitrito sódico, y la reacción se agitó durante 16 h. Después, la reacción se concentró a sequedad, se repartió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado, la fase orgánica se recogió, se secó

(Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se disolvió en 10 ml de THF y se añadieron 0,1 g 82 mmol) de hidróxido de litio monohidratado en 0,5 ml de agua y la reacción se agitó durante 16 h, tiempo después del cual se añadió resina Amberlite IR120 hasta que el pH fue 5, la reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1) y se añadieron 0,83 ml (2 mmol) de trimetilsilildiazometano 2 M en éter dietílico (burbujeo vigoroso) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La concentración y purificación por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano/EtOAc 4:6 a 1:1) dio el compuesto del título con un rendimiento del 30 % en forma de una goma de color amarillo claro. EM: 449,3 (MH^+).

D) 3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico

A 0,15 g (0,3 mmol) de 3-metil éster de 1-bencil éster del ácido (S)-4-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico en 5 ml de THF se le añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico al 37 %. La reacción se agitó durante 2 h, tiempo después del cual se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en 2 m de DMF, se añadieron 0,14 g (0,4 mmol) de HATU y 0,06 g (0,4 mmol) de clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (intermedio 2), seguido de 0,2 ml (1,2 mmol) de trietilamina. La reacción se agitó durante 1 h, tiempo después del cual el disolvente se evaporó, el residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar después de una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de una espuma incolora. EM: 502,4 (MH^+).

E) Éster metílico del ácido (S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-metil-6-oxo-piperazin-2-carboxílico

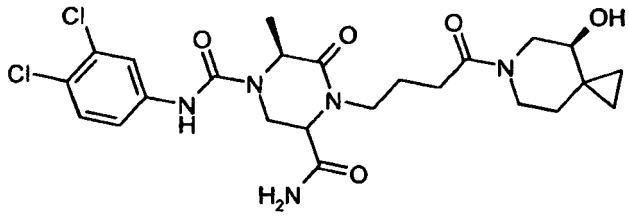
A 0,17 g (0,33 mmol) de 3-metil éster 1-bencilo éster del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxobutil]-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico en 5 ml de MeOH se le añadieron 0,05 g de paladio al 10 % sobre carbono y la reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno (globo) durante 1 h. Después, la mezcla se filtró a través de Hyflo y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en 2 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron 0,06 g (0,34 mmol) de 3,4-diclorofeniisocianato. La reacción se agitó durante 0,5 h, tiempo después del cual se concentró para dar, después de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH 1:0-9:1), el compuesto del título con un rendimiento del 77 % en forma de una goma incolora. EM: 555,1 (MH^+, 2Cl).

F) Ácido (2RS,5S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-metil-6-oxo-piperazin-2-carboxílico (60 %ds)

A 0,15 g (0,26 mmol) de éster metílico del ácido (S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-metil-6-oxo-piperazin-2-carboxílico en 2 ml de MeOH se le añadieron 0,01 g (0,26 mmol) de hidróxido de litio monohidratado. La reacción se agitó durante 16 h, tiempo después del cual se añadió resina Amberlite IR120 hasta que el pH fue 5 y la reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 73 %, una mezcla 6:4 de diastereoisómeros, en forma de una goma incolora. EM: 541,3 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 121

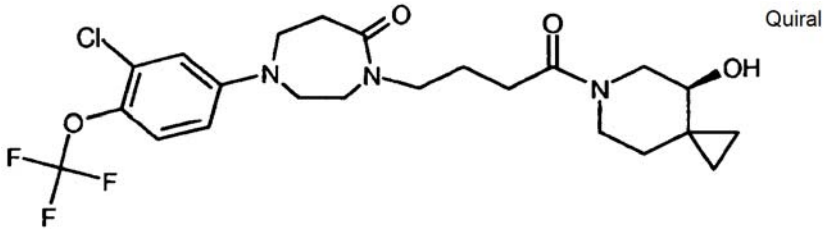
1-[(3,4-Dicloro-fenil)-amida] de 3-amida del ácido (3RS,6S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico (50 %ds)



A 0,05 g (0,1 mmol) de ácido (S)-4-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-metil-6-oxo-piperazin-2- carboxílico en 1 ml de DMF se le añadieron 0,04 g (0,1 mmol) de HATU y 0,05 ml de trietilamina seguido de 0,02 g (0,03 mmol) de carbonato de amonio. La mezcla se agitó durante 1 h, tiempo después del cual la reacción se concentró, el residuo se redisolvió en CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar después de una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) el compuesto del título con un rendimiento del 89 % en forma de un sólido incoloro. EM: 540,3 (MH^+, 2Cl).

Ejemplo 122

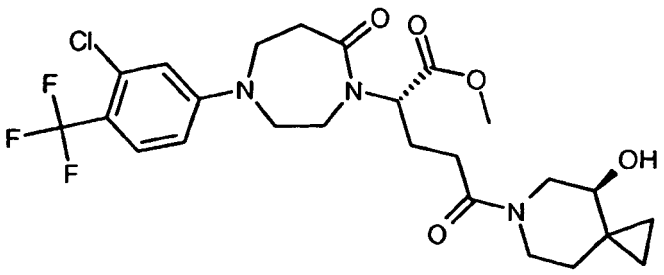
1-(3-Cloro-4-tritluorometoxi-fenil)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-[1,4]di-azepan-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 15, ácido 4-[4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-7-oxo-[1,4]di-azepan-1-il]-butírico (intermedio 40) y (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 54 %, en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 504,19 (MH^+, Cl).

Ejemplo 123

Éster metílico del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico



A) Éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito para el intermedio 31, 4-bromo-2-cloro-1-trifluorometil-benceno y 3-bromopropionato de *terc*-butilo dieron el compuesto del título con un rendimiento del 53 % en forma de un aceite de color amarillo. EM: 323 (M^+, Cl).

B) Éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-metoxicarbonilmetil-amino]-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito para el 40B, éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-propiónico y bromoacetato de metilo dieron el compuesto del título con un rendimiento del 34 % en forma de un aceite de color amarillo. EM: 396,12 (MH^+, Cl).

C) Éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito para el intermedio 40C, éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-metoxi-carbonilmetil-amino]-propiónico y $LiBH_4$ (2 M en THF)/ MeOH dieron el compuesto del título con un rendimiento del 84 % en forma de un aceite de color amarillo. EM: 368,12 (MH^+, Cl).

D) Éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito para el intermedio 40D, éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-propiónico se oxidó para dar compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite de color amarillo. EM: 365 (M^+, Cl).

E) Éster metílico del ácido (S)-2-{2-[(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amino]-etilamino}-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-entanoico

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 14C, éster *terc*-butílico del ácido 3-[(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico y éster metílico del ácido (S)-2-amino-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico; compuesto con HCl (intermedio 41) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 52 % en forma de una espuma de color amarillo. EM: 620,27 (MH^+, Cl).

F) Diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-{2-[(2-carboxil-etil)-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amino]-etilamino}-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico

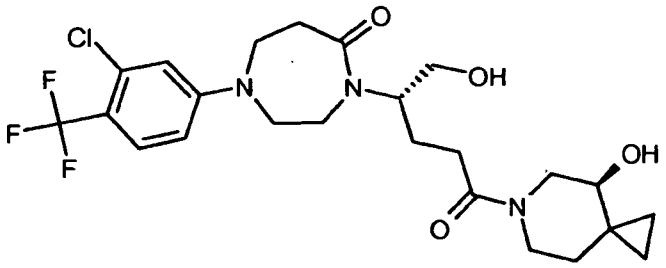
Una solución de 0,47 g (0,8 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-{2-[(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amino]-etilamino}-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico en 2,2 ml de dioxano se enfrió (10 ºC), se trató con 1,9 ml (7,6 mmol) de una solución de HCl (4 M en dioxano), 2 gotas de agua y se agitó a TA durante 22 h. La solución se evaporó, se suspendió en acetonitrilo y se evaporó (3 x) para producir 0,47 g (92 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM (CL/EM): 564 (MH^+, Cl).

G) Éster metílico del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-oxo-[1,4]-diazepan-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico

De manera análoga al procedimiento descrito para el intermedio 40G, diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-{2-[(2-carboxietil)-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amino]-etilamino}-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico se cicló para dar compuesto del título con un rendimiento del 27 % en forma de un sólido de color blanquecino. EM: 546,20 (MH^+, Cl).

Ejemplo 124

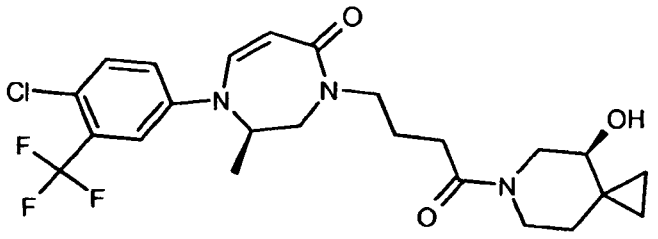
1-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-[1,4]diazepan-5-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para el intermedio 40C, éster metílico del ácido (S)-2-[4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico (ejemplo 123) y $LiBH_4$ (2 M en THF)/MeOH dieron el compuesto del título con un rendimiento del 62 % en forma de un aceite de color amarillo. EM: 518,20 (MH^+, Cl).

Ejemplo 125

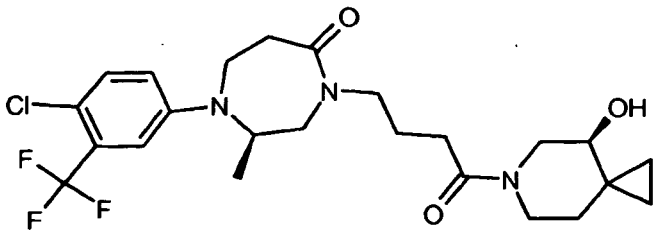
(R)-1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-ozo-butil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepin-5-ona (73 %ds)



De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 15, ácido 4-[(R)-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-[1,4]diazepin-1-il]-butírico (46 %ee) (intermedio 35) y (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 69 % en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: 544,19 (M+HCOO-, Cl).

Ejemplo 126

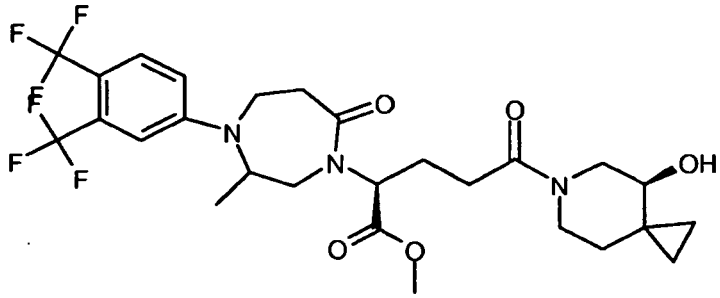
(R)-1-(4-Cloro-3-tritluorometil-fenil)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[25]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (73 %ds)



Una solución de 0,049 g (0,1 mmol) de (R)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,4]diazepin-5-ona (73 %ds) y 0,006 ml (0,1 mmol) de ácido acético en 2 ml de MeOH se trató con 0,005 g de PtO_2 y se agitó en una atmósfera de H_2 durante 1 día. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se evaporó de nuevo (3 veces) con tolueno y el disolvente se retiró al vacío para dar 0,048 g (98 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. EM: 502,21 (MH^+, Cl).

