

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 827**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/10** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 9/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2011 E 14185954 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2821407**

54 Título: **Antagonistas del receptor de piperidinona carboxamida azaindano CGRP**

30 Prioridad:

**12.11.2010 US 413077 P**

**20.12.2010 US 201061425034 P**

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

**09.03.2017**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**BELL, IAN, M.;  
FRALEY, MARK, E.;  
GALLICCHIO, STEVEN, N.;  
GINNETTI, ANTHONY;  
MITCHELL, HELEN, J.;  
PAONE, DANIEL, V;  
STAAS, DONNETTE, D;  
WANG, CHENG;  
ZARTMAN, C. BLAIR y  
STEVENSON, HEATHER, E.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 604 827 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de piperidinona carboxamida azaindano CGRP

5 **Antecedentes de la invención**

El CGRP (Péptido relacionado con el gen de calcitonina) es un péptido de 37 aminoácidos de origen natural que se genera mediante procesamiento alternativo específico de tejido de ARN mensajero de calcitonina y está ampliamente distribuido en los sistemas nerviosos central y periférico. El CGRP se localiza predominantemente en neuronas sensoriales aferentes y centrales y media en varias acciones biológicas, incluyendo la vasodilatación. El CGRP se expresa en formas alfa y beta que varían en uno y tres aminoácidos en la rata y el ser humano, respectivamente. El CGRP-alfa y CGRP-beta presentan propiedades biológicas similares. Cuando se libera de la célula, el CGRP inicia sus respuestas biológicas uniéndose con el receptor de CGRP que es un heterodímero consistente en el receptor de tipo calcitonina acoplado a la proteína G (CLR) en asociación con la proteína transmembrana individual conocida como proteína modificadora de la actividad del receptor 1 (RAMP<sub>1</sub>). Los receptores de CGRP se acoplan predominantemente a la activación de la adenilil ciclasa y se han identificado y evaluado farmacológicamente en varios tejidos y células, incluyendo los de origen cerebral, cardiovascular, endotelial y de músculo liso.

El CGRP es un potente neuromodulador que se ha implicado en la patología de trastornos cerebrovasculares tales como migraña y cefalea en racimo. En estudios clínicos, se ha descubierto que se producen niveles elevados de CGRP en la vena yugular durante ataques de migraña (Goadsby *et al.* (1990) *Ann. Neurol.* 28, 183-187), los niveles salivares de CGRP están elevados en sujetos con migraña entre (Bellamy *et al.* (2006) *Headache* 46, 24-33) y durante los ataques (Cady *et al.* (2009) *Headache* 49, 1258-1266), y se ha mostrado que el CGRP en sí mismo desencadena cefalea migrañosa (Lassen *et al.* (2002) *Cephalalgia* 22, 54-61). En ensayos clínicos, se ha mostrado que el antagonista del receptor de CGRP BIBN4096BS es eficaz en el tratamiento de ataques agudos de migraña (Olesen *et al.* (2004) *New Engl. J. Med.* 350, 1104-1110) y era capaz de prevenir la cefalea inducida por infusión de CGRP en un grupo de control (Petersen *et al.* (2005) *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 202-213). El antagonista del receptor de CGRP biodisponible por vía oral telcagepant también ha mostrado eficacia antimigraña en ensayos clínicos de fase III (Ho *et al.* (2008) *Lancet* 372, 2115-2123; Connor *et al.* (2009) *Neurology* 73, 970-977).

La activación mediada por CGRP del sistema trigeminovascular puede desempeñar un papel clave en la patogénesis de la migraña. Adicionalmente, el CGRP activa receptores en el músculo liso de vasos intracraneales, lo que conduce a una mayor vasodilatación, que se cree que contribuye al dolor de cefalea durante los ataques de migraña (Lance, *Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide*, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9). La arteria meníngea media, la arteria principal en la duramadre, está inervada por fibras sensoriales del ganglio del trigémino que contiene varios neuropéptidos, incluyendo CGRP. La estimulación del ganglio del trigémino en el gato dio como resultado de niveles aumentados de CGRP, y en seres humanos, la activación del sistema del trigémino provocó rubor facial y niveles aumentados de CGRP en la vena yugular externa (Goadsby *et al.* (1988) *Ann. Neurol.* 23, 193-196). La estimulación eléctrica de la duramadre en ratas aumentó el diámetro de la arteria meníngea media, un efecto que se bloqueó por la administración previa de CGRP (8-37), un antagonista del receptor de CGRP peptídico (Williamson *et al.* (1997) *Cephalalgia* 17, 525-531). La estimulación del ganglio del trigémino aumentó el flujo sanguíneo facial en la rata, que se inhibió por CGRP (8-37) (Escott *et al.* (1995) *Brain Res.* 669, 93-99). La estimulación eléctrica del ganglio del trigémino en títi produjo un aumento del flujo sanguíneo facial que podría bloquearse por el antagonista del receptor de CGRP no peptídico BIBN4096BS (Doods *et al.* (2000) *Br. J. Pharmacol.* 129, 420-423). Por lo tanto los efectos vasculares de CGRP pueden atenuarse, prevenirse o invertirse por un antagonista del receptor de CGRP.

Se ha demostrado que la vasodilatación mediada por CGRP de la arteria meníngea media de la rata sensibiliza las neuronas del núcleo caudal del trigémino (Williamson *et al.*, *The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, y Adrenomedullin*, Landes Bioscience, 2000, 245-247). De forma similar, la distensión de los vasos sanguíneos duros durante la cefalea de migraña puede sensibilizar las neuronas del trigémino. Algunos de los síntomas asociados de la migraña, incluyendo dolor extra-craneal y alodinia facial, pueden ser el resultado de neuronas del trigémino sensibilizadas (Burststein *et al.* (2000) *Ann. Neurol.* 47, 614-624). Un antagonista de CGRP puede ser beneficioso en la atenuación, prevención o inversión de los efectos de la sensibilización neuronal.

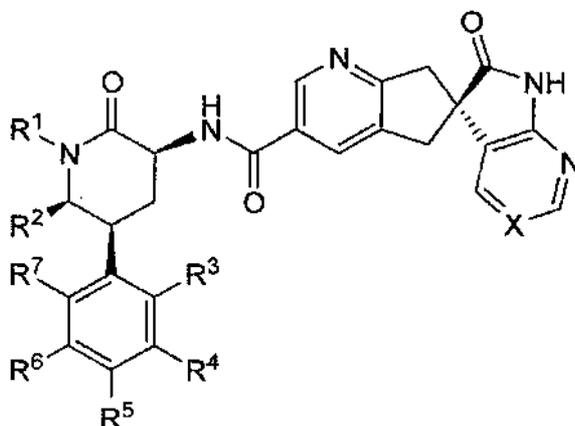
La capacidad de los compuestos de la presente invención para actuar como antagonistas del receptor de CGRP los hace agentes farmacológicos útiles para trastornos que implican CGRP en seres humanos y animales, pero particularmente en seres humanos. Dichos trastornos incluyen migraña y cefalea en racimo (Doods (2001) *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2, 1261-1268; Edvinsson *et al.* (1994) *Cephalalgia* 14, 320-327); cefalea de tipo tensión crónica (Ashina *et al.* (2000) *Neurology* 14, 1335-1340); dolor (Yu *et al.* (1998) *Eur. J. Pharmacol.* 347, 275-282); dolor crónico (Hulsebosch *et al.* (2000) *Pain* 86, 163-175); inflamación neurogénica y dolor inflamatorio (Holzer (1988) *Neuroscience* 24, 739-768; Delay-Goyet *et al.* (1992) *Acta Physiol. Scand.* 146, 537-538; Salmon *et al.* (2001) *Nature Neurosci.* 4, 357-358); dolor ocular (May *et al.* (2002) *Cephalalgia* 22, 195-196), dolor dental (Awawdeh *et al.* (2002) *Int. Endocrin. J.* 35, 30-36); diabetes mellitus no insulino-dependiente (Molina *et al.* (1990) *Diabetes* 39, 260-265); trastornos vasculares; inflamación (Zhang *et al.* (2001) *Pain* 89, 265); artritis, hiperactividad bronquial, asma (Foster *et al.* (1992) *Ann. NY Acad Sci.* 657, 397-404; Schini *et al.* (1994) *Am. J. Physiol.* 267, H2483-H2490; Zheng *et al.* (1993) *J. Virol* 67,

5786-5791); choque, septicemia (Beer *et al.* (2002) Crit. Care Med. 30, 1794-1798); síndrome de abstinencia de opiáceos (Salmon *et al.* (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358); tolerancia a la morfina (Menard *et al.* (1996) J. Neurosci. 16, 2342-2351); sofocos en hombres y mujeres (Chen *et al.* (1993) Lancet 342, 49; Spetz *et al.* (2001) J. Urology 166, 1720-1723); dermatitis alérgica (Wallengren (2000) Contact Dermatitis 43, 137-143); psoriasis; encefalitis, traumatismo cerebral, isquemia, ictus, epilepsia y enfermedades neurodegenerativas (Rohrenbeck *et al.* (1999) Neurobiol. Dis. 6, 15-34); enfermedades cutáneas (Geppetti y Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), enrojecimiento cutáneo neurogénico, piel rosácea y eritema; tinnitus (Herzog *et al.* (2002) J Membr. Biol. 189, 225); obesidad (Walker *et al.* (2010) Endocrinology 151,4257-4269); enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable (Hoffman *et al.* (2002) Scand. J. Gastroenterol. 37, 414-422) y cistitis. Es de particular importancia el tratamiento agudo o profiláctico de la cefalea, incluyendo migraña y cefalea de racimo.

La Patente de Estados Unidos N° 7.390.798, concedida el 24 de junio de 2008 y la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US 2010/0179166, publicada el 15 de julio de 2010, desvelan el antagonista del receptor de CGRP carboxamida. La presente divulgación se refiere a una clase de antagonistas del receptor de CGRP altamente potentes en comparación con análogos previamente desvelados, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un género de compuestos de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento agudo o profiláctico de cefalea migrañosa o cefalea en racimo junto con uno o más agentes seleccionados entre:

un agente anti-migraña; un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub>; un agonista de 5-HT<sub>1D</sub>; un agonista de 5-HT<sub>1F</sub>; un inhibidor de la ciclooxigenasa; un agente anti-inflamatorio no esteroideo o un agente anti-inflamatorio supresor de la citocina; un glucocorticoide y un analgésico;

en la que:

X se selecciona entre -C(R<sup>8</sup>)= o -N=, en la que R<sup>8</sup> es hidrógeno, F o CN;  
 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y [1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes según lo permitido por la valencia, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: F e hidroxilo;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo;  
 cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno entonces

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, F o Cl;  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, F o Cl;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno o F; y  
 R<sup>7</sup> se selecciona entre hidrógeno, F o Cl;  
 excepto que al menos dos de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> deben ser F o Cl a menos que R<sup>3</sup> sea F en cuyo caso R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>

pueden ser todos hidrógeno; y si R<sup>4</sup> es Cl entonces R<sup>7</sup> no puede ser Cl;

cuando R<sup>2</sup> es metilo entonces

- 5 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, F, Cl, o Br;  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, F o Cl;  
 R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno o F;  
 R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno o F; y  
 R<sup>7</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, F o Cl;  
 10 excepto que si R<sup>5</sup> es F entonces al menos tres de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> deben ser F; y si R<sup>4</sup> es metilo o Cl entonces R<sup>7</sup> no puede ser metilo o Cl.

Dentro del género, existe un primer subgénero de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X es -N=.

- 15 También dentro del género, existe un segundo subgénero de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X es -CH=.

- 20 También dentro del género, existe un tercer subgénero de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X es -C(CN)=.

También dentro del género, existe un cuarto subgénero de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, sustituido opcionalmente con 1 a 3 F o hidroxilo, o ambos.

- 25 Dentro del cuarto subgénero, existe una primera clase de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre: isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-metilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo y 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo.

- 30 Dentro de la primera clase, existe una primera subclase de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>1</sup> es 2,2,2-trifluoroetilo.

También dentro del género, existe un quinto subgénero de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

- 35 Dentro del quinto subgénero, existe una segunda clase de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que al menos dos de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son F o Cl, excepto que si R<sup>4</sup> es Cl entonces R<sup>7</sup> no puede ser Cl.

- 40 También dentro del quinto subgénero, existe una tercera clase de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>3</sup> es F y R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno.

También dentro del género, existe un sexto subgénero de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>2</sup> es metilo.

- 45 Dentro del sexto subgénero, existe una cuarta clase de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>5</sup> es F y al menos tres de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son F.

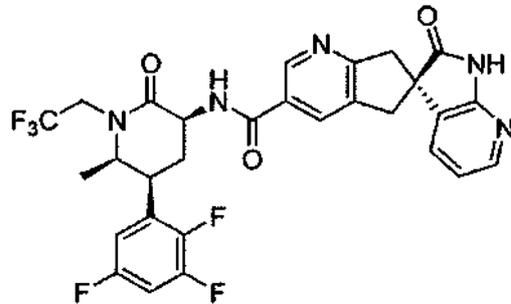
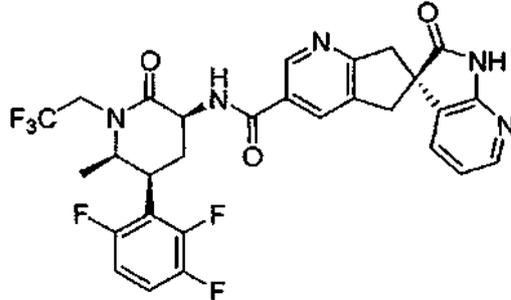
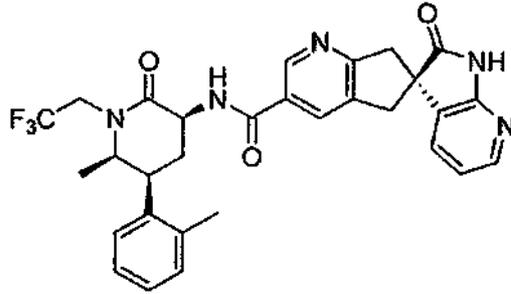
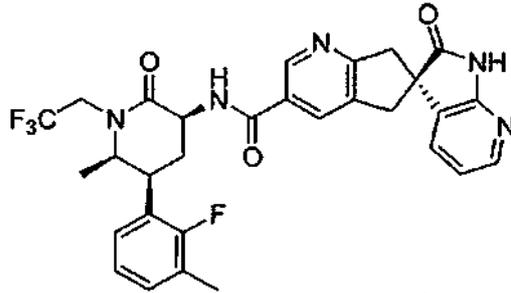
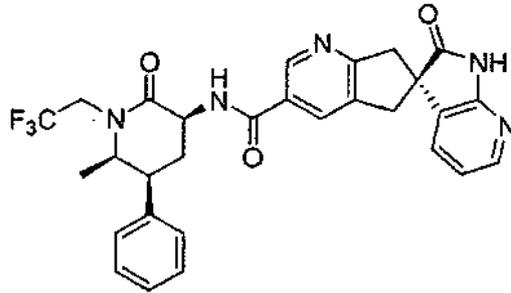
- 50 También dentro del sexto subgénero, existe una quinta clase de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno y si R<sup>4</sup> es metilo o Cl entonces R<sup>7</sup> no puede ser metilo o Cl.

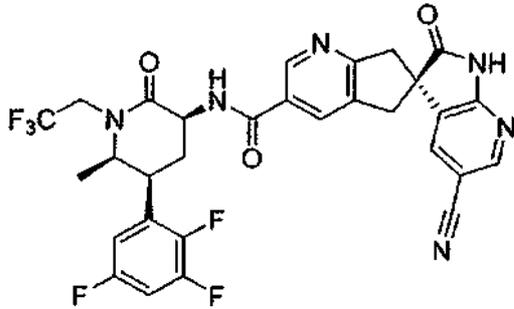
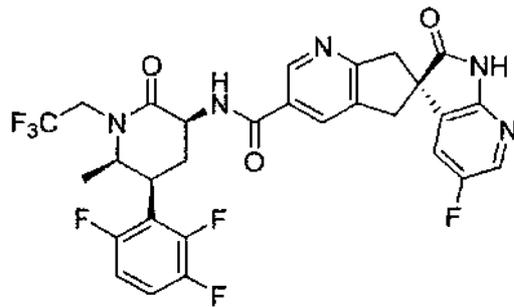
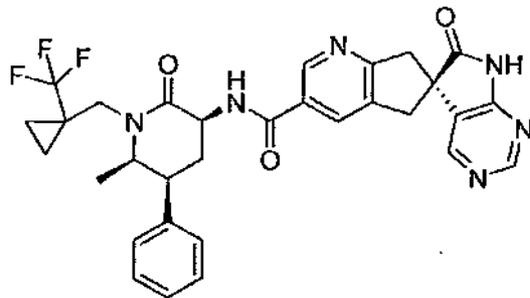
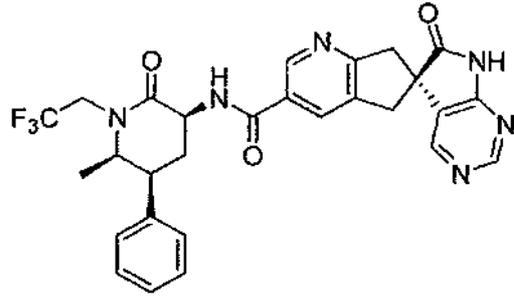
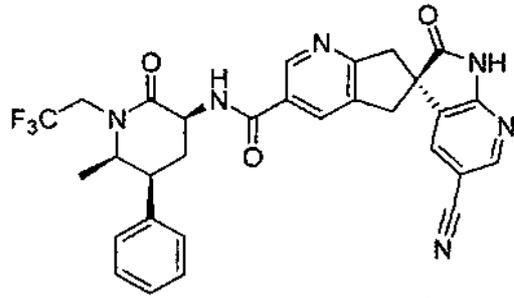
- 55 También dentro del sexto subgénero, existe una sexta clase de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, F o Cl; R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, F o Cl; R<sup>5</sup> es hidrógeno; R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno o F; y R<sup>7</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, F o Cl; excepto que si R<sup>4</sup> es metilo o Cl entonces R<sup>7</sup> no puede ser metilo o Cl.

También dentro del género, existe un séptimo subgénero de compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X es -C(F)=.

