

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 413**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2005** **E 12169655 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017** **EP 2522664**

54 Título: **Derivados de piperidina como antagonistas de NK1**

30 Prioridad:

01.07.2004 US 584502 P

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

13.09.2017

73 Titular/es:

**OPKO HEALTH, INC. (100.0%)
4400 Biscayne Blvd.
Miami, FL 33137, US**

72 Inventor/es:

**PALANI, ANANDAN;
SHIH, NENG-YANG;
HUANG, XIANHAI;
XIAO, DONG;
PALIWAL, SUNIL;
TSUI, HON-CHUNG;
WROBLESKI, MICHELLE LACI;
RAO, ASHWIN U.;
WANG, CHENG y
SHAH, SAPNA S.**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 632 413 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

Derivados de piperidina como antagonistas de NK1

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente divulgación se refiere a nuevos antagonistas de los receptores de neuroquinina-1 (NK₁ o NK-1), a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y a métodos de tratamiento que usan dichos compuestos, para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el receptor de NK₁, incluyendo, por ejemplo, emesis, depresión, ansiedad y tos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las taquiquininas son ligandos peptídicos para los receptores de neuroquinina. Los receptores de neuroquinina, tales como NK₁, NK₂ y NK₃, están involucrados en una variedad de procesos biológicos. Se pueden encontrar en los sistemas nervioso y circulatorio de un mamífero, así como en los tejidos periféricos. En consecuencia, se ha estudiado la modulación de estos tipos de receptores para tratar o potencialmente prevenir diversos estados patológicos de mamíferos. Por ejemplo, se ha informado de que los receptores de NK₁ están involucrados en la fuga microvascular y la secreción de mucosidad. Los tipos representativos de antagonistas de los receptores de neuroquinina y de los trastornos que se pueden tratar con ellos incluyen, por ejemplo, sueño, dolor, migraña, emesis, nocicepción e inflamación; véase, por ejemplo, documento de Estados Unidos 6.329.401, documento de Estados Unidos 5.760.018, documento de Estados Unidos 5.620.989, documento WO 95/19344, documento WO 94/13639, documento WO 94/10165, Wu et al., Tetrahedron, 56, 6279-6290 (2000), Rombouts et al., Tetrahedron, 59, 4721-4731 (2003), y Rogiers et al., Tetrahedron, 57, 8971-8981 (2001).

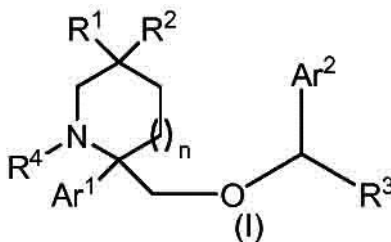
[0003] Sería beneficioso proporcionar un antagonista de NK₁ que fuese potente, selectivo, y que poseyese propiedades terapéuticas y farmacológicas beneficiosas, y una buena estabilidad metabólica. Además sería beneficioso proporcionar un antagonista de NK₁ que fuese eficaz para tratar una variedad de trastornos, síntomas y enfermedades fisiológicas, al tiempo que se minimizan los efectos secundarios. Esta invención proporciona dichos antagonistas de NK₁.

[0004] El documento WO 03/051840 desvela el uso de derivados de pirrolidina y piperidina como antagonistas de NK₁.

35 SUMARIO DE LA INVENCION

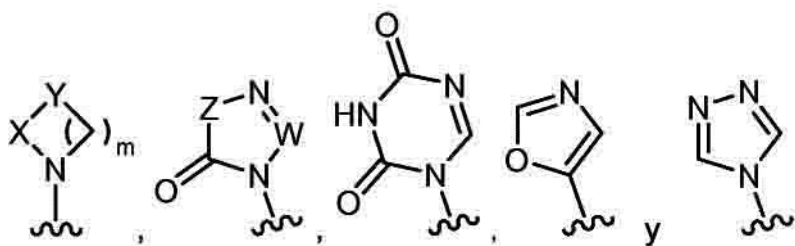
[0005] Según la presente invención, se proporciona un compuesto como se define en las reivindicaciones adjuntas. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, compuestos para su uso en métodos de tratamiento y kits como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

[0006] Más en general, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula I:

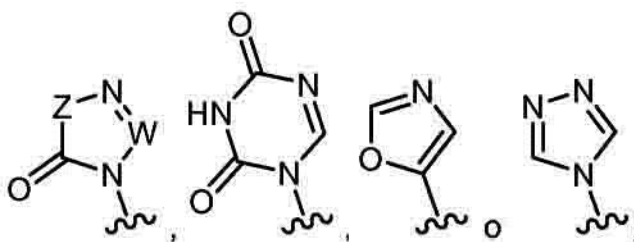
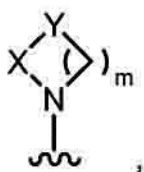


45 o sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -CN, alquinoilo, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)-S(O₂)-alquilo, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁹)₂, -alquilenilo-CN, -cicloalquilenilo-CN, -alquilenilo-O-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(=N-OR⁵)-alquilo, -C(O)-N(R⁹)₂, -C(O)-O-alquilo, -alquilenilo-C(O)-alquilo, -alquilenilo-C(O)-O-alquilo, -alquilenilo-C(O)-N(R⁹)₂,



con la condición de que al menos uno de R¹ y R² es -CN,



5

W es =C(R⁸)- o =N-;

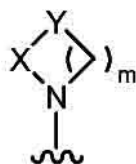
X es -C(O)- o -S(O₂)-;

10

Y se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, y -N(R⁶)-C(O)-, con la condición de que:

a) el átomo de nitrógeno de -N(R⁶)-C(O)- está unido a X, y

15 b) si R¹ y/o R² es



e Y es -O-, X no es -S(O₂)-;

20

Z es -C(R⁷)₂-, -N(R⁶)-, u -O-;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, -CH₂OR⁵, y alquilo;

25 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, acilo, aroilo, alquilsulfonilo, y arilsulfonilo;

R⁵ es H o alquilo;

30 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y arilo;

cada R^7 es independientemente H o alquilo; o

cada R^7 , junto con el carbono del anillo a los que se muestran unidos, forman un anillo de cicloalquileo;

5

R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)-S(O_2)-alquilo$, $-N(R^6)-S(O_2)-arilo$, $-N(R^6)-C(O)-alquilo$, $-N(R^6)-C(O)-arilo$, alquileo-O-alquilo, y $-CN$;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, o cada uno de R^9 , junto con el nitrógeno al que se muestran unidos, forman un anillo heterocicloalquilo;

10

Ar^1 y Ar^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo no sustituido y arilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$ y;

15

n es 0, 1, o 2; y

m es 1, 2, o 3.

20 **[0007]** En otro caso, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 **[0008]** En otro caso, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende dos o más recipientes en un solo envase, en el que cada recipiente en el envase comprende una composición farmacéutica. Al menos un recipiente del envase comprende una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y al menos uno de los otros recipientes del envase comprende otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas del kit se pueden usar en combinación.

30

[0009] En otro caso, la presente divulgación se refiere a un método para afectar un receptor de NK_1 en un paciente. El método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

35 **[0010]** En otro caso, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una afección o enfermedad mediada por el receptor de NK_1 (es decir, una enfermedad asociada a un receptor de NK_1 , o una enfermedad que implica un receptor de NK_1 en una parte del proceso de la enfermedad) en un paciente en necesidad de dicho tratamiento. El método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

40

[0011] Otras características y ventajas serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

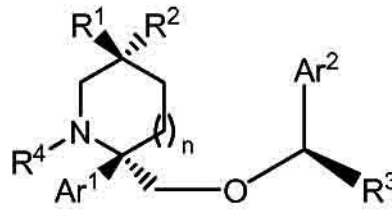
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

45

[0012] En un primer ejemplo, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula I, o uno de sus solvatos y/o sales, tal como se describe en el presente documento. Algunos de los compuestos de Fórmula I son compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

50

[0013] En otro ejemplo, los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura IA:



(IA)

[0014] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R³ es alquilo C₁₋₆;

5 R⁴ es H;

Ar¹ es fenilo;

Ar² es un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆,
10 alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y -NO₂; y

n es 1.

[0015] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R³ es alquilo;

15

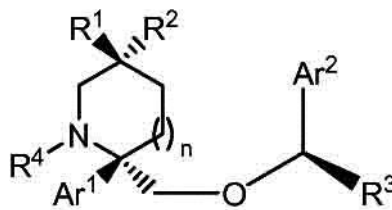
R⁴ es H;

Ar¹ es fenilo;

20 Ar² es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi
C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y -NO₂; y

n es 1.