Ejemplo 127

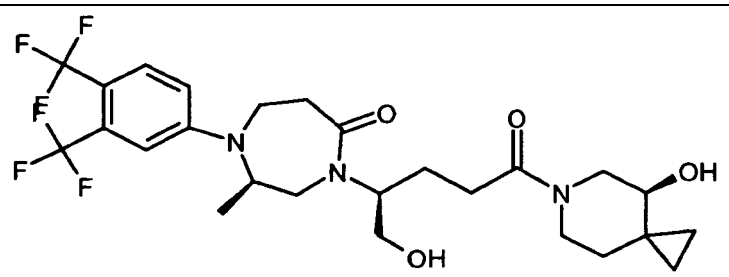
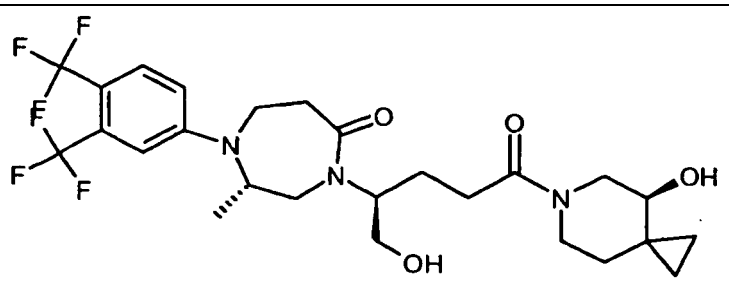
Éster metílico del ácido (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2-5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico



De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 15, 1-metil éster del ácido (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-pentanodióico (intermedio 42) y (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 73 % en forma de una espuma de color blanquecino. EM: 594,24 (MH^+).

Ejemplo 128 y 129

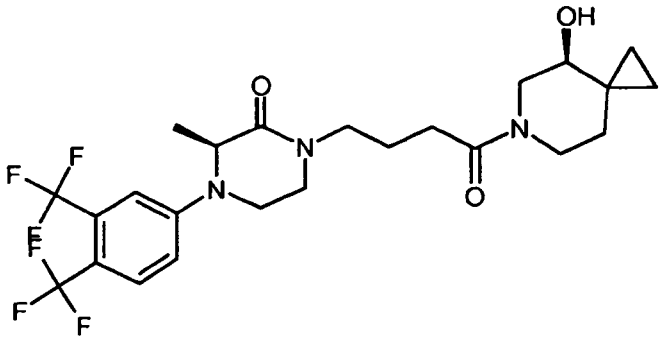
(R)-1-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)4-[(S)4-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-[1,4] diazepan-5-ona y (3,4-Dicloro-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

	Ejemplo 128
	Ejemplo 129

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 53, éster metílico del ácido (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-7-oxo-[1,4]diazepan-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico y $LiBH_4$ (2 M en THF) / MeOH dieron, después de una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 95:5), un 47 % de (R)-1-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona (ejemplo 128) en forma de una espuma de color blanco, EM: 566,25 (MH^+), Fr 0,18 (diclorometano/metanol 9:1) y el 29 % de (S)-1-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-[1,4]di-azepan-5-ona (ejemplo 129) en forma de un sólido de color blanco, EM: 566,25 (MH^+), Fr 0,08 (diclorometano/metanol 9:1).

Ejemplo 130

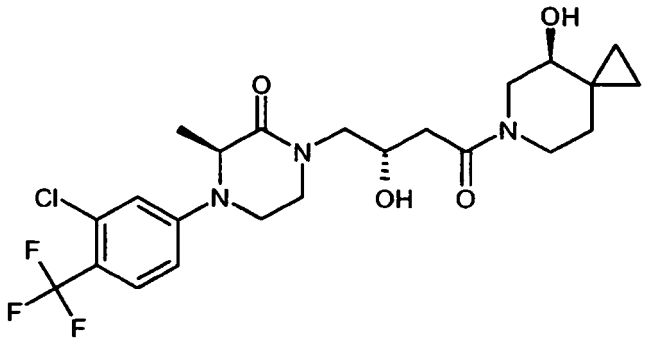
(S)-4-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona



De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 15, ácido 4-[(S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-butírico (intermedio 43) y (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 39 % en forma de una espuma de color blanquecino (con un 80 % de diastereoselectividad, procedente probablemente de las duras condiciones de microondas durante la síntesis del intermedio 43). EM: 522,22 (MH^+).

Ejemplo 131

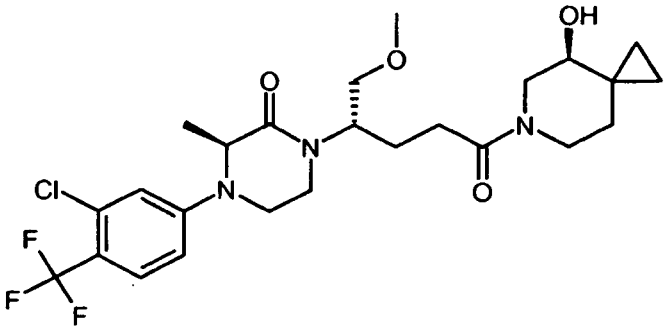
(S)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[(S)-2-hidroxi-4-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (80 %ds)



De manera análoga al ejemplo 15, ácido (S)-4-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-3-hidroxi-butírico (61 %ds) (intermedio 44) y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano/metanol 2 %) y precipitación (diclorometano/n-pentano), el compuesto del título con un rendimiento del 61 % (80 %ds) en forma de polvo de color blanco. EM: 504,19 (MH^+, 1Cl).

Ejemplo 132

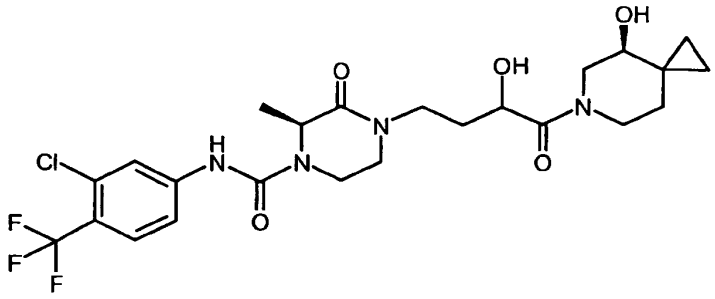
(S)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[(S)4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoximetil-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (90 %ds)



De manera análoga al intermedio 15, ácido (S)-4-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-metoxi-pentanoico (61 %ds) (intermedio 45) y 1,1 equiv. de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol; clorhidrato (intermedio 2) dieron, después de cromatografía ultrarrápida (SiO_2,n-heptano/isopropanol 1:1), el compuesto del título con un rendimiento del 30 % (90 %ds) en forma de un sólido ceroso de color blanquecino. EM: 532,22 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 133