60

La invención emplea adecuadamente un compuesto seleccionado entre los siguientes:





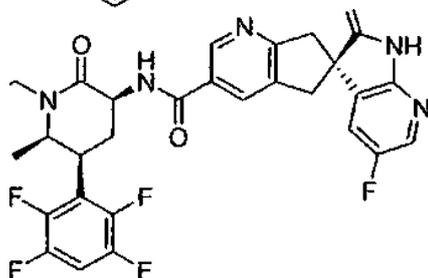
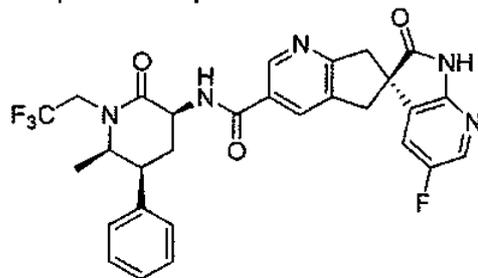
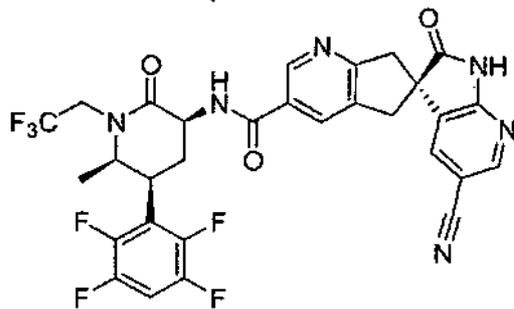
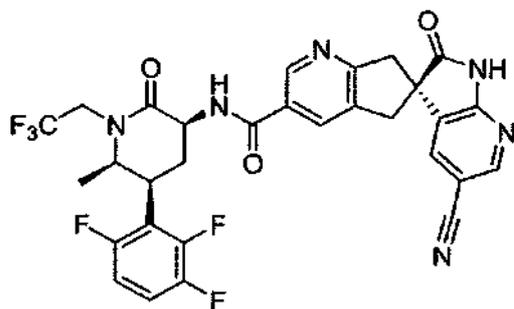


TABLA 4

R <sup>2</sup>	Ar
H	2-fluorofenilo
Me	2-clorofenilo
Me	3-metilfenilo
H	2,3-difluorofenilo
H	2,3,5-trifluorofenilo
H	2-cloro-6-fluorofenilo
H	2,6-diclorofenilo
H	2,3-diclorofenilo
H	2,3,6-trifluorofenilo
Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo
Me	3-fluoro-2-metilfenilo

TABLA 5

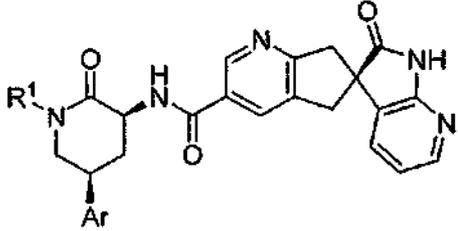
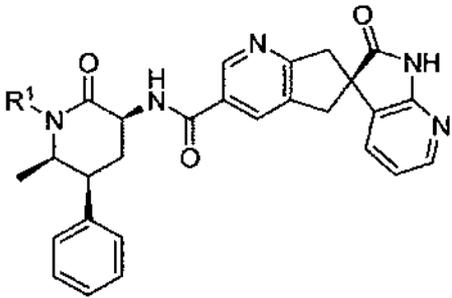
	
R <sup>1</sup>	Ar
ciclobutilmetilo	2,3-difluorofenilo
2-metilpropilo	2-fluorofenilo
ciclobutilmetilo	2-fluorofenilo
isopropilo	2-fluorofenilo
(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo	2,3-difluorofenilo

TABLA 6

	
R <sup>1</sup>	
3,3,3-trifluoropropilo	
2-metilpropilo	
(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo	
ciclopropilmetilo	
[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo	
2,2-difluoroetilo	
[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metilo	
[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metilo	

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y por consiguiente pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuesto puro o parcialmente purificado se incluyan dentro del ámbito de esta invención. A menos que se indique una estereoquímica específica, la presente invención pretende comprender todas las formas isoméricas de estos compuestos.

15 La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden alcanzar como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología desvelada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos-x de productos cristalinos o intermedios cristalinos que están derivatizados, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

20 Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de diastereómeros individuales mediante métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos pueden entonces convertirse en los enantiómeros puros por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos puede separarse también directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica.

30

Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida mediante métodos bien conocidos en la técnica.

5 En los compuestos de Fórmula I, los átomos pueden exhibir su abundancia isotópica natural, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir a todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I genérica. Por ejemplo, formas isotópicas diferentes de hidrógeno (H) incluido protio ( $^1\text{H}$ ) y deuterio ( $^2\text{H}$ ). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede producir ciertas ventajas terapéuticas, tales como el aumento de la semi-vida *in vivo* o la reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos isotópicamente enriquecidos dentro de la Fórmula I genérica pueden prepararse sin demasiada experimentación mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o intermedios apropiados enriquecidos isotópicamente.

Los tautómeros de los compuestos definidos en la Fórmula I se incluyen también dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$  (formas ceto) pueden sufrir tautomería para formar grupos hidroxilo  $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$  (formas enol). Ambas formas ceto y enol se incluyen dentro del alcance de la invención.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende hacer referencia a estructuras lineales o ramificadas que no tienen dobles o triples enlaces carbono-carbono. Por consiguiente, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3 o 4 carbonos en una disposición lineal o ramificada, tal que alquilo  $\text{C}_{1-4}$  específicamente incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo y *tert*-butilo.

Como es bien conocido por un experto ordinario en la materia, "F" significa flúor, "Cl" significa cloro y "Br" significa bromo.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico sensato, adecuadas para uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones, proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados en los que el compuesto precursor se modifica formando sales ácidas o básicas del mismo. Las sales en forma sólida pueden existir en más que de una estructura cristalina, y pueden estar también en forma de hidratos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, y similares. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, potasio, sodio, cinc, y similares.

50 Cuando el compuesto de Fórmula I es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. En un aspecto de la invención las sales son ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico, y tartárico. Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

Es ejemplo de la invención, el uso de los compuestos descritos en los Ejemplos y en el presente documento. Los compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen un compuesto que puede seleccionarse entre el grupo que consiste en los compuestos desvelados en los Ejemplos siguientes y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y diastereómeros individuales de los mismos.

Los compuestos objeto son útiles en un método de antagonismo de receptores de CGRP en un paciente tal como un mamífero que necesite dicho antagonismo que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. Además de primates, especialmente seres humanos, puede tratarse otros diversos mamíferos de acuerdo con el

método descrito.

El sujeto tratado en los presentes métodos es generalmente un mamífero, por ejemplo un ser humano, hombre o mujer, en el que se desea antagonismo de la actividad del receptor de CGRP. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad del compuesto objeto que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico. Como se usa en el presente documento, el término “tratamiento” se refiere tanto al tratamiento como a la prevención o terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente en un paciente que está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno.

Se entiende que el término “composición” como se usa en el presente documento abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Se entiende que dicho término en relación con la composición farmacéutica abarca un producto que comprende el principio o los principios activos, y que el ingrediente o los ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o de interacciones de uno o más de los ingredientes. Por “farmacéuticamente aceptable” se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreo para el receptor del mismo.

La capacidad de los compuestos de Fórmula I para actuar como antagonistas de los receptores de CGRP los hace agentes farmacológicos útiles para trastornos que implican CGRP en seres humanos y animales, pero particularmente en seres humanos.

Los compuestos de Fórmula I tienen utilidad en el tratamiento, prevención, alivio, control o reducción del riesgo de una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: cefalea; migraña; cefalea en racimo; cefalea de tipo tensión crónica; dolor; dolor crónico; inflamación neurogénica y dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor ocular; dolor dental; diabetes; diabetes mellitus no insulino-dependiente; trastornos vasculares; inflamación; artritis; hiperreactividad bronquial, asma; choque; septicemia; síndrome de abstinencia de opiáceos; tolerancia a la morfina; sofocos en hombres y mujeres; dermatitis alérgica; psoriasis; encefalitis; traumatismo cerebral; epilepsia; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades cutáneas; enrojecimiento cutáneo neurogénico, piel rosácea y eritema; obesidad; enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, cistitis; y otras afecciones que pueden tratarse o prevenirse por el antagonismo de receptores de CGRP. Es de particular importancia el tratamiento agudo o profiláctico de la cefalea, incluyendo migraña y cefalea en racimo.

Los compuestos objeto son útiles además en un método para la prevención, tratamiento, control, alivio o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones indicadas en el presente documento.

Los compuestos objeto son útiles además en un método para la prevención, el tratamiento, control, alivio o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones anteriormente mencionados en combinación con otros agentes.

Los compuestos de Fórmula I pueden usarse en combinación con uno o más de fármacos adicionales en el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad compuestos de Fórmula I o los otros fármacos, en las que la combinación de los fármacos entre sí es más segura o más eficaz que uno de los fármacos por sí solo. Dicho otro fármaco u otros fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad habitualmente usadas para ello, de forma contemporánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I. Cuando se usa un compuesto de Fórmula I de forma contemporánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de Fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que se administra el compuesto de Fórmula I y uno o más de otros fármacos adicionales en diferentes programas solapantes. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden usarse en dosis menores que cuando se usan cada uno individualmente. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más principios activos adicionales, además de un compuesto de Fórmula I.

De acuerdo con la invención, los compuestos de Fórmula I son para su uso junto con un agente antimigraña, tal como ergotamina y dihidroergotamina, u otros agonistas de la serotonina, especialmente un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub>, por ejemplo sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán, donitriptán y rizatriptán, un agonista de 5-HT<sub>1D</sub> tal como PNU- 142633 y un agonista de 5-HT<sub>1F</sub> tal como LY334370; un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 selectivo, por ejemplo rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib o paracoxib; un agente anti-inflamatorio no esteroideo o un agente anti-inflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo con un compuesto tal como el ibuprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, naproxeno, indometacina, sulindac, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, ketorolac, etodolac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, diclofenac, oxaprozina, apazona, nimesulida, nabumetona, tenidap, etanercept, tolmetina,

fenilbutazona, oxfenbutazona, diflunisal, salsalato, olsalazina o sulfasalazina y similares; un glucocorticoide; o un analgésico tal como aspirina, acetaminógeno, fenacetina, fentanilo, sufentanilo, metadona, acetil metadol, buprenorfina o morfina.

5 En una realización de la invención los presentes compuestos se usan junto con un agente anti-migraña, tal como: ergotamina o dihidroergotamina; un agonista de 5-HT<sub>1</sub>, especialmente un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub>, en particular, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán, donitriptán, avitriptán y rizatriptán, y otros agonistas de serotonina; y un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo, en particular, rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib o paracoxib.

10 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de Fórmula I no solamente con un compuesto activo adicional, sino también con dos o más compuestos activos adicionales.

15 La relación en peso del compuesto de Fórmula I y el otro principio o los otros principios activos puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula I se combina con otro agente, la relación en peso del compuesto de Fórmula I y el otro agente generalmente variará de aproximadamente 1.000: 1 a 1: 1.000, o de aproximadamente 200: 1 a aproximadamente 1: 200. Las combinaciones de un compuesto de Fórmula I y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debería usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

20 En dichas combinaciones el compuesto de Fórmula I y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del otro o los otros agentes, y por la misma o diferentes vías de administración.

25 Los compuestos pueden administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), por pulverización de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, bucal o tópica y pueden formularse, solas o juntas, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración.

30 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo de forma uniforme e íntima el principio activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, modelando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica se incluye el compuesto activo en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado tras el proceso o condición de enfermedades. Como se usa en el presente documento, se entiende que el término "composición" abarca un producto que comprende los principios especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

35 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, soluciones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones pretendidas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción prolongada durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato. También pueden recubrirse por las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. También pueden formularse comprimidos orales para su liberación inmediata, tales como comprimidos de fusión rápida u obleas, comprimidos de disolución rápida o películas de disolución rápida.

45 También pueden presentarse formulaciones para su uso oral como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes en suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o humectantes pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo polioxietilen estearato, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietilen sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietilen sorbitán monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saporíferos para proporcionar una preparación oral apetitosa. Estas composiciones pueden prepararse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sorbitán monooleato y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo polioxietilen sorbitán monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saporíferos.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saporíferos y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insipido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones y similares, que contienen los compuestos de la presente invención. De forma similar, también pueden usarse los parches transdérmicos para la administración tópica.

En el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de las afecciones que requieren antagonismo de la actividad del receptor de CGRP un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que pueden administrarse en dosis individuales o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente para tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, o pueden administrarse una o dos veces al día.

5 Cuando se trata, se previene, se controla, se alivia o se reduce el riesgo de cefalea, migraña, cefalea en racimo u otras enfermedades para las que están indicados los compuestos de la presente invención, se obtienen generalmente resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, proporcionados como una única dosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, o de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 7 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

15 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y momento de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, la gravedad de la afección particular, y el hospedador que se somete a terapia.

20 La utilidad de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I como antagonistas de la actividad del receptor de CGRP puede demostrarse por metodología conocida en la técnica. La inhibición de la unión de <sup>125</sup>I-CGRP con receptores y el antagonismo funcional de los receptores de CGRP, se determinaron de la siguiente manera:

25 ENSAYO DE UNIÓN CON RECEPTOR NATIVO: La unión de <sup>125</sup>I-CGRP con receptores en membranas celulares SK-N-MC se llevó a cabo esencialmente como se ha descrito (Edvinsson *et al.* (2001) *Eur J. Pharmacol* 415, 39-44). Brevemente, se incubaron membranas (25 µg) en 1 ml de tampón de unión [HEPES 10 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y albúmina de suero bovino al 0,2 % (BSA)] que contiene <sup>125</sup>I-CGRP 10 pM y antagonista. Después de incubación a temperatura ambiente durante 3 horas, el ensayo se terminó por filtración a través de placas de filtro de fibra de vidrio GFB (PerkinElmer) que se habían bloqueado con polietilenimina 0,5 % durante 3 horas. Los filtros se lavaron tres veces con tampón de ensayo helado (HEPES 10 mM, pH 7,4 y MgCl<sub>2</sub> 5 mM), después las placas se secaron al aire. Se añadió líquido de centelleo (50 µl) y la radiactividad se contó en un Topcount (Packard Instrument). El análisis de datos se llevó a cabo usando Prism y la K<sub>i</sub> se determinó usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108).

35 RECEPTOR RECOMBINANTE: se subclonó el receptor de CL humano (número de referencia de Genbank L76380) en el vector de expresión pIRESHyg2 (BD Biosciences Clontech) como un fragmento 5'NheI y 3'PmeI. RAMP1 humano (número de referencia de Genbank AJ001014) se subclonó en el vector de expresión pIRESpuo2 (BD Biosciences Clontech) como un fragmento 5'NheI y 3'NotI. Se cultivaron células HEK 293 (células de riñón embrionario humano; ATCC N° CRL-1573) en DMEM con glucosa 4,5 g/l, piruvato sódico 1 mM y glutamina 2 mM complementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS), penicilina 100 unidades/ml y estreptomina 100 µg/ml, y se mantuvieron a 37 °C y 95 % de humedad. Las células se subcultivaron por tratamiento con tripsina a 0,25 % con EDTA 0,1 % en HBSS. Se consiguió generación de líneas celulares estables co-transfectando 10 µg de ADN con 30 µg de Lipofectamine 2000 (Invitrogen) en matraces de 75 cm<sup>2</sup>. Se co-transfectaron receptor de CL y construcciones de expresión de RAMP1 en cantidades iguales. Veinticuatro horas después de la transfección las células se diluyeron y se añadió al día siguiente el medio selectivo (medio de cultivo + higromicina 300 µg/ml y puromicina 1 µg/ml). Se generó una línea celular clonal por deposición de células individuales utilizando un FACS Vantage SE (Becton Dickinson). El medio de cultivo se ajustó a higromicina 150 µg/ml y puromicina 0,5 mg/ml para propagación celular.

50 ENSAYO DE UNION DEL RECEPTOR RECOMBINANTE: Se lavaron células que expresaban receptor de CL humano recombinante/RAMP1 con PBS y se recogieron en tampón de recogida que contenía HEPES 50 mM, EDTA 1 mM e inhibidores de proteasas Complete™ (Roche). La suspensión celular se rompió con un homogeneizador de laboratorio y se centrifugó a 48.000 g para aislar las membranas. Los sedimentos se resuspendieron en tampón de recogida más sacarosa 250 mM y se almacenaron a -70 °C. Para los ensayos de unión, se incubaron 20 µg de membranas en 1 ml de tampón de unión (HEPES 10 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y BSA 0,2 %) durante 3 horas a temperatura ambiente que contenía <sup>125</sup>I-hCGRP 10 pM (GE Healthcare) y antagonista. El ensayo se terminó mediante filtración a través de placas de filtro de fibra de vidrio GFB de 96 pocillos (PerkinElmer) que se habían bloqueado con polietilenimina 0,05 %. Los filtros se lavaron 3 veces con tampón de ensayo helado (HEPES 10 mM, pH 7,4, y MgCl<sub>2</sub> 5 mM). Se añadió líquido de centelleo y las placas se contaron en un Topcount (Packard). Se determinó la unión no específica y se llevó a cabo el análisis de datos con la constante de disociación aparente (K) determinada usando un ajuste de mínimos cuadrados no-lineal de los datos de CPM unido para la siguiente ecuación:

$$60 \quad Y_{\text{obsd}} = \frac{(Y_{\text{máx}} - Y_{\text{mín}}) (\% I_{\text{máx}} - \% I_{\text{mín}}/100) + Y_{\text{mín}} + (Y_{\text{máx}} - Y_{\text{mín}}) (100 - \% I_{\text{máx}}/100)}{1 + ([\text{Fármaco}] / K_i) (1 + [\text{Radiomarcador}] / K_d)^{nH}}$$

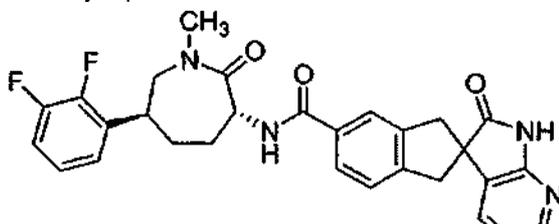
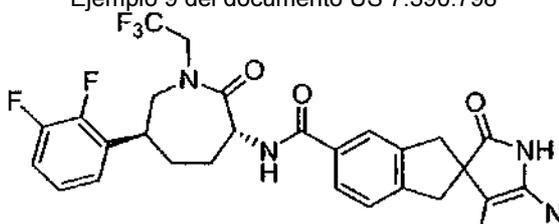
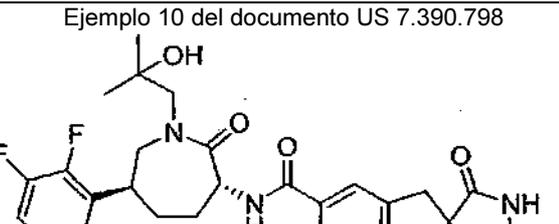
65 En la que Y es CPM observado unido, Y<sub>máx</sub> es recuentos unidos totales, Y<sub>mín</sub> es recuentos unidos no específicos, (Y<sub>máx</sub> - Y<sub>mín</sub>) es recuentos unidos específicos, % I<sub>máx</sub> es el porcentaje de inhibición máxima, % I<sub>mín</sub> es el porcentaje de inhibición mínimo, el radiomarcador es la sonda, y la K<sub>d</sub> es la constante de disociación aparente para el radioligando para el receptor como se determina por experimentos de saturación en caliente.