25 **[0016]** En otro ejemplo, los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura IA:



(IA)

;

R³ es alquilo C₁₋₆;

30

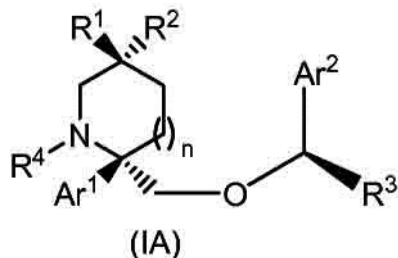
R⁴ es H;

Ar¹ es fenilo;

35 Ar² es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi
C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y -NO₂; y

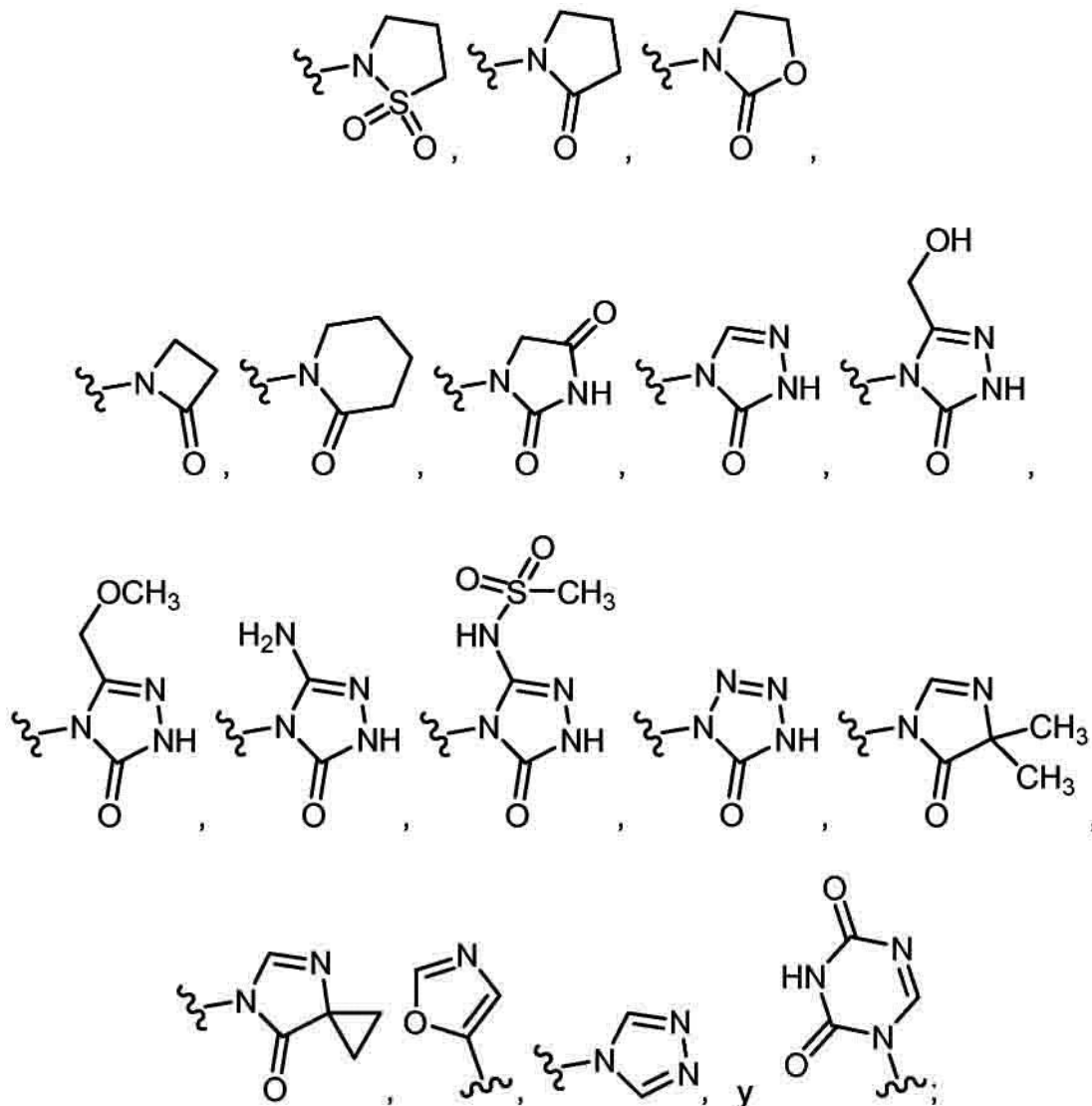
n es 1.