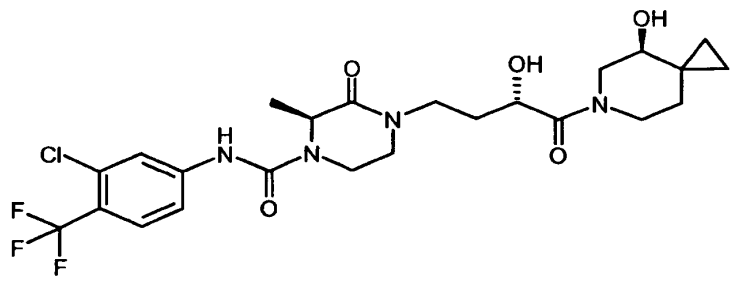
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-3-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



Una solución de 0,079 g (0,2 mmol) de (S)-1-[(R,S)-3-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 46) y 0,080 ml (0,7 mmol) de 4-metilmorfolina en 1,25 ml de diclorometano se trató a TA con 0,065 g (0,3 mmol) de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) en 1,25 ml de diclorometano. Después de 1 h, la reacción se extrajo con $KHSO_4$ acuoso al 10 % /EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, NaCl al 10 % y se secaron sobre Na_2SO_4 para producir, después de cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano/metanol 4 %), 0,087 g (66 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino. EM: 547,19 (MH^+, 1Cl).

Ejemplo 134

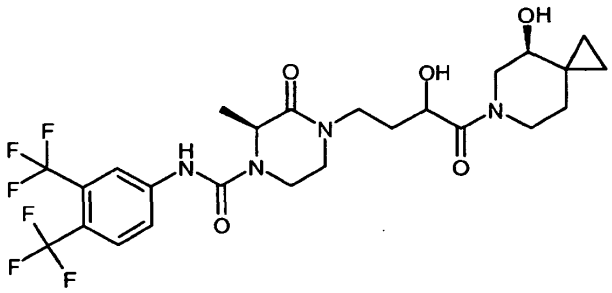
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-3-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 133, (S)-1-[(S)-3-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona; HCl (intermedio 47) y 1,2 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 74 % en forma de polvo de color blanco. EM: 547,2 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 135

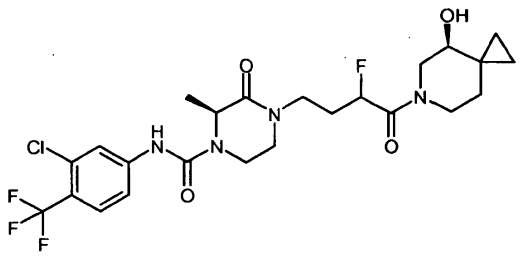
(3,4-Bis-tritluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-3-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 133, (S)-1-[(R,S)-3-hidroxi-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona (intermedio 46) y 1,2 equiv. de 4-isocianato-1,2-bis-trifluorometil-benceno (intermedio 26) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 90 % en forma de un polvo de color blanco. EM: 581,22 (MH^+).

Ejemplo 136

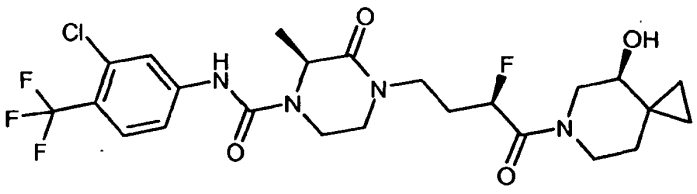
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R,S)-3-fluoro4-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

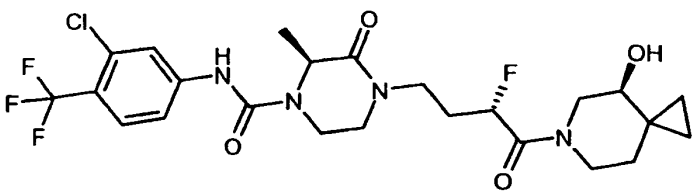


De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 133, (S)-1-[(R,S)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona; HCl (intermedio 48) y 1,2 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 57 % en forma de polvo de color blanco. EM: 549,19 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 137 y 138

(3-Cloro-4-tritluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R o S)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y (3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S o R)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

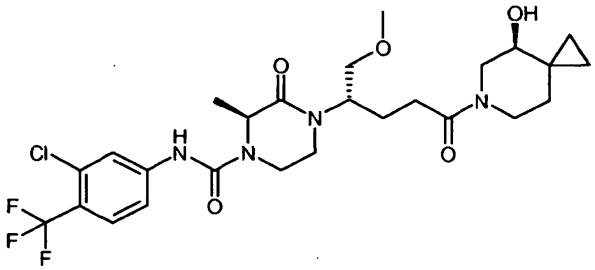




Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido ((S)-4-[(R,S)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 136) en un Reprosil Chiral NR, (40 % de isopropanol en n-heptano) para dar los dos diaestereoisómeros: 33 % (7,9 % calculado para la síntesis y la separación) de (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R o S)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 137) en forma de polvo de color blanco, EM: 549,19 (MH^+, 1Cl) y 37 % (8,4 % calculado para la síntesis y la separación) de (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S o R)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 138) en forma de polvo de color blanco, EM: 549,19 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 139

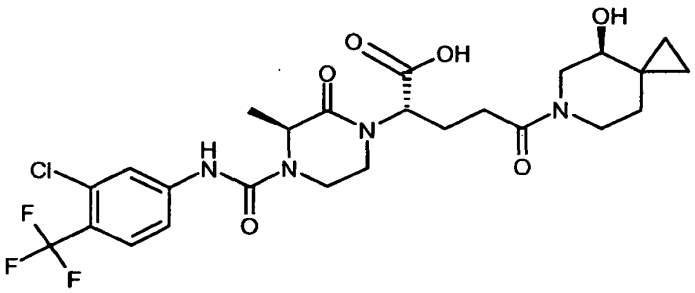
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-Hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 133, (S)-1-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metoximetil-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona; HCl (intermedio 49) y 1,2 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 74 % en forma de polvo de color blanco. EM: 575,23 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 140