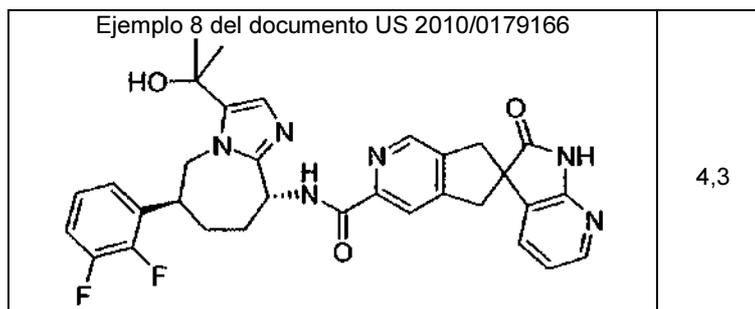
ENSAYO FUNCIONAL DEL RECEPTOR RECOMBINANTE: Se resuspendieron células en DMEM/F12 (Hyclone) complementado con BSA 1 g/L e isobutil-metilxantina 300  $\mu$ M. Las células se sembraron después en una placa de 384 pocillos (Proxiplate Plus 384; 509052761; Perkin-Elmer) a una densidad de 2000 células/pocillo y se incubaron con antagonista durante 30 minutos a 37 °C. Después se añadió  $\alpha$ -CGRP humano a las células a una concentración final de 1,2 nM y se incubó durante 20 minutos adicionales a 37 °C. Después de la estimulación del agonista, las células se procesaron para la determinación de AMPc usando el procedimiento de dos etapas de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante (kit de ensayo de AMPc HTRF dynamic 2; 62AM4PEC; Cisbio). Los datos en bruto se transformaron en concentración de AMPc usando una curva patrón, después se representaron las curvas de respuesta a dosis y se determinaron los valores del punto de inflexión (PI).

Se proporcionan valores de  $K_i$  a modo de ejemplo en el ensayo de unión del receptor recombinante para compuestos a modo de ejemplo de la invención en la tabla a continuación:

Ejemplo	$K_i$ (nM)
1	0,067
3	0,067
4	0,015
5	0,017
6	0,21
11	0,25
17	0,055
26	0,093
30	0,14
31	0,17
33	0,011
34	0,066

Se muestran datos de unión de CGRP de análogos desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 7.390.798 y Publicación de Estados Unidos N° 2010/0179166 en la siguiente tabla:

Compuesto	$K_i$ (nM)
<p>Ejemplo 8 del documento US 7.390.798</p> 	7,4
<p>Ejemplo 9 del documento US 7.390.798</p> 	1,9
<p>Ejemplo 10 del documento US 7.390.798</p> 	1,7



El ejemplo 32 del documento US 7.390.798 poseía potencia sub-nanomolar pero es estructuralmente distinto de los compuestos de la invención descritos en el presente documento.

5

Las abreviaturas siguientes se usan a lo largo del texto:

- Me: metilo  
 Et: etilo  
 10 *t*-Bu: *terc*-butilo  
 Bu: butilo  
*i*-Pr: isopropilo  
 Ar: arilo  
 Ph: fenilo  
 15 Bn: bencilo  
 Py: piridilo  
 Ac: acetilato  
 OAc: acetato  
 DCE: 1,2-dicloroetano  
 20 TFA: ácido trifluoroacético  
 TEA: trietilamina  
 Boc: *terc*-butoxicarbonilo  
 BOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)*tris*(dimetilamino)fosfonio  
 DIEA: *N,N*-diisopropiletilamina  
 25 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol  
 EDC: clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida  
 PyCIU: clorodipirrolidinocarbenio  
*n*-BuLi: *n*-butillitio  
 30 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio  
 EDTA: ácido etilendiaminatetraacético  
 DMF: *N,N*-dimetilformamida  
 HMDS: hexametildisilazano  
 THF: tetrahidrofurano  
 35 DMSO: dimetilsulfoxido  
 SEM: 2-trimetilsililetoximetilo  
 SEMCl: cloruro de 2-trimetilsililetoximetilo  
 PBPB: perbromuro de bromuro de piridinio  
 DMEM: Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (Alta contenido de Glucosa)  
 FBS: suero bovino fetal  
 40 BSA: albúmina de suero bovino  
 PBS: solución salina tamponada fosfata  
 HEPES: *N*-(2-hidroxietil)piperazin-*N'*-(2-ácido etanosulfónico)  
 min: minutos  
 h: horas  
 45 ac: acuoso  
 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento  
 CLEM: cromatografía líquida espectrometría de masa  
 SFC: cromatografía de fluido supercrítico  
 NMP: 1-metil-2-pirrolidinona  
 50 DMA: *N,N*-dimetilacetamida  
 NBS: *N*-bromosuccinimida  
 dppf: 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno  
 dba: dibencilidenacetona  
 Ms: metanosulfonilo  
 55 *p*-Ts: 4-toluenosulfonilo

trisil: 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo  
 DMAP: 4-(dimetilamino)piridina

5 Se ilustran métodos para preparar los compuestos de Fórmula I en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento.

10 Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas y ejemplos específicos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencional. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que por sí mismas son conocidas por los expertos ordinarios en la materia pero no se mencionan en mayor detalle. Los procedimientos generales para preparar los compuestos usados en esta invención pueden entenderse y apreciarse fácilmente por un experto en la materia a partir de la visualización de los siguientes Esquemas.

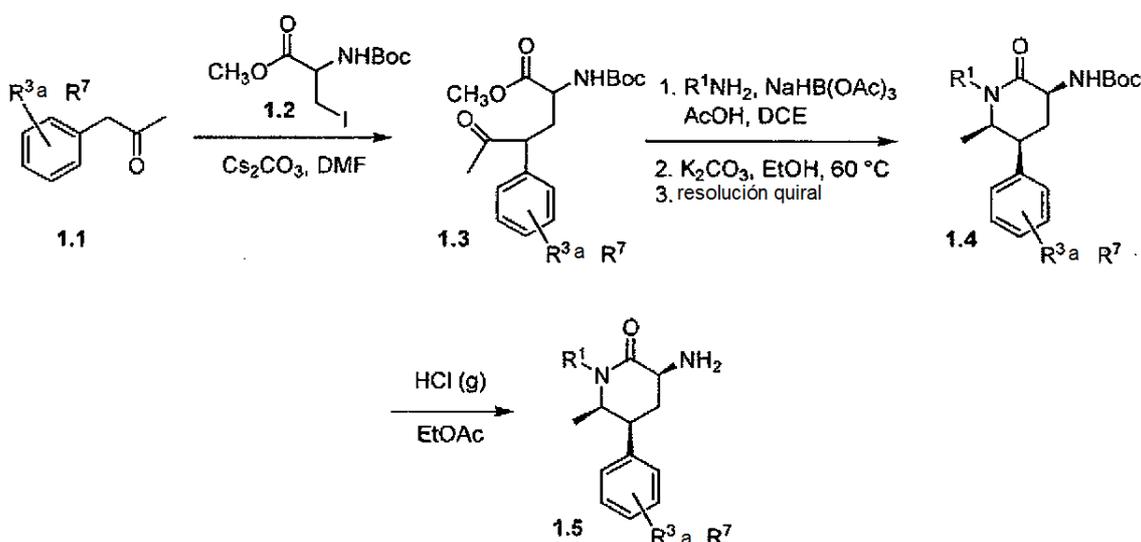
15 Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la materia apreciarán que pueden hacerse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, deleciones, o adiciones de procedimientos y protocolos. Por ejemplo, dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares como se ha expuesto anteriormente en el presente documento pueden aplicarse como una consecuencia de variaciones en la capacidad de respuesta del mamífero que está siendo tratado para cualquiera de las indicaciones con los compuestos de la invención indicados anteriormente. Del mismo modo, las respuestas farmacológicas específicas observadas, pueden variar de acuerdo con y dependiendo de los compuestos activos particulares seleccionados o de si están presentes vehículos farmacológicos, así como del tipo de formulación y el modo de administración empleado, y tales variaciones esperadas o diferencias en los resultados se contemplan en conformidad con los objetivos y prácticas de la siguiente invención.

25 **Esquemas de reacción**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas y ejemplos específicos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que por sí mismas son conocidas por los expertos ordinarios en esta materia pero no se mencionan en mayor detalle. Los procedimientos generales para preparar los compuestos reivindicados en esta invención pueden entenderse y apreciarse fácilmente por un experto en la materia a partir de la visualización de los siguientes Esquemas.

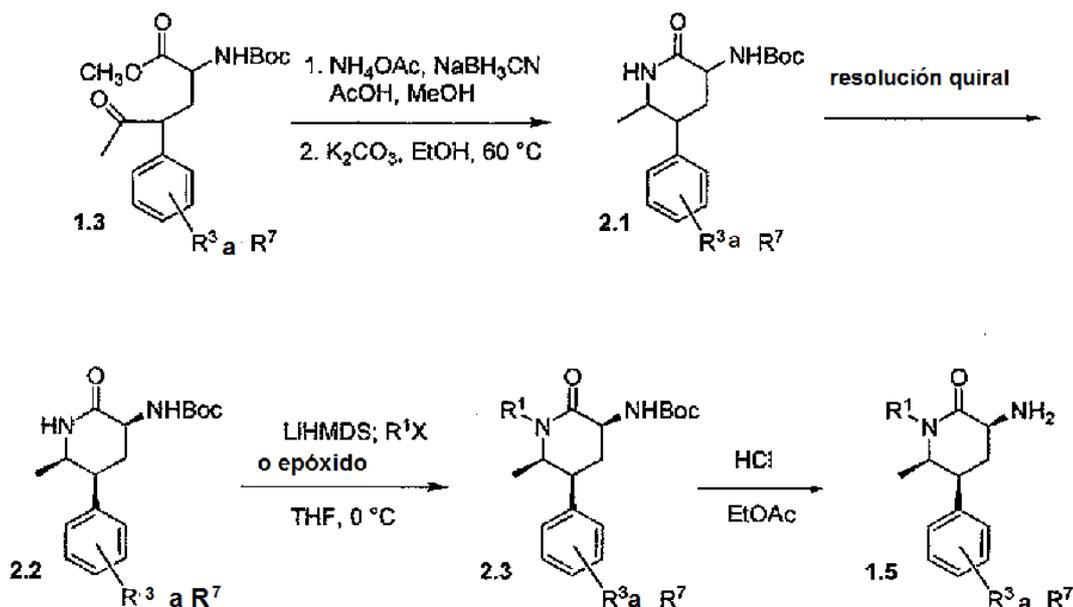
35 El Esquema 1 ilustra una ruta para los intermedios 3-aminopiperidinona de tipo 1.5 que pueden usarse para preparar compuestos de la presente invención. Puede alquilarse aril acetona 1.1 usando el derivado de yodoalanina 1.2 en condiciones básicas para proporcionar el ceto éster 1.3. La aminación reductora seguida de ciclación y epimerización proporciona principalmente cis-lactama sustituida 1.4 como una mezcla racémica. La resolución quiral usando cromatografía líquida en fase normal, por ejemplo, y la retirada del grupo protector con HCl en EtOAc facilita 3-aminopiperidinona 1.5 como una sal clorhidrato.

### ESQUEMA 1



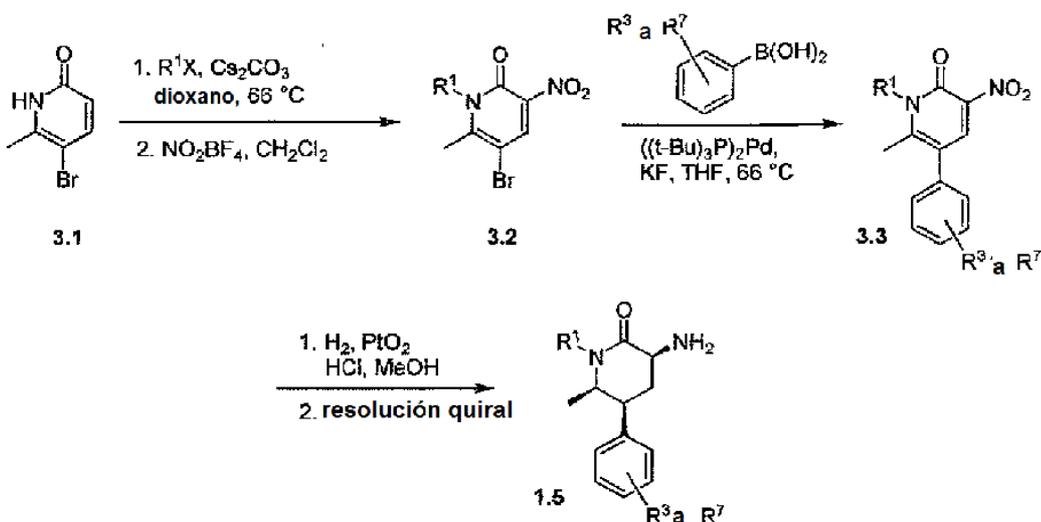
En el Esquema 2 se muestra una secuencia alternativa a los intermedios 3-aminopiperidinona de tipo 1.5. La aminación reductora de ceto éster 1.3 con amoníaco seguido de epimerización proporciona 2.1 como una mezcla racémica *cis*-sustituida principalmente. La resolución quiral de los enantiómeros proporciona 2.2. La N-alkilación con LiHMDS como base, por ejemplo, y un haluro de alquilo o epóxido produce 2.3. La retirada del grupo protector Boc con HCl entonces produce 1.5 como una sal clorhidrato.

## ESQUEMA 2

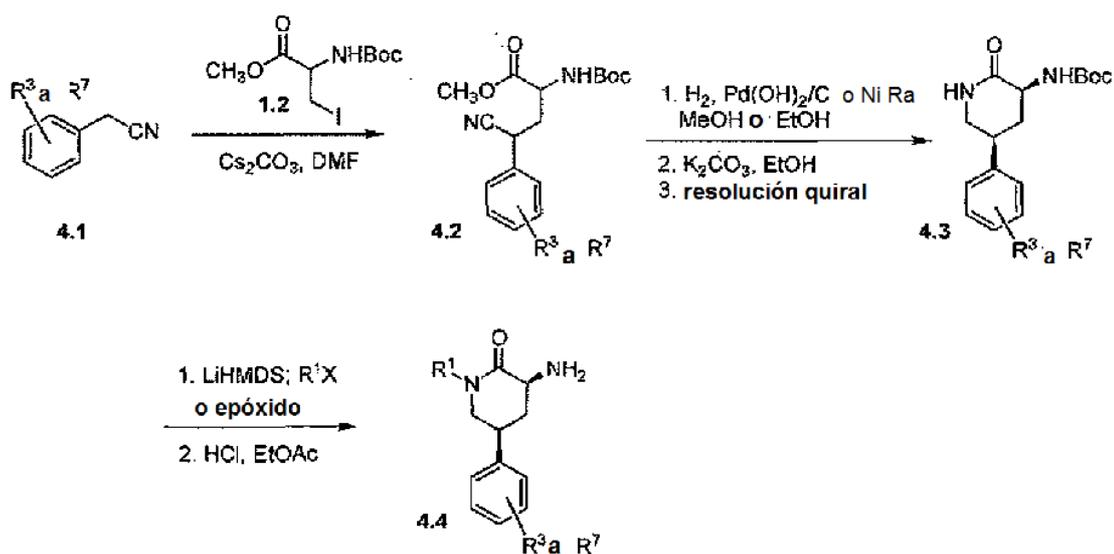


En el Esquema 3 se muestra un tercer método para los intermedios 3-aminopiperidinona de tipo 1.5. La N-alkilación de 5-bromo-6-metilpiridin-2(1N)-ona (3.1) usando carbonato de cesio como base y un haluro de alquilo seguido de nitración proporciona 3.2. El acoplamiento cruzado catalizado por paladio a un ácido aril borónico entonces produce 3.3. La hidrogenación usando óxido de platino en condiciones ácidas y la resolución quiral de la mezcla de producto racémico principalmente *cis*-sustituida proporciona 1.5 como un enantiómero sencillo.

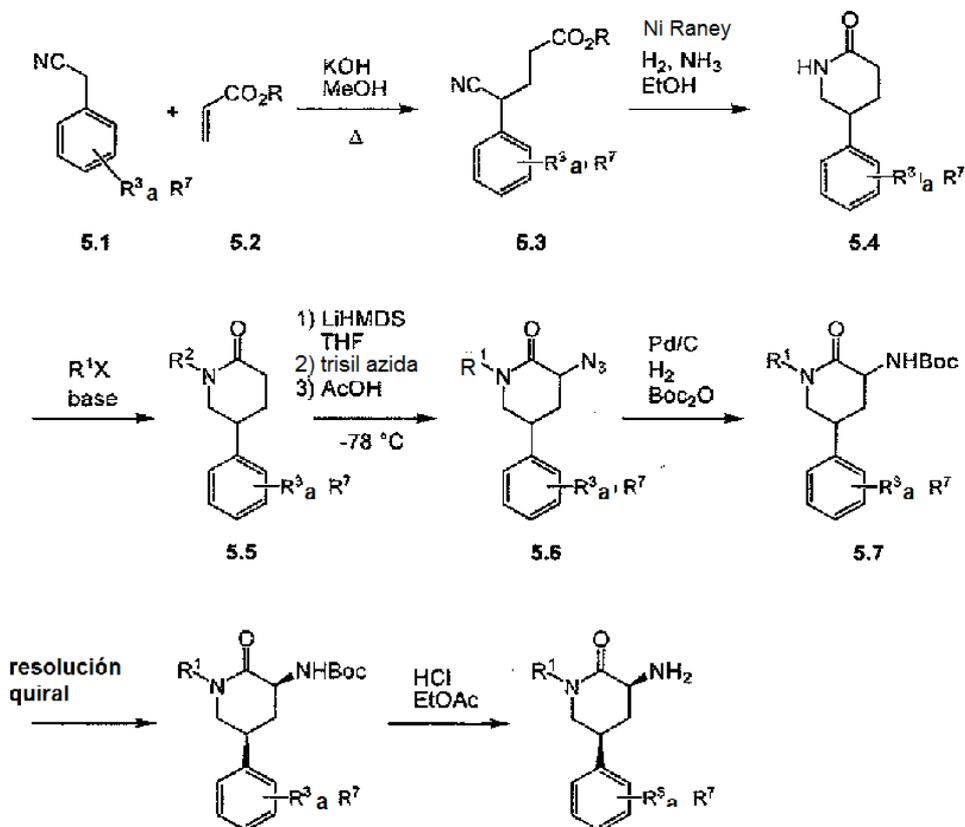
## ESQUEMA 3



En el Esquema 4 se muestra una ruta de síntesis para los intermedios 3-aminopiperidinona de tipo 4.4. Puede alquilarse aril acetronilo 4.1 usando el derivado yodoalanina 1.2 en condiciones básicas para proporcionar el ciano éster 4.2. La ciclación reductora usando hidrógeno e hidróxido de paladio sobre carbono o níquel Raney, epimerización, y resolución quiral produce *cis* lactama 4.3 como un enantiómero sencillo. La N-alkilación y la retirada del grupo protector Boc entonces proporciona 4.4 como una sal clorhidrato.