[0017] En otro ejemplo, los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura IA:



5 en la que R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂Cl, -CH₂F, -CHCl₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CN, -CH₂CN, -NH₂, -NH-S(O₂)-CH₃, -NH-C(O)-NH₂, -CH₂OCH₃, -C(O)-CH₃, -C(O)-CH₂CH₃, -C(=N-OH)-CH₃, -C(=N-OH)-CH₂CH₃, -C(=N-OCH₃)-CH₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(CH₃), -C(O)-O-CH₃ o -C(O)-O-CH₂CH₃, -CH₂-C(O)-CH₃, -CH₂-C(O)O-CH₃, -CH₂-C(O)O-CH₂CH₃, -CH₂C(O)-NH(CH₂CH₃), -CH₂C(O)-NH₂,

10



R³ es -CH₃;

R⁴ es H;

5

Ar¹ es fenilo;

Ar² es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y -NO₂; y

10

n es 1.

[0018] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Ar¹ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, Br, -OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y -NO₂.

15

[0019] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Ar¹ es fenilo no sustituido.

[0020] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Ar² es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, F, Br, -OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y -NO₂.

20

[0021] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Ar² es fenilo sustituido.

25

[0022] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Ar² es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

[0023] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es H.

[0024] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es un alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

30

[0025] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es un haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂Cl, -CH₂F, -CHCl₂, -CHF₂, -CF₃.

[0026] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es un alquinilo C₂₋₆, por ejemplo -C=CH, -C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂CH₃, etc.

35

[0027] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es un alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₃, o -CH₂C(OH)(CH₃)₂.

40

[0028] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -CN o -alquilenilo C₁₋₆-CN, por ejemplo -CH₂CN.

[0029] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -NH₂.

45

[0030] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -NH-S(O₂)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -NH-S(O₂)-CH₃.

[0031] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -NH-C(O)-NH₂.

50

[0032] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -alquilenilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂OCH₃.

[0033] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -C(O)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -C(O)-CH₃ o -C(O)-CH₂CH₃.

55

[0034] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -C(=N-OH)-alquilo C₁₋₆ o -C(=N-O)-alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -C(=N-OH)-CH₃, -C(=N-OH)-CH₂CH₃, o -C(=N-OCH₃)-CH₃.

[0035] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -C(O)-NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)-NH(arilo C₆₋₁₀), -C(O)-N(arilo C₆₋₁₀)₂, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆) (arilo C₆₋₁₀), o -C(O)-NH₂, por ejemplo -C(O)-NH₂ o -C(O)-NH(CH₃).

5 **[0036]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -C(O)-O-CH₃ o -C(O)-O-CH₂CH₃.

[0037] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -alquileo C₁₋₆-C(O)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂-C(O)-CH₃.