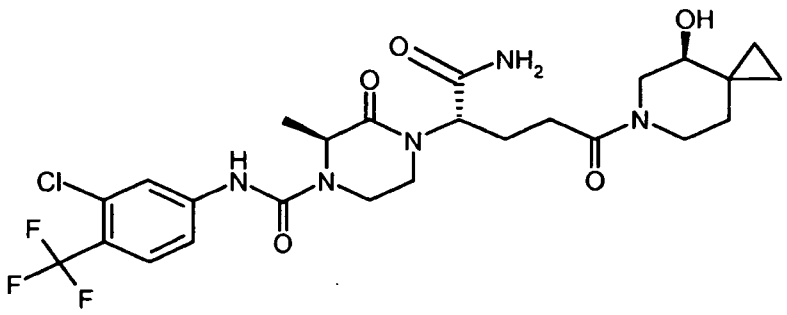
Ácido (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-tritluorometil-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[25]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico



De manera análoga al intermedio 5C, éster metílico del ácido (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico (ejemplo 52) dieron, con 1,1 equivalente de una solución ac. 1 M de hidróxido de litio en THF/MeOH después de calentar a TA durante una noche, el compuesto del título de forma cuantitativa en forma de un sólido de color blanco. EM: 575,2 (MH^+, 1Cl).

Ejemplo 141

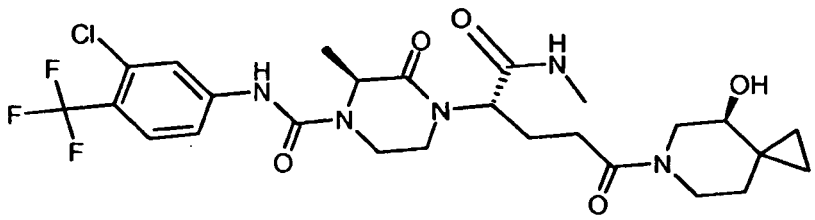
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-1-carbamoil-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (80 %ds, probablemente (S)-1-Carbamoílo y (R)-1-Carbamoílo)



Una solución de 0,068 g (0,10 mmol) de ácido (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico (ejemplo 140) en 1 ml de DMF se trató a 0 ºC con 0,033 ml (0,20 mmol) de trietilamina y 0,049 g (0,11 mmol) de HATU. Después de 1 h, se añadieron 0,009 g (0,10 mmol) de bicarbonato de amonio, después la suspensión se calentó de manera natural a TA durante una noche, se vertió en una solución acuosa al 10 % de $KHSO_4$ y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso al 10 %, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar, después de la purificación con cromatografía ultrarrápida (SiO_2, diclorometano/MeOH 95:5) y precipitación (diclorometano/n-pentano), 0,031 g (46 %) del compuesto del título en forma de sólido de color blanco (80 %ds, RMN 1H en d_6-DMSO a 120 ºC). EM: 574,20 (MH^+, Cl).

Ejemplo 142

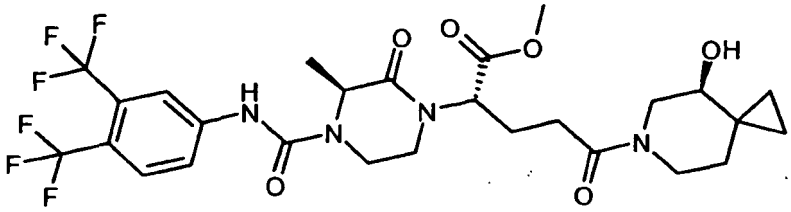
(3-Cloro-4-trifluorometilfenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-metilcarbamoil-4-oxobutil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (95,5 %ds)



De manera análoga al ejemplo 141, ácido (S)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico (ejemplo 140), después de 5 min de preactivación con HATU y 1,5 equivalentes de metilamina (8 M en etanol), dieron el compuesto del título con un rendimiento del 53 % en forma de un sólido de color blanquecino (95,5 %ds, reprosil chiral-NR, n-heptano:etanol 3:2). EM: 588,22 (MH^+, 1Cl).

Ejemplo 143

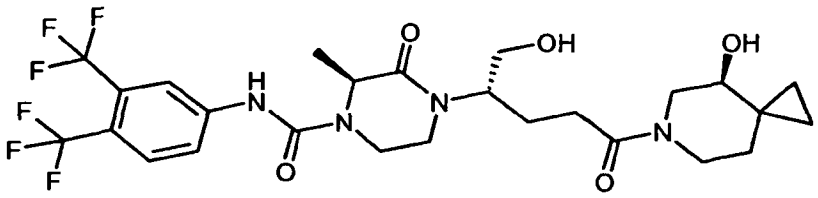
(S)-2-[(S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico éster metílico del ácido



De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 133, éster metílico del ácido (S)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico, clorhidrato (intermedio 29) y 1,3 equiv. de 4-isocianato-1,2-bis-trifluorometil-benceno (intermedio 26) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 89 % en forma de un sólido amorfo de color blanco. EM: 623,22 (MH^+).

Ejemplo 144

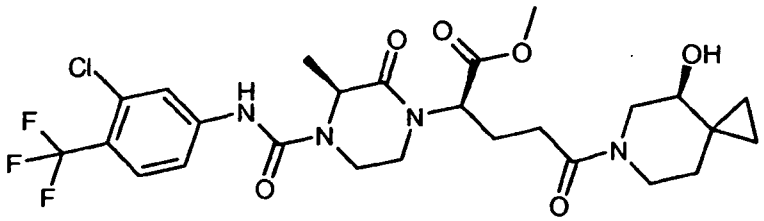
(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)4-((S)4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 53, éster metílico del ácido (S)-2-[(S)-4-(3,4-bis-trifluorometil-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico (ejemplo 143) y $LiBH_4$ (2 M en THF) / MeOH dieron el compuesto del título con un rendimiento del 79 % en forma de un sólido amorfo de color blanco. EM: 595,23 (MH^+).