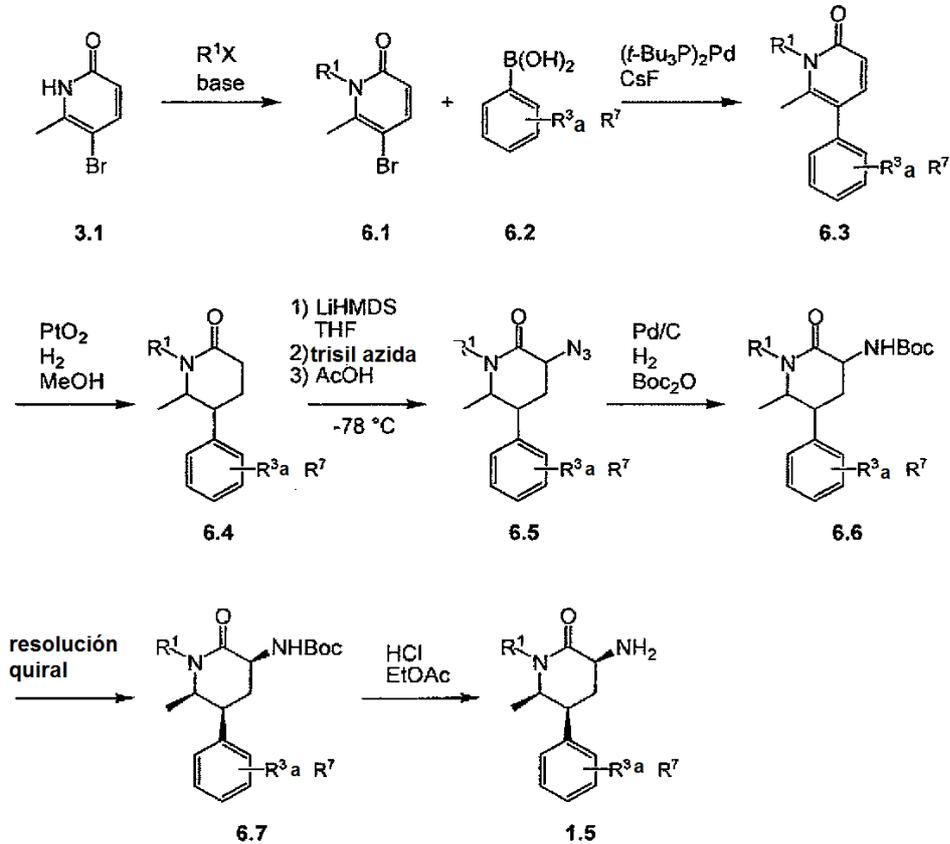
**ESQUEMA 4**

El Esquema 5 ilustra una ruta alternativa para los intermedios 3-aminopiperidinona de tipo 4.4. Puede condensarse el arilacetronitrilo 5.1 con acrilato 5.2 a temperatura elevada para dar el éster 4-cianobutanoato 5.3. La hidrogenación del nitrilo 5.3 usando un catalizador de níquel Raney y una solución etanólica de amoníaco produce el producto amina correspondiente, que normalmente se cicla *in situ* para proporcionar piperidinona 5.4. La N-alkilación de la lactama 5.4 puede lograrse mediante varios métodos conocidos por los expertos en la materia de síntesis orgánica, estando influida la elección exacta de las condiciones por la naturaleza del agente de alquilación,  $\text{R}^1\text{X}$ . La azidación electrófila de la lactama sustituida resultante 5.5 puede lograrse usando una metodología similar a la descrita por Evans y colaboradores (Evans et al. (1990) J. Am. Chem. Soc. 112, 4011-4030) para proporcionar la azida 5.6 como una mezcla de diastereoisómeros, que pueden separarse mediante cromatografía. El *cis* diastereómero de azida 5.6 deseado puede reducirse mediante hidrogenación catalítica en presencia de dicarbonato de di-*tert*-butilo para dar la correspondiente amina protegida con Boc 5.7, y la separación de los enantiómeros usando HPLC quiral o SFC conduce al (3*S*,5*S*)-isómero 5.8. Finalmente, la desprotección convencional produce el intermedio deseado 3-aminopiperidinona 4.4 como una sal clorhidrato.

**ESQUEMA 5**

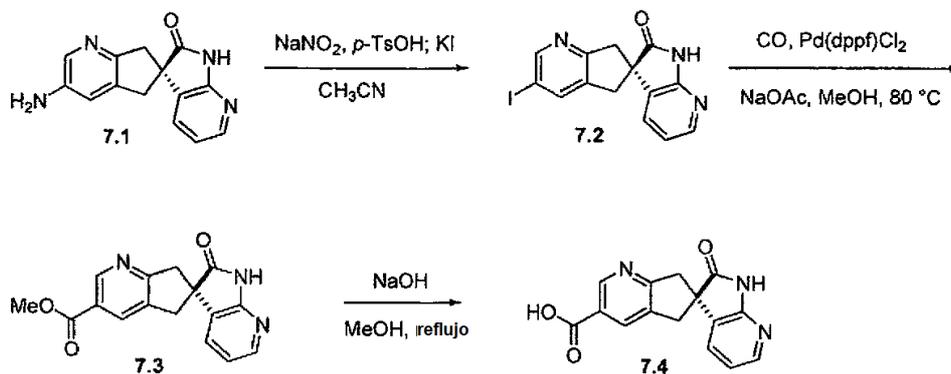
Otro enfoque para los intermedios 3-aminopiperidinona de interés, que es particularmente útil para preparar 3-amino-6-metil-5-arilpiperidin-2-onas tal como 1.5, se esboza en el Esquema 6. Puede convertirse la piridin-2(1H)-ona 3.1 en la N-piridinona sustituida 6.1 por tratamiento con un electrófilo adecuado ( $\text{R}^1\text{X}$ ) en condiciones básicas. Puede someterse entonces la piridinona 6.1 a acoplamiento de Suzuki con el ácido borónico 6.2, y puede hidrogenarse la 5-arilpiperidinona 6.3 resultante usando, por ejemplo, óxido de platino (IV) como catalizador para producir la 5-arilpiperidinona 6.4 correspondiente, que usualmente se obtiene como el *cis* isómero predominantemente. La elaboración adicional de piperidinona 6.4 puede lograrse usando metodología análoga a la descrita en el Esquema 5. Específicamente, la azidación electrófila seguido de reducción en una sola etapa y protección Boc conduce al carbamato 6.6, y el enantiómero deseado puede obtenerse usando cromatografía quiral. En algunos casos, el diastereómero de azida 6.5 deseado, puede aislarse como una mezcla racémica de los isómeros-(3S,5S,6R) y (3R,5R,6S) después de la cromatografía en gel de sílice del producto en bruto, y esta mezcla puede elaborarse como esbozo en el Esquema 6. En otros casos, puede ser ventajoso tener una mezcla de diastereómeros de azida 6.5 para avanzar al carbamato 6.6 correspondiente. La mezcla de diastereómeros del carbamato 6.6 puede epimerizarse en condiciones básicas, tal como carbonato de potasio en EtOH, para producir una mezcla que se enriquece significativamente en los isómeros-(3S,5S,6R) y -(3R,5R,6S) deseados, pudiendo emplearse purificación adicional para obtener el enantiómero de interés como esbozo en el presente documento.

## ESQUEMA 6



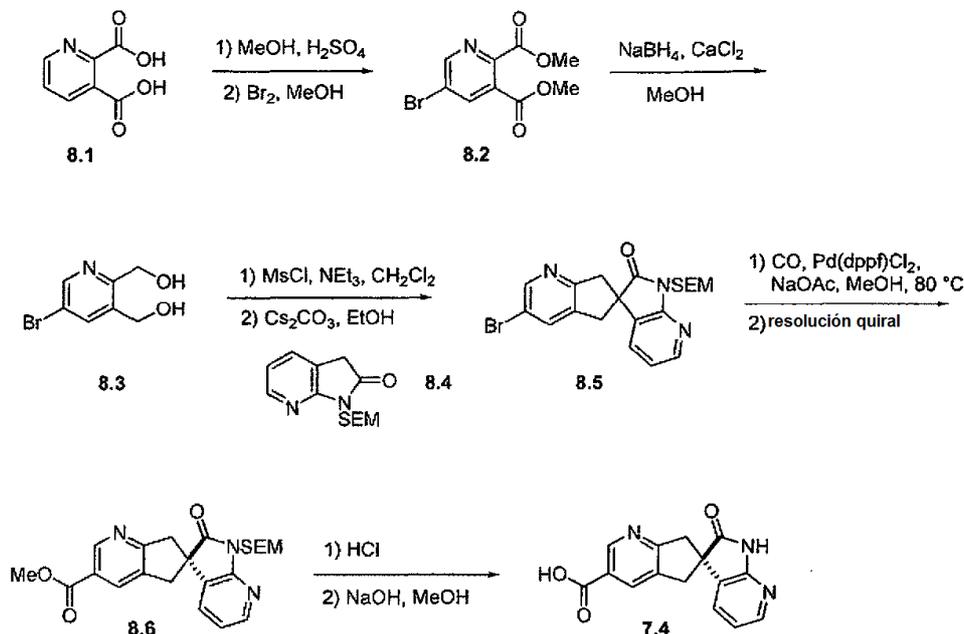
En el Esquema 7 se muestra una ruta de síntesis para el intermedio ácido azaoxindol piridina 7.4. La diazotación de aminopiridina 7.1, cuya preparación se describe en el documento WO 2008/020902, seguida de tratamiento con yoduro de potasio proporciona yoduro 7.2. La carbonilación catalizada por paladio en metanol produce entonces éster 7.3, que puede saponificarse con hidróxido de sodio para facilitar 7.4.

## ESQUEMA 7



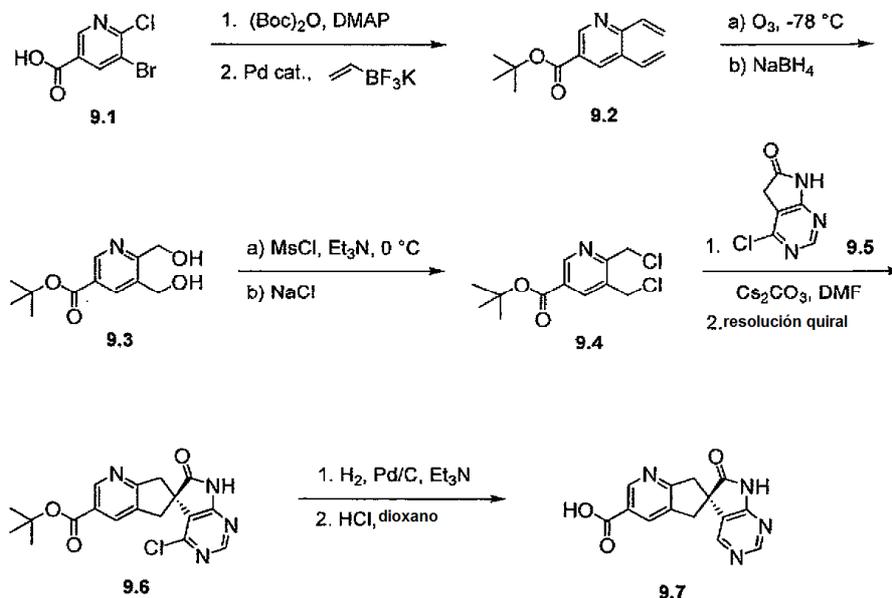
En el Esquema 8 se muestra una ruta alternativa al intermedio ácido azaoxindol piridina 7.4. La esterificación de diácido 8.1 seguido de bromación proporciona 8.2. La reducción con borohidruro de sodio facilita entonces el diol 8.3. La alquilación del azaoxindol protegido 8.4 con el bimesilato producido a partir de 8.3 proporciona el espirociclo 8.5. La carbonilación catalizada por paladio en metanol seguida de resolución quiral da éster 8.6 como un enantiómero sencillo. La retirada del grupo protector SEM en condiciones ácidas e hidrólisis del éster usando hidróxido de sodio proporciona entonces 7.4.

## ESQUEMA 8



En el Esquema 9 se muestra una ruta de síntesis para el intermedio ácido diazaoxindol carboxílico 9.7. La esterificación del ácido 9.1 va seguida de vinilación catalizada por paladio para producir divinil piridina 9.2. La ozonólisis con un tratamiento reductor de borohidruro produce entonces el diol 9.3. Después de la mesilación y tratamiento con cloruro de sodio, el intermedio dicloro 9.4 resultante puede alquilarse con oxindol 9.5 en condiciones básicas para dar espirociclo 9.6, seguido de la resolución quiral de los enantiómeros. La decoloración en condiciones de hidrogenación tamponadas y desprotección ácida produce el ácido 9.7.

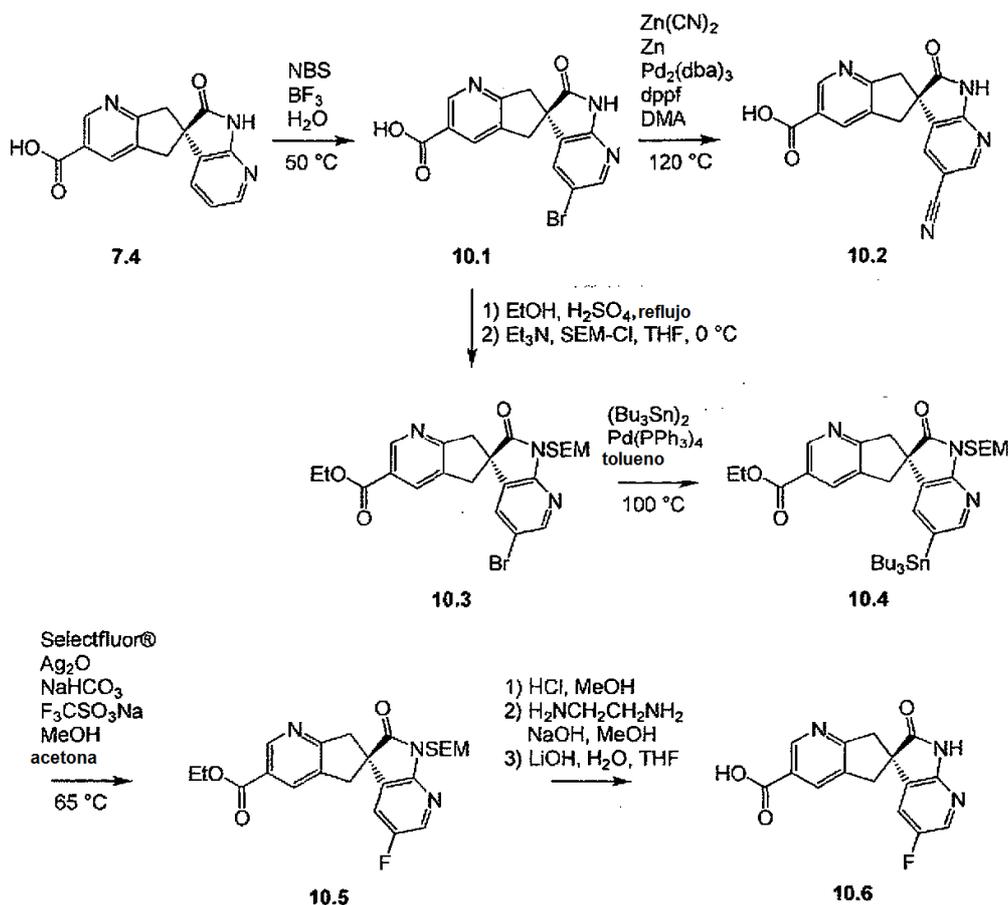
## ESQUEMA 9



Los derivados útiles de los intermedios descritos en el presente documento pueden prepararse usando metodología con precedentes bien asentados. Se ilustran dos ejemplos en el Esquema 10, en el que el intermedio azaoxindol 7.4 se convierte en el correspondiente derivado de nitrilo 10.2 y derivado de flúor 10.6, que pueden usarse ambos para preparar compuestos de la presente invención. La bromación de 7.4 con *N*-bromosuccinimida en trifluoruro de boro dihidrato proporciona el derivado de boro 10.1, que puede convertirse en el nitrilo 10.2 deseado, usando cianuro de cinc y un catalizador de paladio como se muestra. Alternativamente, el bromuro 10.1 puede desprotegerse en condiciones convencionales para proporcionar el éster 10.3, y este puede convertirse en el análogo de tributilestannano 10.4 correspondiente usando *cis* (tributilestaño) y un catalizador de paladio. Puede convertirse el

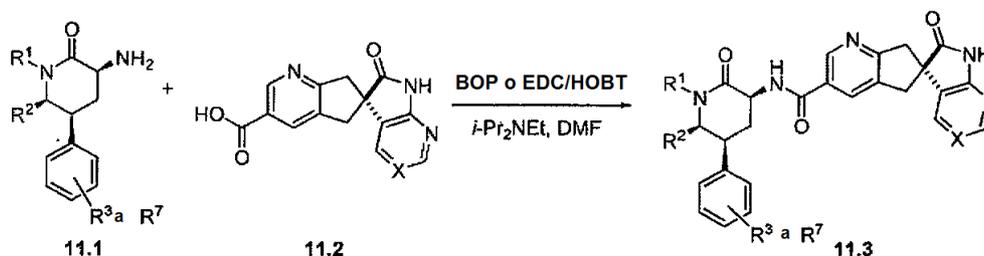
derivado de tributilstannano **10.4** en el fluoruro **10.5** en las condiciones catalizadas por plata descritas por Ritter y colaboradores (Tang et al. (2010) J Am. Chem. Soc. 132, 12150-12154) utilizando Selectfluor® [bis(tetrafluoroborato) de N-clorometil-N'-fluorotrietilendiamonio]. Finalmente, la retirada del grupo protector SEM y la saponificación proporcionan el fluoroazaoxindol **10.6** deseado.

5

**ESQUEMA 10**

El Esquema 11 ilustra condiciones que pueden usarse para el acoplamiento de los intermedios 3-aminopiperidinona, tal como **11.1**, y el intermedio ácido carboxílico **11.2**, para producir, en este ejemplo, amidas **11.3**. Estas condiciones de acoplamiento convencionales son representativas de los métodos usados para preparar los compuestos de la presente invención.

10

**ESQUEMA 11**

15

En algunos casos, para permitir la preparación de un compuesto particular de la presente invención pueden emplearse diversas estrategias de grupo protector familiares para un experto en la materia de la síntesis orgánica.

20

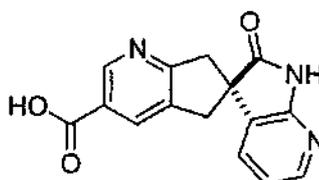
Se entiende que también pueden emplearse metodologías alternativas en la síntesis de estos intermedios clave. Por ejemplo, pueden utilizarse secuencias de reacción racémica seguida de separaciones quirales en las etapas apropiadas para proporcionar compuestos de la presente invención. La elección exacta de reactivos, disolventes, temperaturas, y otras condiciones de reacción, depende de la naturaleza del producto pretendido. En algunos casos,

pueden usarse estrategias de grupo protector apropiadas.