Ejemplo 145

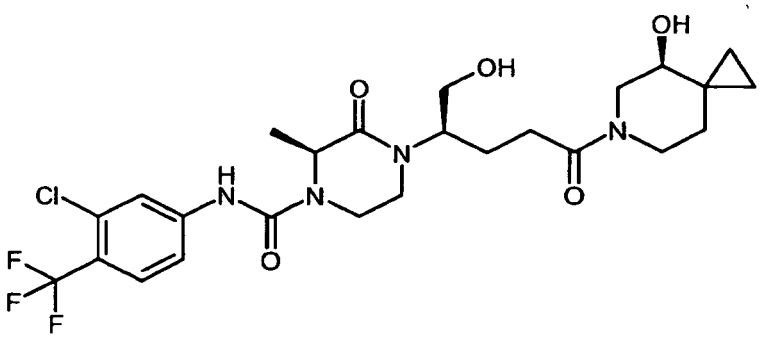
Éster metílico del ácido (R)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilcarbamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico



De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 133, éster metílico del ácido (R)-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-2-((S)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico; clorhidrato (intermedio 50) y 1,2 equiv. de 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) dieron el compuesto del título con un rendimiento del 85 % en forma de un sólido amorfo de color blanco. EM: 589,20 (MH^+, Cl).

Ejemplo 146

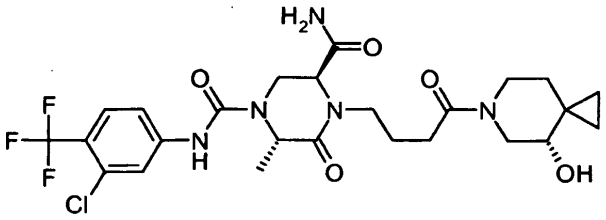
(3-Cloro-4-tritluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(R)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 53, éster metílico del ácido (R)-2-[(S)-4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenilcar-bamoil)-3-metil-2-oxo-piperazin-1-il]-5-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-5-oxo-pentanoico (ejemplo 145) y $LiBH_4$ (2 M en THF)/MeOH dieron el compuesto del título con un rendimiento del 66 % en forma de un sólido amorfo. EM: 561,20 (MH^+, 1Cl).

Ejemplo 147

(3S,6S)-N1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(4-((S)-4-hidroxi-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-oxobutil)-6-metil-5-oxopiperazin-1,3-dicarboxamida



A) Éster bencílico del ácido (2S,5RS)-4-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-5-carbamoil-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en la primera etapa de la preparación de ejemplo 120 (etapa C) proporcionado una goma incolora. EM: 434,30 (MH^+)

B) Éster bencílico del ácido (2S,5R)-5-carbamoil-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico y Éster bencílico del ácido (2S,5S)-5-carbamoil-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en ejemplo 120 etapa D, se hidrolizó en primer lugar éster bencílico del ácido (2S,5RS)-4-(3-*terc*-butoxicarbonil-propil)-5-carbamoil-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico con HCl y después se acopló con clorhidrato de (S)-6-aza-espiro[2,5]octan-4-ol (intermedio 2). Los dos diastereoisómeros pudieron separarse por una cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2. EtOAc/MeOH 1:0-9:1), proporcionando en primer lugar éster bencílico del ácido (2S,5R)-5-carbamoil-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico con un rendimiento del 22 % en forma de un sólido amorfo de color blanco, EM: 487,30 (MH^+) y después, éster bencílico del ácido (2S,5S)-5-carbamoil-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico con un rendimiento del 20 %, en forma de una espuma incolora EM: 487,30 (MH^+).

C) Amida del ácido (2S,5S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-metil-6-oxo-piperazin-2-carboxílico

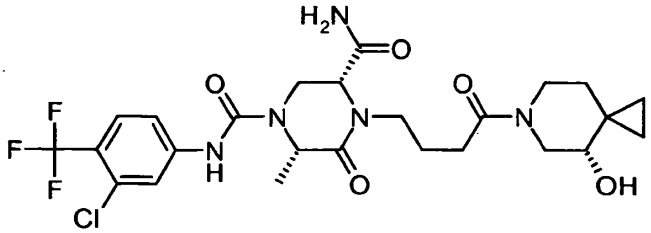
De manera análoga al procedimiento descrito en la primera parte del ejemplo 120, etapa E, se trató éster bencílico del ácido (2S,5S)-5-carbamoil-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico con paladio al 10 % sobre carbono y la reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno, proporcionando el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de una espuma incolora. EM: 353,4 (MH^+).

D) (3S,6S)-N1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(4-((S)-hidroxi-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-oxobutil)-6-metil-5-oxopiperazin-1,3-dicarboxamida

De manera análoga al procedimiento descrito en la segunda parte del ejemplo 120, etapa E, se hizo reaccionar amida del ácido (2S,5S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-metil-6-oxo-piperazin-2-carboxílico con 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 88 % en forma de un sólido incoloro. EM: 574,3 (MH^+. 1Cl).

Ejemplo 148

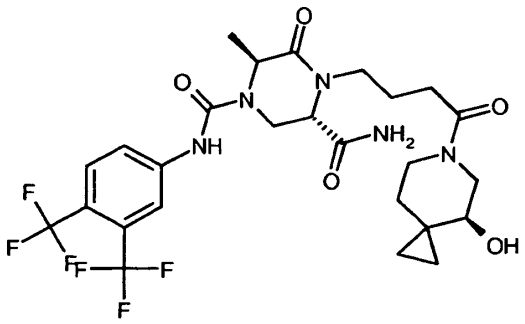
(3R,6S)-N1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(4-((S)-4-hidroxi-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-oxobutil)-6-metil-5-oxopiperazin-1,3-dicarboxamida



De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 120, etapa E, se desprotegió en primer lugar el éster bencílico del ácido (2S,5R)-5-carbamoil-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (ejemplo 147 etapa B) usando paladio al 10 % sobre carbono y después se hizo reaccionar posteriormente con 2-cloro-4-isocianato-1-trifluorometil-benceno (intermedio 16) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 73 % en forma de un sólido incoloro. EM: 574,3 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 149