En algunos casos, el producto final puede modificarse de manera adicional. Por ejemplo, mediante manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reducción, oxidación, alquilación, acilación, y reacciones de hidrólisis que son comúnmente conocidas por los expertos en la materia.

En algunos casos, puede variar el orden de realización de los esquemas de reacción anteriores para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Adicionalmente, pueden emplearse diversas estrategias de grupo protector para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse con todo detalle. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

#### INTERMEDIO 1



#### Ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico

El compuesto del título puede prepararse tanto por el Método I o el Método II como se describe a continuación.

#### Método I:

##### Etapa A: (6S)-3-Yodo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin-2'(1'H)-ona

Se añadió gota a gota una solución de nitrato de sodio (36,1 g, 523 mmol) en agua (20 ml) durante 5 min a una solución de (6S)-3-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO2008/020902, 66,0 g, 262 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (149 g, 785 mmol) en acetonitrilo (650 ml) a 23 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió una solución de yoduro de potasio (109 g, 654 mmol) en agua (20 ml) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 40 min, entonces se diluyó con agua (1 l) y se basificó por la adición de NaOH sólido (33,0 g, 824 mmol) con agitación. Se redujo sub-producto de yoduro por la adición de una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y agitación durante 30 min adicionales. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron en atmósfera de nitrógeno para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ES:  $m/z = 363,9$  (M + 1).

##### Etapa B: (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxilato de metilo

Una solución de (6S)-3-yodo-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (51,0 g, 140 mmol), acetato de sodio (23,0 g, 281 mmol) y aducto diclorometano de paladio (II) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de dicloro (2,9 g, 3,5 mmol) en MeOH (560 ml) se presurizó a 0,83 MPa (120psi) de CO a 23 °C y entonces se calentó a 80 °C durante 12 h con agitación. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 l), y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó en atmósfera de nitrógeno para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ES:  $m/z = 296,1$  (M + 1).

##### Etapa C: Ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico

Una mezcla de (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxilato de metilo (30,0 g, 102 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 6 N acuoso (50,8 ml, 305 mmol) en MeOH (920 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a 23 °C antes de que se acidificara a pH ~6 con una solución de ácido clorhídrico 1 N acuoso, resultando un precipitado negro que se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un volumen de ~100 ml y entonces se repartió entre agua (500 ml) y 2-metiltetrahydrofurano (2-MeTHF, 250 ml). La fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF (5 x 250 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ES:  $m/z = 282,0$  (M + 1).

#### Método II:

##### Etapa A: 5-bromopiridin-2,3-dicarboxilato de dimetilo

Se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (1 l, 18,7 mol) durante 10 min a una suspensión de ácido piridin-2,3-dicarboxílico (5,00 kg, 29,9 mol) en metanol (50 l), disolviendo la suspensión. La mezcla resultante se

calentó a reflujo durante 48 h, después se enfrió a 40 °C. Se añadió lentamente bromuro (8,0 kg, 50 mol) durante 2 h en porciones de 1 kg, manteniendo la temperatura por debajo de 55 °C. Después la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 24 h, se enfrió a 50 °C, y se añadió lentamente Br<sub>2</sub> (4,0 kg, 25 mol) adicional durante 1 h en porciones de 1-kg, manteniendo la temperatura por debajo de 55 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 55 °C durante 24 h, se concentró a un volumen mínimo (temp. interna ~30 °C, la solución puede espumarse ocasionalmente), después se diluyó con acetato de isopropilo (50 l) y se lavó con una solución de sulfito sódico acuoso saturado (3 x 20 l) (extracto final es -pH 8) seguido de agua (20 l). La fase orgánica se concentró a aproximadamente 15 l entonces se diluyó con heptano (40 l). La pasta resultante se agitó durante 24 h a 23 °C. Los sólidos se filtraron, se lavaron con heptano (10 l), y se secaron para dar el compuesto del título.

#### Etapas B: (5-Bromopiridin-2,3-diil)dimetanol

Se añadió en porciones borohidruro de sodio (15,9 g, 420 mmol) durante 30 min a una solución de dimetil 5-bromopiridin-2,3-dicarboxilato (20 g, 73 mmol) en etanol (460 ml) enfriado previamente a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de cloruro de calcio (23,3 g, 209 mmol) en 150 ml a 0 °C, y la mezcla de reacción se templó a 23 °C y se agitó durante toda la noche. Se inactivó el borohidruro de sodio en exceso mediante adición lenta de una solución de HCl 2 N acuosa (230 ml, 460 mmol), seguido de agitación a 23 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado al residuo, hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 7. La mezcla acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (4 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, entonces se trataron con una solución de HCl 4 N en dioxano (25 ml, 100 mmol). El sólido resultante se filtró, se lavó con 2-metiltetrahidrofurano, y se secó para dar el compuesto del título como una sal clorhidrato. ES:  $m/z = 218,1$  (M + 1).

#### Etapas C: Dimetanosulfonato de(5-bromopiridin-2,3-diil)dimetanodiilo

Una pasta de clorhidrato de (5-bromopiridin-2,3-diil)dimetanol (12,9 g, 59,2 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) a 0 °C se trató con trietilamina (37,1 ml, 266 mmol). Se añadió en porciones a la mezcla resultante anhídrido metanosulfónico (30,9 g, 177 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, entonces se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó en una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar el compuesto del título. MS:  $m/z = 376,0$  (M + 1).

#### Etapas D: 3-Bromo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona

Se añadió dimetanosulfonato de (5-bromopiridin-2,3-diil)dimetanodiilo (17,0 g, 45,4 mmol) a una mezcla de 1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO2008/020902, 14,0 g, 53,0 mmol) y carbonato de cesio (49,0 g, 150 mmol) en etanol (500 ml) 23 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró, después se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó vía cromatografía en gel de sílice (inicialmente heptano, graduándolo a EtOAc al 100 %) para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 448,1$  (M + 1).

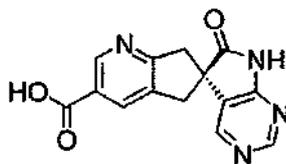
#### Etapas E: (6S)-2'-Oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (22,0 g, 49,3 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,012 g, 2,46 mmol), y acetato de sodio (8,1 g, 99 mmol) en metanol (150 ml) se presurizó a 2,07 MPa (300 psi) de monóxido de carbono y después se calentó a 85 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y entonces se concentró. El residuo se purificó vía cromatografía en gel de sílice (inicialmente heptano, graduándolo a EtOAc al 100 %) para dar el compuesto del título como una mezcla racémica. ES:  $m/z = 426,1$  (M + 1). Resolución de los enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando una columna AD-H ChiralPak® y eluyendo con etanol al 40 % en CO<sub>2</sub> (dietilamina al 0,05 % como modificador) proporcionó el compuesto del título como el segundo enantiómero que se va a eluir.

#### Etapas F: Ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico

Una solución de 3-carboxilato de (6S)-2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin] de metilo (238 g, 559 mmol) en metanol (2 l) se saturó con HCl gaseoso, dejando aumentar la temperatura a 55 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se agitó durante 20 h, después se concentró. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 10 N (400 ml, 4 mol) a una solución del residuo en metanol (2 l), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se enfrió a 23 °C y el pH se ajustó a 3 con HCl concentrado. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y después con heptano, y se secó para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 282,2$  (M + 1).

## INTERMEDIO 2

5 Ácido (6S)-6'-oxo-5,6',7,7'-tetrahydrospiro[ciclopenta**b**]piridin-6,5'-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin]-3-carboxílicoEtapa A: 5-bromo-6-cloropiridin-3-carboxilato de *tert*-butilo

10 A una solución de ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (25,0 g, 106 mmol) en tetrahidrofurano (1,06 l) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (69,2 g, 317 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (12,9 g, 106 mmol). Después de 16 h, la mezcla se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico acuoso (106 ml, 1 M, 106 mmol). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano al 100 % → metanol al 10 % / diclorometano) dio el compuesto del título. ES:  $m/z = 294,1$  (M + 1).

15

Etapa B: 5,6-Dietenilpiridin-3-carboxilato de *tert*-butilo

20 A una solución de 5-bromo-6-cloropiridin-3-carboxilato de *tert*-butilo (24,0 g, 82,0 mmol) en acetonitrilo (615 ml) y agua (205 ml), se añadió vinilfluoroborato de potasio (33,0 g, 246 mmol) y una sal trisódica del ácido trifenilfosfina-3,3',3''-trisulfónico (4,20 g, 7,38 mmol). Se añadió diisopropilamina (88,0 ml, 615 mmol) seguido de acetato de paladio (II) (0,553 g, 2,46 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se lavó con diclorometano (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano al 100 % → metanol al 5 % / diclorometano) dio el compuesto del título. ES:  $m/z = 232,3$  (M + 1).

25

Etapa C: 5,6-bis(hidroxiometil)piridin-3-carboxilato de *tert*-butilo

30 A una solución de 5,6-dietenilpiridin-3-carboxilato de *tert*-butilo (19,0 g, 82 mmol) en diclorometano (821 ml) a -78 °C se le añadió gas ozono. El ozono se burbujeó a través de la solución hasta la saturación (1 h). Después, se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución. La mezcla se diluyó con metanol (821 ml) y se añadió borohidruro de sodio (7,77 g, 205 mmol). Después de 15 min, la mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se lavó con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano al 100 % → metanol al 15 % / diclorometano) dio el compuesto del título. ES:  $m/z = 240,3$  (M + 1).

35

Etapa D: de 5,6-bis(clorometil)piridin-3-carboxilato de *tert*-butilo

40 A una solución de 5,6-bis(hidroxiometil)piridin-3-carboxilato de *tert*-butilo (5,87 g, 24,5 mmol) en *N,N*-dimetil-formamida (146 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (13,7 ml, 98 mmol) seguido de anhídrido metanosulfónico (12,8 g, 73,6 mmol). Después de 15 min, se añadieron agua (29,2 ml) y cloruro de sodio (8,60 g, 147 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x) y después con salmuera (3x), se lavaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación cromatografía en gel de sílice (diclorometano al 100 % → metanol al 10 % / diclorometano) dio el compuesto del título. EMS:  $m/z = 276,2$  (M + 1).

45

Etapa E: (6S)-4'-Cloro-6'-oxo-5,6',7,7'-tetrahydrospiro[ciclopenta**b**]piridin-6,5'-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin]-3-carboxilato de *tert*-butilo

50 A una solución de 5,6-bis(clorometil)piridin-3 carboxilato de *tert*-butilo (1,80 g, 6,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (93,0 ml) se añadió 4-cloro-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona (1,80 g, 10,62 mmol), carbonato de cesio (3,65 g, 11,21 mmol), y bromuro de sodio (0,671 g, 6,52 mmol). Después de 30 min, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se lavó con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), salmuera (3x) y se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano al 100 % → metanol al 10 % / diclorometano) después de una segunda purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano al 100 % → acetato de etilo al 30 % / diclorometano) dio el compuesto del título como una mezcla racémica. Separación quiral de los enantiómeros individuales se logró mediante uso de HPLC usando una columna AD ChiralPak® de 10 cm (EtOH al 60 % / hexanos con dietilamina al 0,1 %) para dar el compuesto del título como el enantiómero que eluye en primer lugar. ES:  $m/z = 373,2$  (M + 1).

55

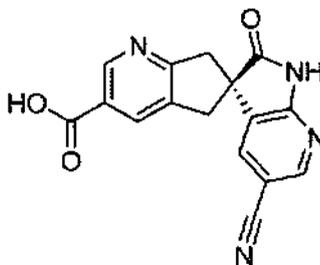
60

Etapa F: (6S)-6'-Oxo-5,6',7,7'-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-3-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de (6S)-4'-cloro-6'-oxo-5,6',7,7'-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-3-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,537 mmol) en acetato de etilo seco (5,37 ml) se añadió trietilamina (299  $\mu$ l, 2,15 mmol) y paladio sobre carbono (571 mg, 10 %, 0,537 mmol). La reacción se colocó en un aparato Parr a 0,34 MPa (50 psi) en gas hidrógeno. Después de 16 h, la mezcla de reacción se filtró a atmósfera de nitrógeno a través de Celite®, lavándola con acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título, junto con un equivalente de clorhidrato de trietilamina. ES:  $m/z$  = 339,3 (M + 1).

Etapa G: Ácido (6S)-6'-oxo-5,6',7,7'-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-3-carboxílico

A un sólido de (6S)-6-oxo-5,6',7,7'-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-3-carboxilato de *tert*-butilo sólido (255 mg, 0.536 mmol) que contiene un equivalente de clorhidrato de trietilamina (de la etapa previa) se añadió una solución de ácido clorhídrico (20 ml, 4 M en dioxano). Después de 16 h, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título como una sal de ácido *bis* clorhídrico con un equivalente de clorhidrato de trietilamina. ES:  $m/z$  = 283,2 (M + 1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta$  11,75 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 3,50-3,40 (m, 4H).

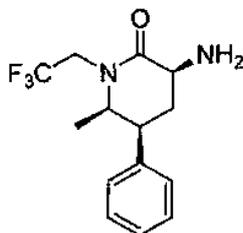
INTERMEDIO 3Ácido (6S)-5'-ciano-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílicoEtapa A: (6S)-5'-Bromo-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico

A una mezcla agitada de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico (descrito en el Intermedio 1) (1,03 g, 3,66 mmol) en trifluoruro de boro dihidratado (12 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (1,37 g, 7,70 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió *N*-bromosuccinimida (1,83 g, 10,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 h, y se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la mezcla en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C-18, eluyendo con un gradiente de H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN:TFA - 95:5:0.1 a 65:35:0.1, para dar el compuesto del título. ES:  $m/z$  = 361,9 (M + 1).

Etapa B: Ácido (6S)-5'-ciano-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico

Se burbujeó argón a través de una mezcla agitada de ácido (6S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico (352 mg, 0,98 mmol), cianuro de cinc (150 mg, 1,28 mmol), y cinc (20 mg, 0,31 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6 ml) durante 10 min. A la mezcla resultante se le añadió *tris*(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (20 mg, 0,022 mmol) y 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno (16 mg, 0,029 mmol) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa en una columna C-18, eluyendo con un gradiente de H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN:TFA - 95:5:0.1 a 65:35:0.1, para dar el compuesto del título. ES:  $m/z$  = 306,9 (M + 1); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,71 (s, 1H), 8,91 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 8,61 (d, 1H,  $J$  = 2,0 Hz), 8,14 (d, 1H,  $J$  = 1,8 Hz), 8,03 (d, 1H,  $J$  = 1,8 Hz), 3,49-3,34 (m, 4H).

## INTERMEDIO 4

5 (3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-onaEtapa A: 2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(3-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo

Una mezcla de carbonato de cesio (9,80 g, 30,1 mmol) y N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-yodo-D-alaninato de metilo (9,90 g, 30,1 mmol) en DMF (75 ml) se agitó a 23 °C durante 45 min antes de que se añadiese 1-(3-clorofenil)propan-2-ona (6,09 g, 36,1 mmol) y carbonato de cesio (9,80 g, 30,1 mmol) adicional. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h. Después la mayoría del DMF se retiró a presión reducida a una temperatura del baño < 40 °C. La mezcla concentrada se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como una mezcla racémica 1:1 de diastereómeros, que se usaron sin purificación adicional. ES:  $m/z = 314,1$  (M - *t*-Bu + 1).

Etapa B: [(3S,5S,6R)-5-(3-Clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de metilo

Una pasta de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(3-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo como una mezcla racémica 1:1 de diastereómeros (11,1 g, 30,0 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (9,59 ml, 120 mmol), ácido acético (10,3 ml, 180 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (25,4 g, 120 mmol), y tamices moleculares de 4 Å secados a la llama (50 g) en 1,2-dicloroetano (300 ml) se agitó a 23 °C durante 8 h. Se añadieron 2,2,2-trifluoroetilamina (9,59 ml, 120 mmol) adicional, ácido acético (10,3 ml, 180 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (25,4 g, 120 mmol) y se continuó agitando durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) después se vertió en agua (500 ml). Los tamices moleculares se retiraron mediante filtración, y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. Una solución del residuo en etanol (200 ml) se agitó en presencia de carbonato de potasio sólido (12,4 g, 90 mmol) a 60 °C durante 2 h, después a 23 °C durante 16 h. El volumen de etanol se retiró a presión reducida y la pasta restante entonces se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla 2:1 de hexano y éter de etilo para dar el compuesto del título como un racemato. Se separaron los enantiómeros usando HPLC de fase normal, usando una columna ChiralPak® AD, eluyendo inicialmente con hexano al 40 % en etanol, gradualmente hasta hexano al 20 % en etanol (dietilamina al 0,1 % usado como un modificador) para producir el compuesto del título como el segundo enantiómero para eluir. ES:  $m/z = 4212$  (M + 1).

35 Etapa C: (3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Una mezcla de [(3S,5S,6R)-5-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (2,75 g, 6,53 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % en peso sobre carbono (~50 % en peso húmedo, 700 mg, 0,50 mmol) en metanol (100 ml) se agitó en un globo de hidrógeno a 23 °C durante 16 h. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite® y se lavó minuciosamente con metanol y acetato de etilo. Siguiendo la concentración del filtrado, una solución del residuo en acetato de etilo (100 ml) enfriada previamente a 0 °C se roció con HCl gas durante ~1 min. El baño enfriado con hielo se retiró y la solución ácida se dejó calentar a 23 °C mientras que se continuó agitando durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad para producir el título del compuesto como una sal clorhidrato. HRMS:  $m/z = 287,1361$ ,  $m/z$  calculado = 287,1366 para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,1 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, J = 12,0, 6, Hz), 3,94 (p, 1H, J = 6,0 Hz), 3,76-3,67 (m, 2H), 2,56 (c, 1H, J = 12,7 Hz), 2,42 (m, 1H), 1,00 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

50 INTERMEDIO 5

(3S,5S,6R)-3-Amino-5-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-onaEtapa A: 5-Bromo-6-metil-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona

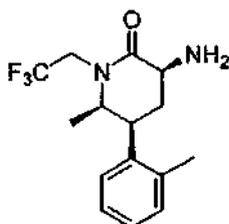
5 Una mezcla de 5-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona (10,0 g, 53,2 mmol), carbonato de cesio (20,8 g, 63,8 mmol), y metanonosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (18,5 g, 80,0 mmol) en dioxano (266 ml) se calentó a 66 °C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a 23 °C, después se diluyó con diclorometano (266 ml). Se añadió nitronio tetrafluoroborato (21,2 g, 160 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. Después la mezcla se repartió entre una solución de cloruro de sodio acuoso semi-saturado (500 ml,) y acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo inicialmente con hexano, graduándolo a EtOAc al 50 % en hexano para proporcionar el título del compuesto. ES:  $m/z = 315,0$  (M + 1).

Etapa B: 5-(2-Fluoro-3-metilfenil)-6-metil-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona

15 Una mezcla desoxigenada de 5-bromo-6-metil-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona (2,00 g, 6,35 mmol), ácido (2-fluoro-3-metilfenil)borónico (1,95 g, 12,7 mmol), fluoruro de potasio (2,43 g, 41,9 mmol), y *bis*(tri-*tert*-butilfosfina) paladio (0) (0,333 g, 0,652 mmol) en THF (32 ml) se calentó a 66 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C, después se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo inicialmente con hexano, graduándolo a EtOAc al 50 % en hexanos para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 345,1$  (M + 1).

Etapa C: (3S,5S,6R)-3-Amino-5-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

25 Una mezcla de 5-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-metil-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona (1,95 g, 5,66 mmol), óxido de platino (IV) (0,643 g, 2,83 mmol), y una solución de ácido clorhídrico acuosa concentrada (12 M, 4,72 ml, 56,6 mmol) en metanol (57 ml), se agitaron a 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno a 23 °C durante 5 h. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite® y se lavó minuciosamente con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo inicialmente con diclorometano, graduándolo a MeOH al 50 % (solución de hidróxido de amonio acuoso concentrado al 0,1 % basicado) en diclorometano para dar el compuesto del título como un racemato. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC de fase normal usando una columna ChiralCel® OD, eluyendo con hexano al 40 % en etanol (dietilamina al 0,1 % usada como un modificador) para producir el compuesto del título como el segundo enantiómero para eluir. ES:  $m/z = 319,2$  (M + 1).

INTERMEDIO 6(3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-(2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-onaEtapa A: N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-metilfenil)-5-oxonorleucinato de metilo

45 A una solución de N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-yodo-D-alaninato de metilo (1,58 g, 4,80 mmol) en DMF (24 ml) se añadió carbonato de cesio (1,56 g, 4,80 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 45 min. Se añadieron 1-(2-metilfenil)-propan-2-ona (0,783 g, 5,28 mmol) y carbonato de cesio (2,35 g, 7,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró y se añadió agua al filtrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % → acetato de etilo al 40 %/ hexano) dio el título del compuesto. ES:  $m/z = 350,1$  (M + 1).

Etapa B: [(3S,5S,6R)-6-Metil-5-(2-metilfenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

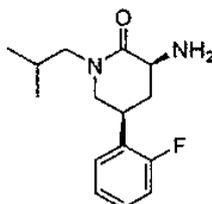
55 A un solución de N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-metilfenil)-5-oxonorleucinato (1,60 g, 4,58 mmol) en dicloroetano (23 ml) se añadió ácido acético glacial (0,524 ml, 9,16 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (1,83 ml, 22,9 mmol) y tamices moleculares 4 Å (500 mg). La mezcla se agitó a 23 °C durante 20 min y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,85 g, 22,89 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con

acetato de etilo (3x). Se retiraron los tamices moleculares mediante filtración y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Una solución del residuo en etanol (45 ml) se agitó en presencia de carbonato de potasio sólido (1,86 g, 13,49 mmol) a 60 °C durante 2 h. El volumen de etanol se retiró a presión reducida y la pasta restante entonces se repartió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % → acetato de etilo al 50 % / hexano) seguido de separación de los enantiómeros usando una HPLC de fase normal usando una columna de ChiralPak® AD, eluyendo con hexano al 20 % en etanol (dietilamina al 0,1 % usado como un modificador) para producir el compuesto del título como el segundo enantiómero para eluir. ES:  $m/z = 423,2$  (M+Na).

Etapa C: (3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-(2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Una solución de [(3S,5S,6R)-6-metil-5-(2-metilfenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (152 mg, 0,37 mmol) en acetato de etilo (10 ml), enfriada previamente a 0 °C se roció con HCl gas durante ~1 min. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 30 min a 0 °C. Después la mezcla se concentró a sequedad para producir el compuesto del título como una sal clorhidrato. ES:  $m/z = 301,3$  (M + 1).

INTERMEDIO 7



(3S,5S)-3-Amino-5-(2-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)piperidin-2-ona

Etapa A: 5-Nitrilonorvalinato de N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-fluorofenil) de metilo

A una solución de N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-yodo-D-alaninato de metilo (5,00 g, 15,19 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (5,44 g, 16,71 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 2 h. Se añadieron (2-fluorofenil)acetonitrilo (5,87 ml, 45,6 mmol) y carbonato de cesio (7,42 g, 22,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y se añadió agua al filtrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se combinaron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 % → acetato de etilo al 50 % / hexano) dio el compuesto del título como una mezcla racémica de diastereómeros *cis* y *trans*. ES:  $m/z = 378,1$  (M + CH<sub>3</sub>CN + 1).

Etapa B: [(3S,5S)-5-(2-Fluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

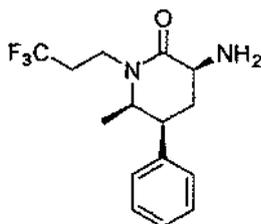
Una solución de N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-fluorofenil)-5-nitrilonorvalinato de metilo (3,88 g, 11,5 mmol) en etanol (50 ml) se añadió níquel Raney (pasta en agua. ca. 10 g). La mezcla se colocó en un globo de hidrógeno y la reacción se agitó a 23 °C durante 4 h. La mezcla se filtró y se concentró para producir una mezcla de 4 diastereoisómeros. Una solución de este residuo en etanol (100 ml) se agitó en presencia de carbonato de potasio sólido (1,30 g, 9,44 mmol) a 60 °C durante 2 h. El volumen de etanol se retiró a presión reducida y la pasta restante se diluyó con agua para producir un precipitado de color blanco. El precipitado se filtró. Se lavó con agua y después se secó al vacío a 40 °C durante 18 h. Los enantiómeros se separaron usando HPLC de fase normal, usando una columna ChiralPak® AD. Eluyendo con hexano al 40 % en etanol (dietilamina al 0,1 % usada como un modificador) para producir el compuesto del título como el segundo enantiómero principal para eluir. ES:  $m/z = 331,1$  (M+Na).

Etapa C: [(3S,5S)-5-(2-Fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de [(3S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,85 g, 2,76 mmol) enfriada previamente a 0 °C, en tetrahydrofurano:N-metil-2-pirrolidinona (2:1, 18 ml) se le añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (3,58 m, 3,58 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió 1-yodo-2-metilpropano (0,48 ml, 4,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y después se templó a 23 °C y se agitó durante 18 h adicionales. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. Se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 % → acetato de etilo al 70 % / hexano) seguido de separación de los diastereómeros *cis/trans* usando cromatografía de fluido supercrítico con una columna ChiralPak® AD y eluyendo con etanol al 20 % en dióxido de carbono para producir el compuesto del título como el segundo diastereómero en eluir. ES:  $m/z = 387,2$  (M+Na).

Etapa D: (3S,5S)-3-Amino-5-(2-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)piperidin-2-ona

Una solución [(3S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-2-oxopiperidin-3-il] carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,41 mmol) en acetato de etilo (20 ml), enfriado previamente a 0 °C, se roció con HCl gas durante ~1 min. El baño enfriado con hielo se retiró y la solución ácida se dejó templar a 23 °C mientras que se continuó agitando durante 2 h. Después la mezcla se concentró a sequedad para producir el compuesto del título como una sal clorhidrato. ES:  $m/z$ = 2651 (M + 1).

INTERMEDIO 8(3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-2-onaEtapa A: 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(3-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo

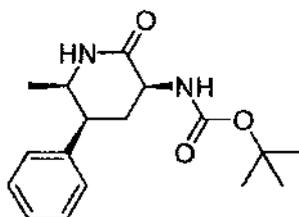
Una mezcla de carbonato de cesio (9,80 g, 30,1 mmol) y *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-yodo-D-alaninato de metilo (9,90 g, 30,1 mmol) en DMF (75 ml) se agitó a 23 °C durante 45 min antes de que se añadieran 1-(3-clorofenil)propan-2-ona (6,09 g, 36,1 mmol) y carbonato de cesio (9,80 g, 30,1 mmol) adicional. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h. Después, la mayoría del DMF se retiró a presión reducida a una temperatura del baño < 40 °C. La mezcla concentrada se repartió entre agua (100 ml) and acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto del título como una mezcla racémica 1:1 de diastereómeros *cis* y *trans*, que se usaron sin purificación adicional. ES:  $m/z$ = 392,1 (M+Na).

Etapa B: [(3S,5S,6R)-6-Metil-2-oxo-5-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla racémica de *cis* y *trans* 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(3-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo (1,80 g, 4,87 mmol) en DCE (24 ml) se añadieron ácido acético glacial (1,39 ml, 24,3 mmol), 3,3,3-trifluoropropilamina (1,10 g, 9,73 mmol) y tamices moleculares 4Å (500 mg). La mezcla se agitó a 23 °C durante 20 min y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,09 g, 14,6 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los tamices moleculares se retiraron mediante filtración y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % → acetato de etilo al 100 %/hexano) produjo una mezcla de seis isómeros. A esta mezcla de isómeros se añadió paladio al 10 % en peso sobre carbono (315 mg, 0,294 mmol) en etanol (100 ml) se agitó en un globo de hidrógeno a 23 °C durante 16 h. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite® y se lavó minuciosamente con etanol y acetato de etilo. La purificación del residuo mediante cromatografía de fase inversa (C-18, acetonitrilo al 5 % → acetonitrilo al 95 % / agua) con ácido trifluoroacético al 0,1 % seguido de separación de los isómeros usando cromatografía de fluido supercrítico con una columna ChiralPak® IC y eluyendo con metanol al 10 % y acetonitrilo al 5 % en dióxido de carbono al 85 % para producir el compuesto del título como el séptimo isómero en eluir. ES:  $m/z$  = 423,2 (M+Na).

Etapa C: (3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-2-ona

Una solución de [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il] carbamato de *terc*-butilo (152 mg, 0,380 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se enfrió previamente a 0 °C, se roció con HCl gas durante ~1 min. El baño enfriado con hielo se retiró y la solución ácida se dejó calentar a 23 °C mientras se continuó agitando durante 2 h. Después la mezcla se concentró a sequedad para producir el compuesto del título como una sal clorhidrato. ES:  $m/z$  = 301,3 (M + 1).

INTERMEDIO 9

[(3S,5S,6R)-6-Metil-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *terc*-butiloEtapa A: 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(4-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo

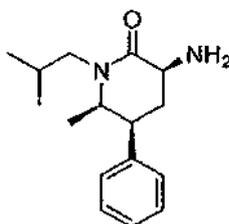
5 A una solución de N-(*terc*-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo (215 g, 652 mmol) y 4-clorofenilacetona (100 g, 593 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 l) se añadió carbonato de cesio (483 g, 1,48 mol) a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se añadió entonces a una solución en agitación de tampón de pH 7 y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con tampón de pH 7, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice  
10 (acetato de etilo al 10 %/ heptano → acetato de etilo al 30 %/ heptano) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. ES:  $m/z = 392,1$  (M+Na).

Etapa B: [5-(4-Clorofenil)-6-metil-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

15 A una solución de 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(4-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo (21,6 g, 58,4 mmol) en metanol (200 ml) se añadieron acetato de amonio (45,0 g, 584 mmol), ácido acético (50,2 ml, 876 mmol), y cianoborohidruro de sodio (5,51 g, 87,7 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante un total de 4 h. Después la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron bicarbonato de sodio y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se añadieron etanol (240 ml) y carbonato de potasio (40,4 g, 292 mmol). La mezcla se agitó 1,5 h a 60 °C para efectuar la epimerización al epímero deseado. Se añadió agua seguido de extracción con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice  
20 (diclorometano al 100 % → diclorometano al 90 %/ metanol con hidróxido de amonio al 0,1 %) dio el compuesto del título como una mezcla de isómeros. ES:  $m/z = 361,2$  (M+Na).

Etapa C: [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

30 A una solución de [5-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (12,1 g, 35,7 mmol) en metanol (179 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (7,6 g, 7,1 mmol). La mezcla resultante se agitó 6,5 h en 1 atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró. Se añadió etanol (180 ml), trietilamina (4,98 ml, 35,7 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono activado (7,6 g, 7,1 mmol). La mezcla se agitó 2 h 15 min en atmósfera de hidrógeno a una presión de 0,34 MPa (50 psi) y después se filtró y se concentró. Se añadieron diclorometano (350 ml), trietilamina (2,49 ml, 17,9 mmol), y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,07 ml, 8,93 mmol), y la mezcla se agitó durante  
35 30 min. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano al 100 % → diclorometano al 90 %/metanol con hidróxido de amonio al 0,1 %) dio el compuesto del título como una mezcla de isómeros. La mezcla se purificó mediante HPLC (columna Chiral Pak® AD, etanol al 60 %/hexanos con dietilamina al 0,1 %). La purificación mediante cromatografía inversa (C-18, agua al 90 % /acetoneitrilo → agua al 5 % /acetoneitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %) dio el compuesto del título. ES:  $m/z = 327,3$  (M+Na).

INTERMEDIO 10

45

(3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-1-(2-metilpropil)-5-fenilpiperidin-2-onaEtapa A: [(3S,5S,6R)-6-Metil-1-(2-metilprop-2-en-1-il)-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

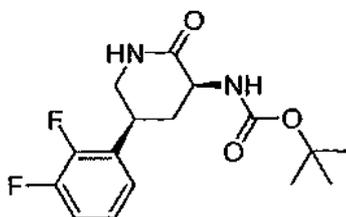
50 A una solución de [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo enfriada previamente a 0 °C (descrita en el Intermedio 9, Etapa C, 0,20 g, 0,657 mmol) en tetrahidrofurano:N-metil-2-pirrolidinona (2:1, 4,0 ml) se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (0,735 ml, 0,735 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadieron 3-bromo-2-metilpropeno (0,31 ml, 3,29 mmol) y yoduro de sodio (0,098 g, 0,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y después se templó a 23 °C y se agitó durante 18 h adicionales. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice  
55 (acetato de etilo al 20 % → acetato de etilo al 80 % / hexano) produjo el compuesto del título. ES:  $m/z = 381,3$  (M+Na).

Etapa B: [(3S,5S,6R)-6-Metil-1-(2-metilpropil)-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de [(3S,5S,6R)-6-metil-1-(2-metilprop-2-en-1-il)-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,129 g, 0,364 mmol) en etanol (15 ml) se añadió paladio al 10 % sobre peso en carbono (39 mg, 0,036 mmol) y la mezcla se agitó en un globo de hidrógeno a 23 °C durante 1 h. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite® y se lavó minuciosamente con etanol y acetato de etilo. La concentración de los extractos orgánicos produjo el compuesto del título que se usó tal cual. ES:  $m/z = 361,2$  (M + 1).

Etapa C: (3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-1-(2-metilpropil)-5-fenilpiperidin-2-ona

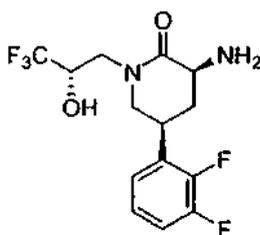
Una solución de [(3S,5S,6R)-6-metil-1-(2-metilpropil)-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (140 mg, 0,39 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se enfrió previamente a 0 °C, se roció con HCl gas durante ~1 min. El baño enfriado con hielo se retiró y la solución ácida se dejó templar a 23 °C mientras se continuó agitando durante 2 h. Después la mezcla se concentró a sequedad para producir el compuesto del título como una sal clorhidrato. ES:  $m/z = 261,3$  (M + 1).

INTERMEDIO 11[(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butiloEtapa A: 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-ciano-4-(2,3-difluorofenil)butanoato de metilo

A una solución de (2,3-difluorofenil)acetonitrilo (18,6 g, 122 mmol) en N,N-dimetilformamida (243 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (4,37 g, 109 mmol). Después de 20 min, se añadió N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-yodo-D-alaninato de metilo (20,0 g, 60,8 mmol), y la mezcla resultante se agitó 50 min. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se templó a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x), salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos al 100 % → hexanos al 20 % / acetato de etilo) dio el compuesto del título. ES:  $m/z = 377,3$  (M+Na).

Etapa B: [(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-ciano-4-(2,3-difluorofenil)butanoato de metilo (11,0 g, 31,0 mmol) en metanol (621 ml) se añadió hidróxido de paladio en polvo de carbono (paladio al 20 %, con ca humedecido al 60 %) (5,45 g, 3,10 mmol). La mezcla se presurizó a 0,34 MPa (50 psi) en atmósfera de hidrógeno. Después de 90 min, la mezcla se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (columna Chiral Pak® AD®, etanol al 60 % / hexanos con dietilamina al 0,1 %) dio el compuesto del título. ES:  $m/z = 349,3$  (M+Na). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11-6,96 (m, 3H); 5,87 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 4,22-4,16 (m, 1H); 3,63-3,52 (m, 2H); 3,38 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H); 2,70 (s, 1H); 2,09 (c, *J* = 12,3 Hz, 1H); 1,45 (s, 9H).

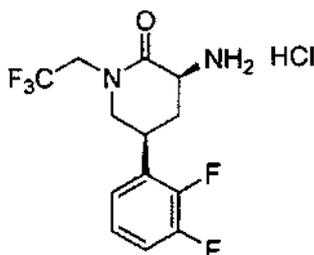
INTERMEDIO 12

(3S,5S)-3-Amino-5-(2,3-difluorofenil)-1-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]piperidin-2-onaEtapa A: {(3S,5S)-5-(2,3-Difluorofenil)-2-oxo-1-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]piperidin-3-il}carbamato de *tert*-butilo

5 A una solución de [(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (descrito en Intermedio 11, Etapa B, 56 mg, 0,172 mmol) enfriada previamente a -30 ° en tetrahidrofurano:N-metil-2-pirrolidiona (2:1, 0,8 ml) se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (0,22 ml, 0,22 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min. Se añadió (2S)-2-(trifluorometil)oxirano (19 mg, 0,172 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -30 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0 % → acetato de etilo al 90 %/ hexano) produjo el compuesto del título. ES:  $m/z = 461,2$  (M+Na).

15 Etapa B: (3S, 5S)-3-Amino-5-(2,3-difluorofenil)-1-[(2S)-3, 3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil] piperidin-2-ona

Una solución de {(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]piperidin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (39 mg, 0,089 mmol) en acetato de etilo (5 ml), enfriada previamente a 0 °C, se rocó con HCl gas durante ~1 min. El baño enfriado con hielo se retiró y la solución ácida se dejó templar a 23 °C mientras se continuó agitando durante 2 h. Después la mezcla se concentró a sequedad para producir el compuesto del título como una sal clorhidrato. ES:  $m/z = 339,1$  (M + 1).

INTERMEDIO 13

25

Clorhidrato de (3S,5S)-3-amino-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-onaEtapa A: 4-Ciano-4-(2,3-difluorofenil)butanoato de etilo

30 A una mezcla de (2,3-difluorofenil)acetonitrilo (40,5 g, 265 mmol), acrilato de etilo (24 ml, 220 mmol), e hidroquinona (50 mg, 0,45 mmol) se le añadió KOH (2 M en MeOH, 2,0 ml, 4,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 160 °C durante 16 h, y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 207,9$  (M - OEt).