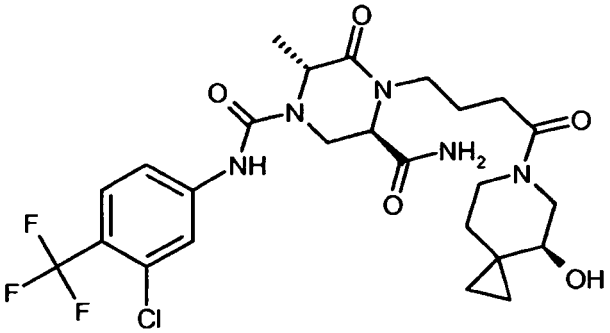
1-[(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida] de 3-amida del ácido (3S,6S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 147, etapa D, se hizo reaccionar amida del ácido (2S,5S)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-metil-6-oxo-piperazin-2-carboxílico con 4-isocianato-1,2-bis-trifluorometil-benceno (intermedio 26) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 70 % en forma de un sólido incoloro. EM: 608,1 (MH^+).

Ejemplo 150

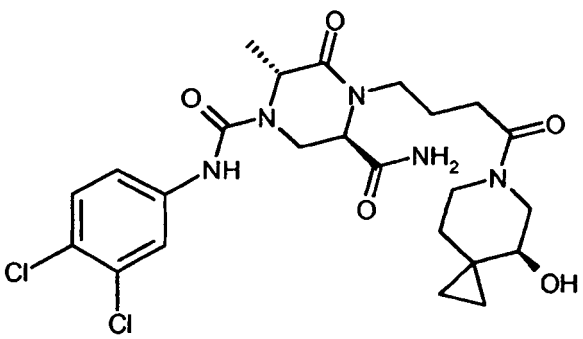
1-[(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida] de 3-amida (3R,6R)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó en de manera análoga al ejemplo 147, excepto que en lugar de partir de éster metílico del ácido (S)-2-[benziloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (intermedio 12C), se usó éster metílico del ácido (R)-2-[benciloxicarbonil-(2-oxo-etil)-amino]-propiónico (que se había preparado de manera análoga a partir de metil éster D-alanina) para dar un sólido de color blanco. EM: 574,2 (MH^+, 1 Cl).

Ejemplo 151

1-[(3,4-Dicloro-fenil)-amida] de 3-amida del ácido (3R,6R)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 150, usándose 3,4-diclorofenilisocianato en la última etapa para dar un sólido de color blanco. EM: 540,3 (MH^+, 2C1).

Ejemplo A

Los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de un modo convencional:

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de 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
Glicolato sódico de almidón,	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de recubrimiento:		
Hidroxipropilmetilcelulosa,	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

El principio activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato sódico de almidón y estereato de magnesio y se comprime para dar núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa de la película de recubrimiento anteriormente mencionada.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de un modo convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan y se mezclan y se usan para rellenar cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I),	3,0 mg
Polietilenglicol 400,	150,0 mg
Ácido acético	c.s., hasta pH 5,0.
Agua para soluciones inyectables	Hasta 1,0 ml

El principio activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5,0 mediante ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad restante de agua. La solución se filtra, se rellenan viales usando un excedente adecuado y se esterilizan.

Ejemplo D

Las cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de un modo convencional:

Contenido de la cápsula	
Compuesto de fórmula (I),	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de semilla de soja hidrogenado	8,0 mg

Contenido de la cápsula	
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de semilla de soja	110,0 mg
Peso del contenido de las cápsulas	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina,	75,0 mg
Glicerol al 85 %,	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El principio activo se disuelve en una fusión en caliente de los otros ingredientes y se rellenan capsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado con la mezcla. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales.

Ejemplo E

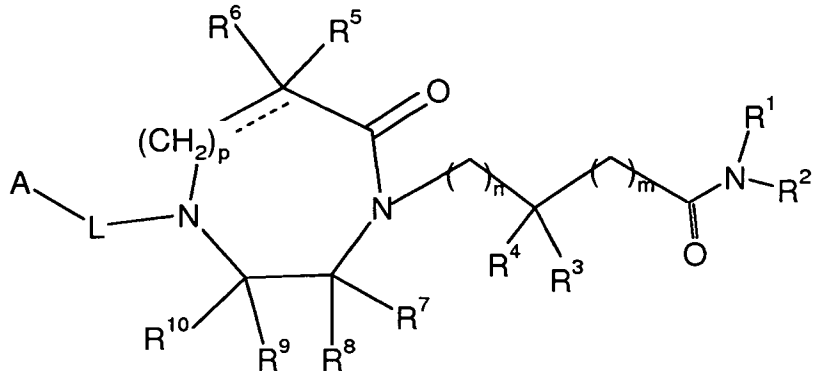
Las bolsitas que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de un modo convencional:

Compuesto de fórmula (I),	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estereato de magnesio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

El principio activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estereato de magnesio y con los aditivos aromatizantes y se rellenan las bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en el que

es un enlace simple;

A es fenilo o naftilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, halo alquilo C_{1-6} y halo alcoxi C_{1-6};

L es un enlace, N(R')-C(=O), NH-C(=S) o CH=CH-C(=O), en el que R' es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^d, y en el que uno de los átomos de carbono en el anillo de dicho heterociclilo formado por R^1 y R^2 está opcionalmente reemplazado por C=O o SO_2; y/o uno de los átomos de carbono en el anillo del heterociclilo formado por R^1 y R^2 es también un átomo de carbono de anillo, de otro anillo que es cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} y en los que uno o dos átomos de carbono en el anillo de dicho otro anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo;