35

Etapa B: 5-(2,3-Difluorofenil)piperidin-2-ona

40 Una mezcla de 4-ciano-4-(2,3-difluorofenil)butanoato de etilo (18,5 g, 73,1 mmol), níquel Raney (pasta en agua, ca. 30 g), y amonio (2,0 M en EtOH, 550 ml) se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno (ca. 1 atm) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, lavándola con EtOH, y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido en bruto. La recristalización en EtOAc produjo el compuesto del título. ES:  $m/z = 211,9$  (M + 1).

Etapa C: 5-(2,3-Difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

45 A una solución agitada de 5-(2,3-difluorofenil)piperidin-2-ona (8,88 g, 42 mmol) en THF (250 ml) y NMP (170 ml) a 0 °C se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 48 ml, 48 mmol) durante 5 min, manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, después, se añadió gota a gota triflato de 2,2,2-trifluoroetil (11,2 g, 48 mmol), manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se dejó templar lentamente a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 3 h. La mezcla resultante se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (800 ml) y EtOAc (1 l). La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo de manera adicional con EtOAc (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después con salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc -100:0 a 0:100, para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 293,9$  (M + 1).

55

Etapa D: (3R,5R & 3S,5S)-3-Azido-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

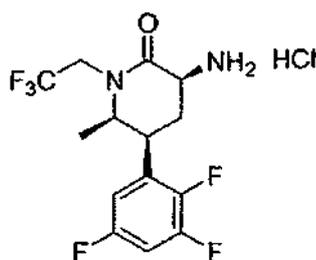
A una solución agitada de *bis*(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 26,3 ml, 26,3 mmol) en THF (120 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una solución fría (-78 °C) de 5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona (6,42 g, 21,9 mmol) en THF (100 ml), manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de -65 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota una solución fría (-78 °C) de azida de 2,4,6-triisopropilbencenesulfonilo (Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16) (8,81 g, 28,5 mmol) en THF (80 ml), manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de -65 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min, después se añadió AcOH (6,0 ml, 105 mmol). La mezcla resultante se dejó templar lentamente a temperatura ambiente y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 l) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 l). La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 40:60, para dar el compuesto del título. ES: *m/z* = 334,9 (M + 1).

15 Etapa E: [(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

A una mezcla de (3R,5R & 3S,5S)-3-azido-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona (6,14 g, 18,4 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,81 g, 22,0 mmol) en EtOH (160 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,98 g, 0,92 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno (ca. 1 atm) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, lavándola con EtOH, y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc - 100:0 a 60:40, para dar el producto racémico. La separación de los enantiómeros se logró mediante HPLC en una columna Chiralcel® AD, eluyendo con EtOH:hexanos:Et<sub>2</sub>NH - 60:40:0,04, para dar carbamato de [(3R,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il] de *tert*-butilo como el primer pico principal, y carbamato de [(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il] de *tert*-butilo, el compuesto del título, como el segundo pico principal. ES: *m/z* = 431,0 (M+Na).

Etapa F: Clorhidrato de (3S,5S)-3-amino-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Una solución de [(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (1,50 g, 3,67 mmol) en EtOAc (30 ml) a 0 °C se saturó con HCl (g) y se maduró durante 30 min. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título. ES: *m/z* = 309,0 (M + 1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29-7,17 (m, 3H), 4,36-4,25 (m, 2H), 4,12 (dc, 1H, *J* = 15,1, 9,3 Hz), 3,84 (m, 1H), 3,75 (ddd, 1H, *J* = 12,0, 5,4, 1,7 Hz), 3,64 (t, 1H, *J* = 11,6 Hz), 2,46 (m, 1H), 2,37 (c, 1H, *J* = 12,2 Hz).

35 INTERMEDIO 1440 Clorhidrato de (3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-onaEtapa A: 5-Bromo-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona

A una mezcla agitada de 3-bromo-6-hidroxi-2-metilpiridina (25,0 g, 133 mmol) y carbonato de cesio (52,0 g, 160 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) se añadió triflato de 2,2,2-trifluoroetilo (40,1 g, 173 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 4 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc - 100:0 a 60:40, para dar el compuesto del título. ES: *m/z* = 269,9 (M + 1).

50 Etapa B: 6-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona

Se burbujeó argón a través de una solución agitada de 5-bromo-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona (9,43 g, 34,9 mmol) en THF (280 ml) durante 15 min. A esta solución se añadieron ácido 2,3,5-trifluorofenilborónico (12,3 g, 69,8 mmol). Después fluoruro de cesio (10,6 g, 69,8 mmol), y finalmente *bis*(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (892 mg, 1,75 mmol), y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 min después de cada adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y después se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 ml) y EtOAc (600 ml). La fase orgánica se retiró y la fase gaseosa se extrajo con EtOAc (300 ml) adicional. Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 322,0$  ( $M + 1$ ).

5 Etapa C: (5S,6R & 5R,6S)-6-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Una mezcla de 6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona (3,73 g, 11,6 mmol) y óxido de platino (IV) (659 mg, 2,90 mmol) en MeOH (200 ml) se agitó en un aparato de hidrogenación Parr en una atmósfera de hidrógeno (ca. 0,35 MPa (45 psi)) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, lavándola con MeOH. Y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Eluyendo con un gradiente de hexanos:Et<sub>2</sub>O - 100:0 a 0:100, para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 326,0$  ( $M + 1$ ).

15 Etapa D: (5S,6R & 5R,6S)-3-Azido-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona

A una solución agitada de *bis*(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 36 ml, 36 mmol) en THF (180 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución fría (-78 °C) de (5S,6R & 5R,6S)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona (9,68 g, 29,8 mmol) en THF (100 + 20 ml), manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de -65 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota una solución fría (-78 °C) de azida de 2,4,6-trisopropilbencenesulfonilo (Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38. 11-16) (11,97 g, 38,7 mmol) en THF (100 ml), manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de -65 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min. Después se añadió AcOH (7,8 ml, 140 mmol). La mezcla resultante se dejó templar lentamente a temperatura ambiente y se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (750 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 750 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos:Et<sub>2</sub>O - 100:0 a 0:100, para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 367,1$  ( $M + 1$ ).

30 Etapa E: [(5S,6R & 5R,6S)-6-Metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla de (5S,6R & 5R,6S)-3-azido-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona (1,80 g, 4,91 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,18 g, 5,41 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (200 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno (ca. 1 atm) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, lavándola con EtOH, y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc -100:0 a 30:70, para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 463,2$  ( $M+Na$ ).

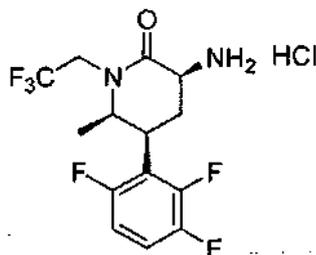
40 Etapa F: [(3S,5S,6R)-6-Metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de [(5S,6R & 5R,6S)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (4,90 g, 11,1 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió carbonato de potasio (3,84 g, 27,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío a un volumen de ca. 30 ml. La mezcla concentrada se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar el producto racémico. La separación de los enantiómeros se logró mediante HPLC en una columna Chiralcel® AD, eluyendo con EtOH:hexanos:Et<sub>2</sub>NH - 80:20:0,02, para dar carbamato de [(3R,5R,6S)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il] de *terc*-butilo como el primer pico principal, y carbamato de [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il] de *terc*-butilo, el compuesto del título, como el segundo pico principal. ES:  $m/z = 463,2$  ( $M+Na$ ).

55 Etapa G: Clorhidrato de (3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Una solución de [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (402 mg, 0,913 mmol) en EtOAc (10 ml) se saturó con HCl (g) y se maduró durante 30 min. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 341,0$  ( $M + 1$ ); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,20 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,78 (dc, 1H,  $J = 15,4, 9,3$  Hz), 4,26 (dd, 1H,  $J = 12,1, 6,7$  Hz), 4,08-400 (m, 2H), 3,73 (dc, 1H,  $J = 15,4, 8,8$  Hz), 2,57 (c, 1H,  $J = 12,5$  Hz), 2,36 (ddd, 1H,  $J = 12,5, 6,6, 2,0$  Hz), 1,07 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz).

## INTERMEDIO 15

5 Clorhidrato de (3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-onaEtapa A: (5S,6R & 5R,6S)-6-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona

10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 14 esencialmente, pero usando ácido 2,3,6-trifluorofenilborónico en lugar de ácido 2,3,5-trifluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título. ES:  $m/z = 326,0$  ( $M + 1$ ).

Etapa B: (3S,5S,6R & 3R,5R,6S)-3-Azido-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona

15 A una solución agitada de *bis*(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 4,80 ml, 4,80 mmol) en THF (20 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió gota a gota una solución fría ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) de (5S,6R & 5R,6S)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona (1,30 g, 4,00 mmol) en THF (10 ml), manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min, después se añadió gota a gota una solución fría ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) de azida de 2,4,6-triisopropilbencenesulfonilo (Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16) (1,61 g, 5,20 mmol) en THF (10 ml), manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min, después se añadió AcOH (1,05 ml, 18,4 mmol). La mezcla resultante se dejó templar lentamente a temperatura ambiente y se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 20:80, para dar los productos azida diastereoméricos (3R,5S,6R & 3S,5R,6S)-3-azido-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona, que eluyó en segundo lugar, y el compuesto del título, que eluyó en primer lugar. ES:  $m/z = 367,1$  ( $M + 1$ ).

30 Etapa C: [(3S,5S,6R)-6-Metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il] carbamato de *terc*-butilo

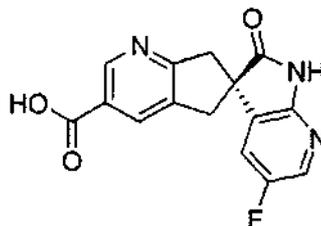
35 A una solución de (3S,5S,6R & 3R,5R,6S)-3-azido-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona (280 mg, 0,764 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (217 mg, 0,994 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (25 mg, 0,024 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno (ca. 1 atm) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, lavándola con EtOH, y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 30:70, para dar el compuesto racémico del título. La separación de los enantiómeros se logró mediante SFC en una columna ChiralTech IC, eluyendo con  $\text{CO}_2$ :MeOH:CH<sub>3</sub>CN - 90:6,6:3,3, para dar carbamato de [(3R,5R,6S)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il] de *terc*-butilo como el primer pico principal, y carbamato de [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il] de *terc*-butilo, el compuesto del título, como el segundo pico principal. ES:  $m/z = 463,2$  ( $M+\text{Na}$ ).

45 Etapa D: Clorhidrato de (3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Una solución de carbamato de [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il] de *terc*-butilo (122 mg, 0,277 mmol) en EtOAc (10 ml) se saturó con HCl (g) y se maduró durante 30 min. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título. ES:  $m/z = 341,1$  ( $M + 1$ ); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,33 (cd, 1H,  $J = 9,3, 4,9$  Hz), 7,05 (tdd, 1H,  $J = 9,8, 3,7, 2,2$  Hz), 4,78 (dc, 1H,  $J = 15,4, 9,3$  Hz), 4,22 (dd, 1H,  $J = 12,2, 6,6$  Hz), 4,06 (ddd, 1H,  $J = 13,3, 4,5, 2,7$  Hz), 3,97 (m, 1H), 3,73 (dc, 1H,  $J = 15,4, 8,8$  Hz), 2,91 (ct, 1H,  $J = 12,7, 3,1$  Hz), 2,36 (ddd, 1H,  $J = 12,7, 6,4, 2,0$  Hz), 1,22 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz).

50

## INTERMEDIO 34

5 Ácido (6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxílico

Etapa A: (6S)-5'-Bromo-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin] 3-carboxilato de etilo

10 A una solución de ácido (6S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxílico (descrita en el Intermedio 3) (6,00 g, 16,7 mmol) en EtOH (250 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,22 ml, 41,6 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el volumen se redujo a aproximadamente 80 ml a presión reducida. La mezcla residual se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH - 100:0 a 90:10, para dar el compuesto del título. ES: *m/z* = 389,9 (M + 1).

20 Etapa B: (6S)-5'-Bromo-2'-oxo-1'-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato de etilo

25 A una solución de (6S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato de etilo (3,00 g, 7,73 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (1,29 ml, 9,28 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. Después se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,64 ml, 9,27 mmol). La mezcla de reacción se dejó templar lentamente a temperatura ambiente la agitación continuó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc -100:0 a 50:50, para dar el compuesto del título. ES: *m/z* = 520,3 (M + 1).

30 Etapa C: (6S)-2'-Oxo-5'-(tributilestannanil)-1'-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato

35 Una mezcla agitada de (6S)-5'-bromo-2'-oxo-1'-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato de etilo (1,80 g, 3,47 mmol), bis(tributilestaño) (10,1 g, 17,4 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (401 mg, 0,347 mmol) en tolueno (25 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de argón durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar el compuesto del título. ES: *m/z* = 730,7 (M + 1).

40 Etapa D: (6S)-5'-Fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato

45 Una mezcla agitada de (6S)-2'-oxo-5'-(tributilestannanil)-1'-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato (1,00 g, 1,37 mmol), carbonato de sodio (231 mg, 2,74 mmol), óxido de plata (I) (32 mg, 0,137 mmol), *bis*(tetrafluoroborato) de N-clorometil-N'-fluorotrietilenodiamonio (972 mg, 2,74 mmol), trifluorometansulfonato de sodio (236 mg, 1,37 mmol) y metanol (0,278 ml, 6,86 mmol) en acetona (50 ml) se calentó en un recipiente sellado a 65 °C durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar el compuesto del título. ES: *m/z* = 458,4 (M + 1).

55 Etapa E: (6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato de etilo

Una solución de (6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta**[b]**piridin-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,656 mmol) en MeOH (15 ml) se saturó con HCl (g) y se maduró

durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml). Se añadió etilendiamina (0,044 ml, 0,656 mmol), y la solución se ajustó a pH 10 por adición de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Eluyendo con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH - 100:0 a 90:10, para dar el compuesto del título, que contenía parte del correspondiente éster metílico. ES: *m/z* = 328,2 (M + 1).

Etapa F: Ácido (6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico

A una solución de (6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,611 mmol) en THF (4 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio 1 N (0,733 ml, 0,733 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se concentró a sequedad al vacío para dar el compuesto del título. ES: *m/z* = 300,2 (M + 1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H, *J* = 7,8, 2,7 Hz), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,72 (d, 1H, *J* = 17,3 Hz), 3,61 (d, 1H, *J* = 17,6 Hz).

Los intermedios que aparecen en las tablas siguientes se prepararon por analogía a los intermedios anteriores, como se describieron o se prepararon como resultado de transformaciones similares con modificaciones conocidas por los expertos en la materia. Los materiales de partida necesarios se han descrito en el presente documento, están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o se sintetizan fácilmente por un experto en la materia. Se aplicaron estrategias de grupo de protección sencillas en algunas rutas. En algunos casos, los procedimientos experimentales pertinentes se indican en las tablas.

TABLA 1

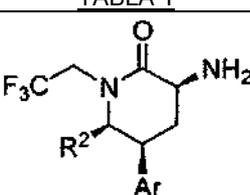
				
Intermedio	R <sup>2</sup>	Ar	MS (M + 1)	Procedimientos pertinentes
16	H	2,3,5-trifluorofenilo	327,0	Int. 13
17	H	2-cloro-6-fluorofenilo	324,9	Int. 13
18	H	2,6-diclorofenilo	341,0	Int. 13
19	H	2,3-diclorofenilo	341,0	Int. 13
20	H	2,3,6-trifluorofenilo	326,9	Int. 13
21	Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo	359,0	Int. 14
22	Me	3-fluoro-2-metilfenilo	319,1	Int. 14
23	Me	2-clorofenilo	321,2	Int. 6
24	Me	3-metilfenilo	301,2	Int. 6

TABLA 2

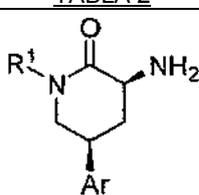
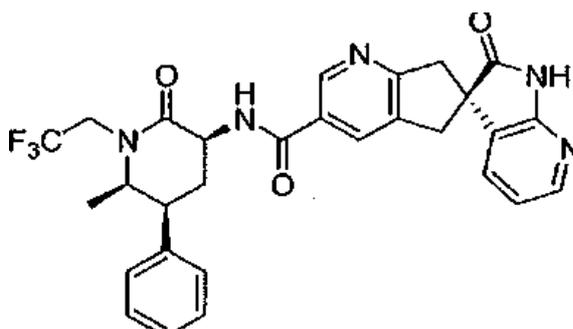
				
Intermedio	R <sup>1</sup>	Ar	MS (M + 1)	Procedimientos pertinentes
25	2,2,2-trifluoroetilo	2-fluorofenilo	291,1	Int. 7
26	ciclobutilmetilo	2-fluorofenilo	277,2	Int. 7
27	ciclobutilmetilo	2,3-difluorofenilo	295,2	Int. 7
28	isopropilo	2-fluorofenilo	251,2	Int. 7

TABLA 3

Intermedio	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (M + 1)	Procedimientos pertinentes
29	ciclopropilmetilo	metilo	259,3	Int. 10
30	[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo	metilo	327,2	Int. 10
31	2,2-difluoroetilo	metilo	269,3	Int. 10
32	[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metilo	metilo	295,2	Int. 10
33	[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metilo	metilo	295,2	Int. 10

## EJEMPLO 1



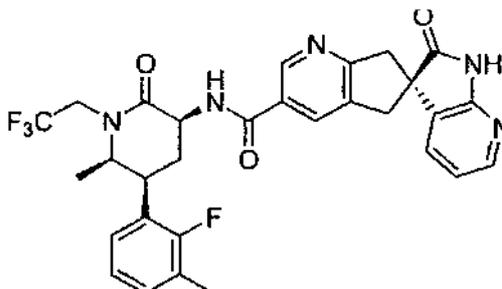
5

(6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-Metil-2-oxo-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxamida

10 Se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris (dimetilamino)fosfonio (1,89 g, 4,28 mmol) a una solución de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico (descrito en el Intermedio 1) (1,10 g, 3,92 mmol), clorhidrato de (3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-2-ona (descrito en el Intermedio 4) (1,15 g, 3,56 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (3,11 ml, 17,8 mmol) en DMF (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 3 h. Después la mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante de columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo inicialmente con hexanos, después graduándolo a EtOAc al 100 % antes de usar MeOH al 5 % en EtOAc para producir el compuesto del título como un sólido amorfo, que se purificó de manera adicional mediante el procedimiento de cristalización siguiente. Una solución del producto amorfo en una cantidad mínima de metanol necesario para disolución se diluyó con 10 volúmenes de agua, y la pasta resultante se sembró con producto cristalino y se agitó a 23 °C durante 4 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título como un sólido cristalino. HRMS:  $m/z$  = 550,2068,  $m/z$  calculado = 550,2061 para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H, J = 5,4, 1,5 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,29 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 7,3, 1,2 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 7,3, 5,4 Hz), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,53 (dt, 1H, J = 10,7, 6,6 Hz), 3,94 (p, 1H, J = 5,9 Hz), 3,78 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 3,67 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 3,65 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 3,17 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 2,79 (m, 1H), 2,58 (c, 2H, J = 12,7 Hz), 1,07 (d, 3H, J = 6,6 Hz),

25

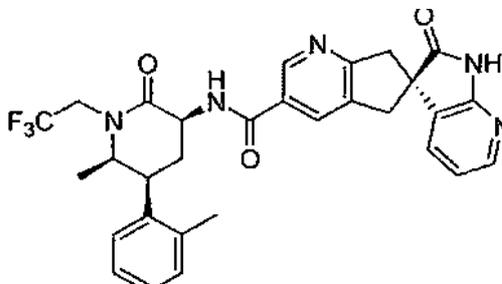
## EJEMPLO 2



5 (6S)-N-[(3S,5S,6R)-5-(2-Fluoro-3-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxamida

Se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (239 mg, 0,416 mmol) a una solución de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico (descrito en el Intermedio 1) (140 mg, 0,499 mmol), clorhidrato de (3S,5S,6R)-3-amino-5-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona (descrito en el Intermedio 5) (147 mg, 0,416 mmol), y N,N-diisopropil-etilamina (0,363 ml, 2,08 mmol) en DMF (4,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo inicialmente con acetonitrilo al 5 % en agua (TFA al 0,1 % usado como un modificador), graduándola a acetonitrilo al 95 % en agua. Las fracciones deseadas se repartieron entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título. HRMS:  $m/z = 582,2134$ ,  $m/z$  calculado = 582,2123 para  $C_{30}H_{28}F_4N_5O_3$ . RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H,  $J = 5,4, 1,5$  Hz), 8,05 (s, 1H), 7,27 (oscurecido m, 1H), 7,29 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,12 (dd, 1H,  $J = 7,3, 1,5$  Hz), 7,03 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,98 (t, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 6,89 (dd, 1H,  $J = 7, 5, 1$  Hz), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,55 (dt, 1H,  $J = 11,5, 5,8$  Hz), 4,09 (p, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 3,94 (dt, 1H,  $J = 13,4, 3,2$  Hz), 3,78 (d, 1H,  $J = 17,3$  Hz), 3,67 (d,  $J = 16,4$  Hz), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,28 (d, 1H,  $J = 17,3$  Hz), 3,18 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz), 2,75 (m, 1H), 2,57 (c, 1H,  $J = 12,5$  Hz), 2,30 (s, 3H), 1,08 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz).