R^3 y R^4 son, independientemente el uno del otro, seleccionados entre el grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- hidroxi,
- alquilo C_{1-6},
- alcoxi C_{1-6},
- cicloalquilo C_{3-7},
- cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-6},
- alcoxicarbonilo C_{1-6},
- carboxilo,
- carbamoílo,
- carbamoílo sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6},
- alcoxicarboniloxi C_{1-6},
- aminocarboniloxi sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6},
- alquilcarboniloxi C_{1-20}-alquilo C_{1-6},
- alcoxicarboniloxi C_{1-20}-alquilo C_{1-6},
- arilcarboniloxi-alquilo C_{1-6}, en el cual, dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halo alcoxi C_{1-6};
- aminocarboniloxi-alquilo C_{1-6} sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6},
- aminocarboniloxi-alquilo C_{1-6} sustituido con arilo, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halo alcoxi C_{1-6}
- hidroxi-alquilo C_{1-6},
- alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6},
- halógeno o
- halo alquilo C_{1-6};

p es 0 o 1;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, en el que dicho alquilo C_{1-6} y dicho cicloalquilo C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente

entre el grupo que consiste en amino, hidroxi, carboxilo, carbamoílo, carbamoílo sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6} y alcoxicarbonilo C_{1-6}; o R^5 y R^6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo;
R^7, R^8, R^9 y R^{10} son independientemente uno del otro, seleccionados entre el grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- carboxilo,
- carbamoílo,
- carbamoílo sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6},
- alquilo C_{1-6}, está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi C_{1-6}, carboxilo, carbamoílo, carbamoílo sustituido con mono o di-alquilo C_{1-6} y alcoxicarbonilo C_{1-6}, arilo y heteroarilo, en el que dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halo alcoxi C_{1-6};
- cicloalquilo C_{3-7} o
- arilo;

R^d es hidroxi, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, hidroxi alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-carboniloxi, acilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, fenilo, fenil-alquilo C_{1-3}, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-3} y heterociclilo, y estando el fenilo de dicho fenilo y dicho fenil-alquilo C_{1-3}, el heteroarilo de dicho heteroarilo y dicho heteroaril-alquilo C_{1-3}, y el heterociclilo, opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, NR^aR^b, halógeno, alquilo C_{1-6}, halo alquilo C_{1-6}, hidroxi alquilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, acilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^a-C(O)-R^b$, $-NR^a-C(O)-OR^b$, $-NR^a-C(O)-NR^b$, $-NR^a-SO_2-R^b$, $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)OR^a$, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6} y alquiltio C_{1-6} y uno o dos átomos de carbono en el anillo del heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carboxilo;
R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};
n es un número entero de 0 a 2;
m es un número entero de 0 a 2;
m+n es un número entero de 0 a 3;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometilo y trifluorometoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una piperidilo o pirrolidinilo, y dicho piperidilo y pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxi alquilo C_{1-6} e hidroxi alquilo C_{1-6}, y/o
uno de los átomos de carbono en el anillo de dicho piperidilo y pirrolidinilo formados por R^1 y R^2 está también compartido por un cicloalquilo C_{3-7}.
o un heterociclilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es 0 o 1, m es 1 o 2 y n + m es 1 o 2.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o hidroxi alquilo C_{1-4} y el otro es hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que uno de R^5 y R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y el otro es hidrógeno.

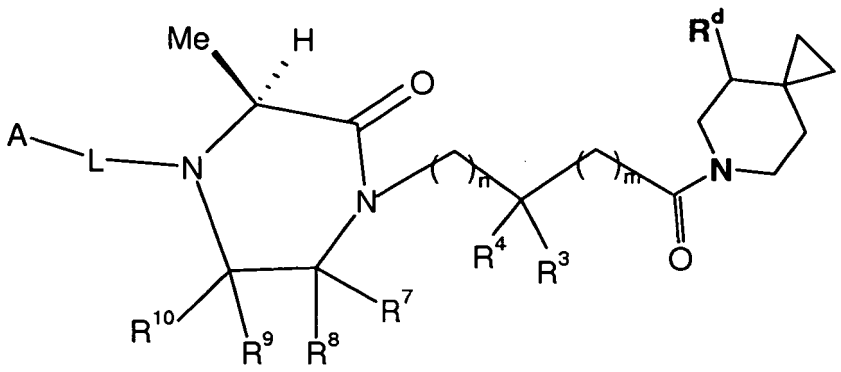
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y el otro es hidrógeno, y uno de R^7 y R^8 es carbamoílo, carboxilo o hidrógeno y el otro es hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que uno de R^9 o R^{10} es metilo y el otro es hidrógeno, y R^7, R^8 son hidrógeno, más preferentemente R^7, R^8, R^9 y R^{10} son hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que L es NH-C(=O) o un enlace, más preferentemente L es NH-C(=O).

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que uno de R^5 y R^6 es hidrógeno o metilo y el otro es hidrógeno, R^7, R^8, R^9 y R^{10} son hidrógeno, en el que L es NHC(=O), y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman (S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-ilo.

12. Un compuesto de fórmula (I") de acuerdo con la reivindicación 1,



(I"),

en el que A, L, n, m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^d son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

(4-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico
(S)-4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-3-metil-piperazin-2-ona
1-[(E)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-acriloil]-4-[3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-[1,4]diazepan-5-ona
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-5-oxo-[1,4]diazepano-1-carboxílico;
1-((3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-[1,4]diazepan-5-ona;
(R)-1-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-[1,4]diazepan-5-ona;
(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S o R)-3-fluoro-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico;
(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-4-[(S)-4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-1-hidroximetil-4-oxo-butil]-2-metil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico;
(3S,6S)-N1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(4-((S)-4-hidroxi-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-oxobutil)-6-metil-5-oxopiperazin-1,3-dicarboxamida;
1-[(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-amida] de 3-amida del ácido (3S,6S)-4-[4-((S)-4-hidroxi-6-aza-espiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-butil]-6-metil-5-oxo-piperazin-1,3-dicarboxílico.

14. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1-14 para su uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad arterial oclusiva periférica, isquemia crítica de las extremidades, pacientes con placa ateroesclerótica vulnerable, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, lesión por isquemia-reperfusión, ictus, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterotrombosis y/o quemaduras/úlceras en diabetes/isquemia crítica de las extremidades o asma.