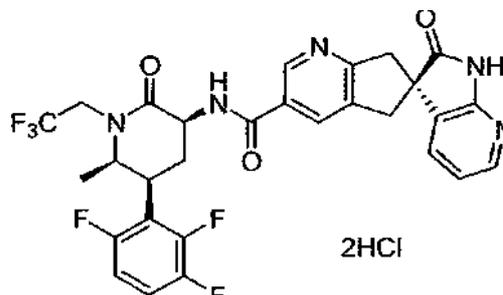
## EJEMPLO 3



25 (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-Metil-5-(2-metilfenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxamida

30 Se añadió clorhidrato de N<sup>1</sup>-((etilimino)metileno)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetilpropano-1,3-diamina (0,10 g, 0,53 mmol) a una solución de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico (descrito en el Intermedio 1) (111 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de (3S',5S',6R)-3-amino-6-metil-5-(2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona (descrito en el Intermedio 6) (127 mg, 0,38 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (HOAt, 15 mg, 0,11 mmol), y trietilamina (0,16 ml, 0,91 mmol) en DMF (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 18 h. Después la mezcla de reacción se repartió entre una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con metanol al 1 % → metanol al 7 % / diclorometano para producir el compuesto del título. HRMS:  $m/z = 564,2219$  ( $M + 1$ ),  $m/z$  calculado = 564,2234 para  $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$ . RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H,  $J = 5,0, 1,5$  Hz), 8,05 (s, 1H), 7,30 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 7,20 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H,  $J = 7,5, 5,0$  Hz), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,68 (d, 1H,  $J = 16,5$  Hz), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,17 (d, 1H,  $J = 16,5$  Hz), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,11 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz).

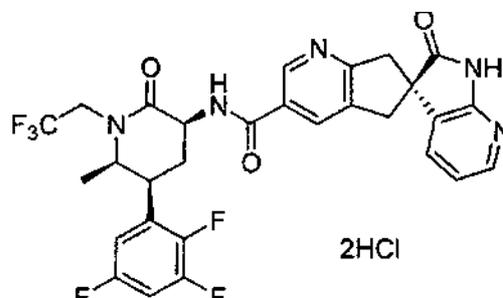
## EJEMPLO 4



5 Diclorhidrato de (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxamida

A una mezcla agitada de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico (descrito en el Intermedio 1) (264 mg, 0,939 mmol), clorhidrato de (3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona (descrito en el Intermedio 15) (295 mg, 0,782 mmol), HOBT (144 mg, 0,939 mmol), y EDC (180 mg, 0,939 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,34 ml, 96 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} - 100:0:0$  a  $90:10:0,1$ , para dar el producto, que se trató con HCl en EtOAc a  $0^\circ\text{C}$  para producir el compuesto del título. HRMS:  $m/z = 604,1783$  ( $M + 1$ ), calculado  $m/z$  calculado = 604,1778 para  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H,  $J = 5,9, 1,5$  Hz), 7,89 (dd, 1H,  $J = 7,3, 1,5$  Hz), 7,30 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H,  $J = 7,3, 5,9$  Hz), 7,03 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H,  $J = 11,5, 6,6$  Hz), 4,05 (dd, 1H,  $J = 13,8, 2,8$  Hz), 3,96 (m, 1H), 3,84 (d, 1H,  $J = 18,6$  Hz), 3,76 (d, 1H,  $J = 18,6$  Hz), 3,73 (d, 1H,  $J = 17,3$  Hz), 3,72 (m, 1H), 3,61 (d, 1H,  $J = 17,3$  Hz), 3,22 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,34 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz).

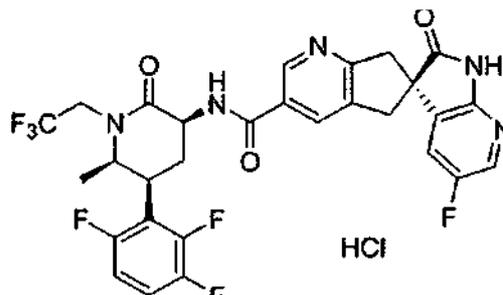
## EJEMPLO 5



25 Diclorhidrato de (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxamida

30 Siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 4 esencialmente, pero usando clorhidrato de (3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona (descrito en el Intermedio 14) en lugar de clorhidrato de (3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona, se obtuvo el compuesto del título. HRMS:  $m/z = 604,1778$  ( $M + 1$ ),  $m/z$  calculado = 604,1778 para  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H,  $J = 6,1, 1,2$  Hz), 8,13 (dd, 1H,  $J = 7,3, 1,2$  Hz), 7,37 (dd, 1H,  $J = 7,3, 6,1$  Hz), 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,67 (dd, 1H,  $J = 11,5, 7,1$  Hz), 4,06 (m, 1H), 4,01 (d, 1H,  $J = 14,2$  Hz), 3,90 (s, 2H), 3,79 (d, 1H,  $J = 18,3$  Hz), 3,73 (m, 1H), 3,69 (d, 1H,  $J = 16,6$  Hz), 2,89 (c, 1H,  $J = 12,5$  Hz), 2,28 (m, 1H), 1,20 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz).

## EJEMPLO 33



5 Clorhidrato de (6S)-5'-fluoro-N-[(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxamida

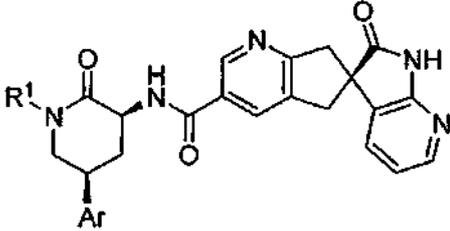
10 Siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 4 esencialmente, pero usando ácido (6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico (descrito en el Intermedio 34) en lugar de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título, HRMS: m/z = 622,1673 (M + 1), m/z calculado = 622,1684 para C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H, J = 7,8, 2,4 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H, J = 11,7, 6,8 Hz), 4,05 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 3,95 (m, 1H), 3,83 (d, 1H, J = 18,6 Hz), 3,78-3,67 (m, 3H), 3,59 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 3,21 (c, 1H, J = 12,7 Hz), 2,38 (m, 1H), 1,34 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

20 Los ejemplos que aparecen en las tablas siguientes se prepararon por analogía a los ejemplos anteriores, como se describieron o se prepararon como resultado de transformaciones similares con modificaciones conocidas por los expertos en la materia. Los materiales de partida necesarios se han descrito en el presente documento, están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o se sintetizan fácilmente por un experto en la materia. Se aplicaron estrategias de grupo protector sencillas en algunas rutas.

TABLA 4

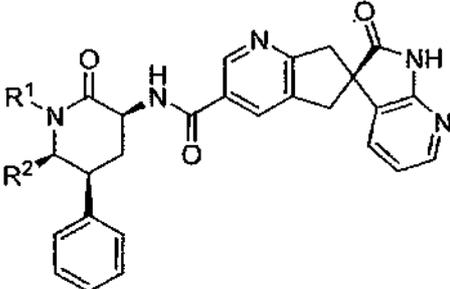
Ejemplo	R <sup>2</sup>	Ar	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
6	H	2-fluorofenilo	554,1809	554,1810
7	Me	2-clorofenilo	584,1689	584,1671
8	Me	3-metilfenilo	564,2219	564,2217
9	H	2,3-difluorofenilo	572,1738	572,1716
10	H	2,3,5-trifluorofenilo	590,1635	590,1621
11	H	2-cloro-6-fluorofenilo	588,1428	588,1420
12	H	2,6-diclorofenilo	604,1106	604,1125
13	H	2,3-diclorofenilo	604,1123	604,1125
14	H	2,3,6-trifluorofenilo	590,1621	590,1621
15	Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo	622,1681	622,1684
16	Me	3-fluoro-2-metilfenilo	582,2123	582,2123

TABLA 5



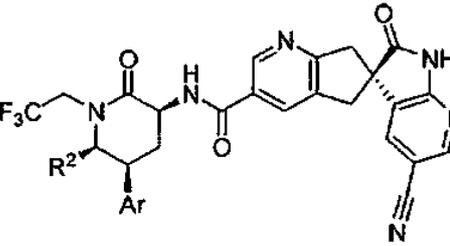
Ejemplo	R <sup>1</sup>	Ar	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
17	ciclobutilmetilo	2,3-difluorofenilo	558,2330	558,2311
18	2-metilpropilo	2-fluorofenilo	528,2408	528,2405
19	ciclobutilmetilo	2-fluorofenilo	540,2400	540,2405
20	isopropilo	2-fluorofenilo	514,2265	514,2249
21	(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo	2,3-difluorofenilo	602,1822	602,1821

TABLA 6



Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
22	3,3,3-trifluoropropilo	metilo	564,2225	564,2217
23	2-metilpropilo	metilo	524,2676	524,2666
24	(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo	metilo	580,2169	580,2166
25	ciclopropilmetilo	metilo	522,2503	522,2500
26	[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo	metilo	590,2395	590,2374
27	2,2-difluoroetilo	metilo	532,2175	532,2155
28	[2,2-difluorociclopropil]metilo, isómero A	metilo	558,2323	558,2311
29	[2,2-difluorociclopropil]metilo, isómero B	metilo	558,2315	558,2311

TABLA 7



Ejemplo	R <sup>2</sup>	Ar	HRMS (M + 1)	Calculado m/z (M + 1)
30	Me	fenilo	575,2023	575,2013

34	Me	2,3,5-trifluorofenilo	629,1721	629,1730
35	Me	2,3,6-trifluorofenilo	629,1716	629,1730
36	Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo	647,1617	647,1636

TABLA 8

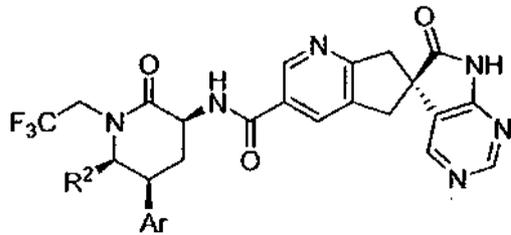
				
Ejemplo	R <sup>2</sup>	Ar	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
31	Me	fenilo	551,2016	551,2013

TABLA 9

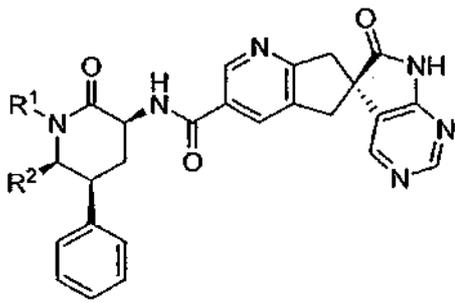
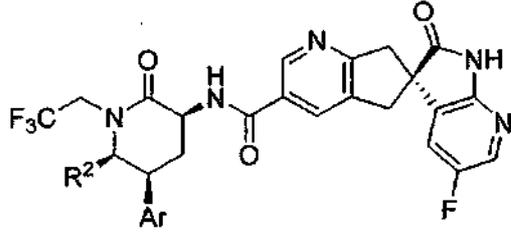
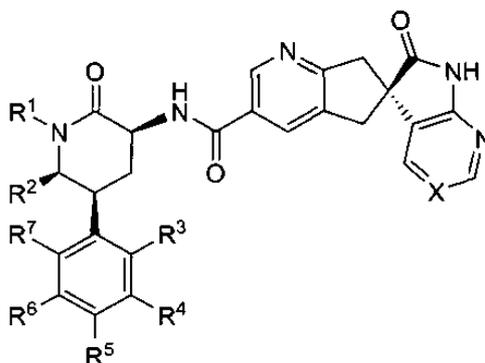
				
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	HRMS (M + 1)	Calculado m/z (M + 1)
32	[1-(trifluorometil)ciclopropil] metilo	metilo	591,2334	591,2326

TABLA 10

				
Ejemplo	R <sup>2</sup>	Ar	HRMS (M + 1)	Calculado m/z (M + 1)
37	Me	fenilo	568,1975	568,1966
38	Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo	640,1579	640,1589

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
para su uso en el tratamiento agudo o profiláctico de cefalea migrañosa o cefalea en racimo junto con uno o más  
agentes seleccionados entre:

10 un agente anti-migraña; un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub>; un agonista de 5-HT<sub>1D</sub>; un agonista de 5-HT<sub>1F</sub>; un inhibidor de la  
ciclooxigenasa; un agente anti-inflamatorio no esteroideo o un agente anti-inflamatorio supresor de la citocina; un  
glucocorticoide y un analgésico;

en la que:

15 X se selecciona entre -C(R<sup>8</sup>)= o -N=, en donde R<sup>8</sup> es hidrógeno, F o CN;  
R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y  
[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más  
sustituyentes según lo permitido por la valencia, seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en:  
20 F e hidroxilo;

R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo;  
cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno entonces

25 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, F o Cl;  
R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, F o Cl;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno;  
R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno o F; y  
R<sup>7</sup> se selecciona entre hidrógeno, F o Cl;  
30 excepto que al menos dos de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> deben ser F o Cl, a menos que R<sup>3</sup> sea F en cuyo caso R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>  
pueden ser todos hidrógeno; y si R<sup>4</sup> es Cl entonces R<sup>7</sup> no puede ser Cl;

cuando R<sup>2</sup> es metilo entonces

35 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, F, Cl o Br;  
R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, F o Cl;  
R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno o F;  
R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno o F; y  
R<sup>7</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, F o Cl;  
40 excepto que si R<sup>5</sup> es F entonces al menos tres de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> deben ser F; y si R<sup>4</sup> es metilo o Cl entonces R<sup>7</sup>  
no puede ser metilo o Cl.

2. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 en el que

el dicho agente anti-migraña se selecciona entre ergotamina y dihidroergotamina;

45 el dicho agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub> se selecciona entre sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán,  
frovatriptán, donitriptan y rizatriptan;

el dicho agonista de 5-HT<sub>1D</sub> es PNU-142633;

el dicho agonista de 5-HT<sub>1F</sub> es LY334370;

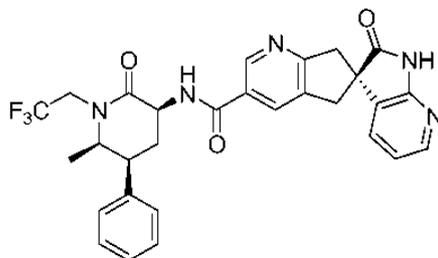
el dicho inhibidor de la ciclooxigenasa se selecciona entre rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib y paracoxib; el

50 dicho agente anti-inflamatorio no esteroideo o un agente anti-inflamatorio supresor de citocinas se seleccionan entre  
ibuprofeno, ketoprofen, fenoprofeno, naproxeno, indometacina, sulindac, meloxicam, piroxicam, tenoicam,  
lornoxicam, ketorolac, etodolac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico,  
diclofenac, oxaprozina, apazona, nimesulida, nabumetona, tenidap, etanercept, tolmetin, fenilbutazona,

oxiphenbutazona, diflunisal, salsalato, olsalazina y sulfasalazina;

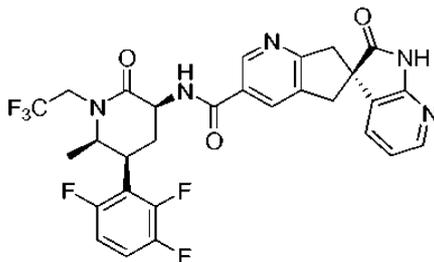
y el dicho analgésico se selecciona entre aspirina, acetaminofeno, fenacetina, fentanilo, sufentanilo, metadona, acetil metadol, buprenorfina y morfina.

- 5 3. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 junto con ergotamina, dihidroergotamina, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán, donitriptán, avitriptán, rizatriptán, rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib o paracoxib.
- 10 4. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula I y dichos uno o más agentes se administran simultáneamente.
5. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 4 en donde el compuesto de fórmula I y dichos uno o más agentes se administran juntos en una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria.
- 15 6. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula I y dichos uno o más agentes se administran secuencialmente.
7. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula I y dichos uno o más agentes se administran en diferentes horarios superpuestos.
- 20 8. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es -CH=.
9. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 F o hidroxilo o ambos.
- 25 10. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> es 2,2,2-trifluoroetil.
- 30 11. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2</sup> es metilo.
12. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 que es:



- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 13. Un compuesto de fórmula I para su uso como se ha definido en la reivindicación 1 que es:



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.