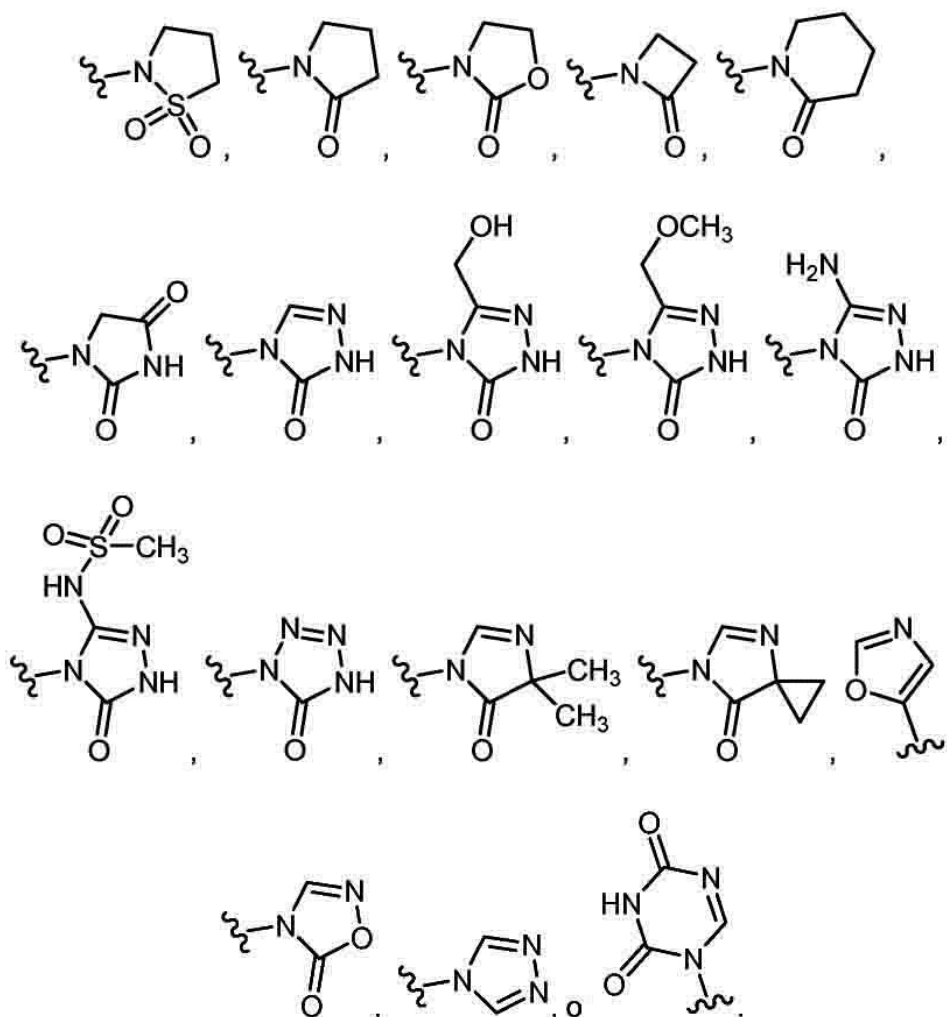
10

[0038] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -alquileo C₁₋₆-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂-C(O)O-CH₃ o -CH₂-C(O)O-CH₂CH₃.

[0039] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es -alquileo C₁₋₆-C(O)-NH₂, -alquileo C₁₋₆-C(O)-NH(alquilo C₁₋₆), -alquileo C₁₋₆-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquileo C₁₋₆-C(O)-NH(arilo C₆₋₁₀), -alquileo C₁₋₆-C(O)-N(arilo C₆₋₁₀)₂, o -alquileo C₁₋₆-C(O)-N(alquilo C₁₋₆) (arilo C₆₋₁₀), por ejemplo -CH₂C(O)-NH(CH₂CH₃) o -CH₂C(O)-NH₂.

[0040] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R¹ es uno de:

20



[0041] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es H.

[0042] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es un alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

5

[0043] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es un haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

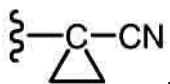
[0044] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es un alquinilo C_{2-6} , por ejemplo $-C=CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2CH_3$, etc.

10

[0045] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es un alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, o $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$.

[0046] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-CN$ o $-alquileo C_{1-6}-CN$, por ejemplo $-CH_2CN$ o $-C(CH_3)_2CN$.

[0047] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-cicloalquileo C_{3-6}-CN$, por ejemplo



20

[0048] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-NH_2$.

[0049] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $NH-S(O_2)-alquilo C_{1-6}$, $-N(alquilo C_{1-6})-S(O_2)-alquilo C_{1-6}$ o $-N(arilo C_{6-10})-S(O_2)-alquilo C_{1-6}$, por ejemplo, $-NH-S(O_2)-CH_3$.

25

[0050] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-NH-C(O)-NH_2$.

[0051] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-alquileo C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}$, por ejemplo $-CH_2OCH_3$.

30

[0052] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-C(O)-alquilo C_{1-6}$, por ejemplo $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)-CH_2CH_3$.

[0053] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-C(=N-OH)-alquilo C_{1-6}$ o $-C(=N-O)-alquilo C_{1-6}-alquilo C_{1-6}$, por ejemplo $-C(=N-OH)-CH_3$, $-C(=N-OH)-CH_2CH_3$, o $-C(=N-OCH_3)-CH_3$.

35

[0054] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-C(O)-NH(alquilo C_{1-6})$, $-C(O)-N(alquilo C_{1-6})_2$, $-C(O)-NH(arilo C_{6-10})$, $-C(O)-N(arilo C_{6-10})_2$, $-C(O)-N(alquilo C_{1-6})(arilo C_{6-10})$, o $-C(O)-NH_2$, por ejemplo $-C(O)-NH_2$ o $-C(O)-NH(CH_3)$.

40

[0055] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-C(O)-O-alquilo C_{1-6}$, por ejemplo $-C(O)-O-CH_3$ o $-C(O)-O-CH_2CH_3$.

[0056] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-alquileo C_{1-6}-C(O)-alquilo C_{1-6}$, por ejemplo $-CH_2-C(O)-CH_3$.

45

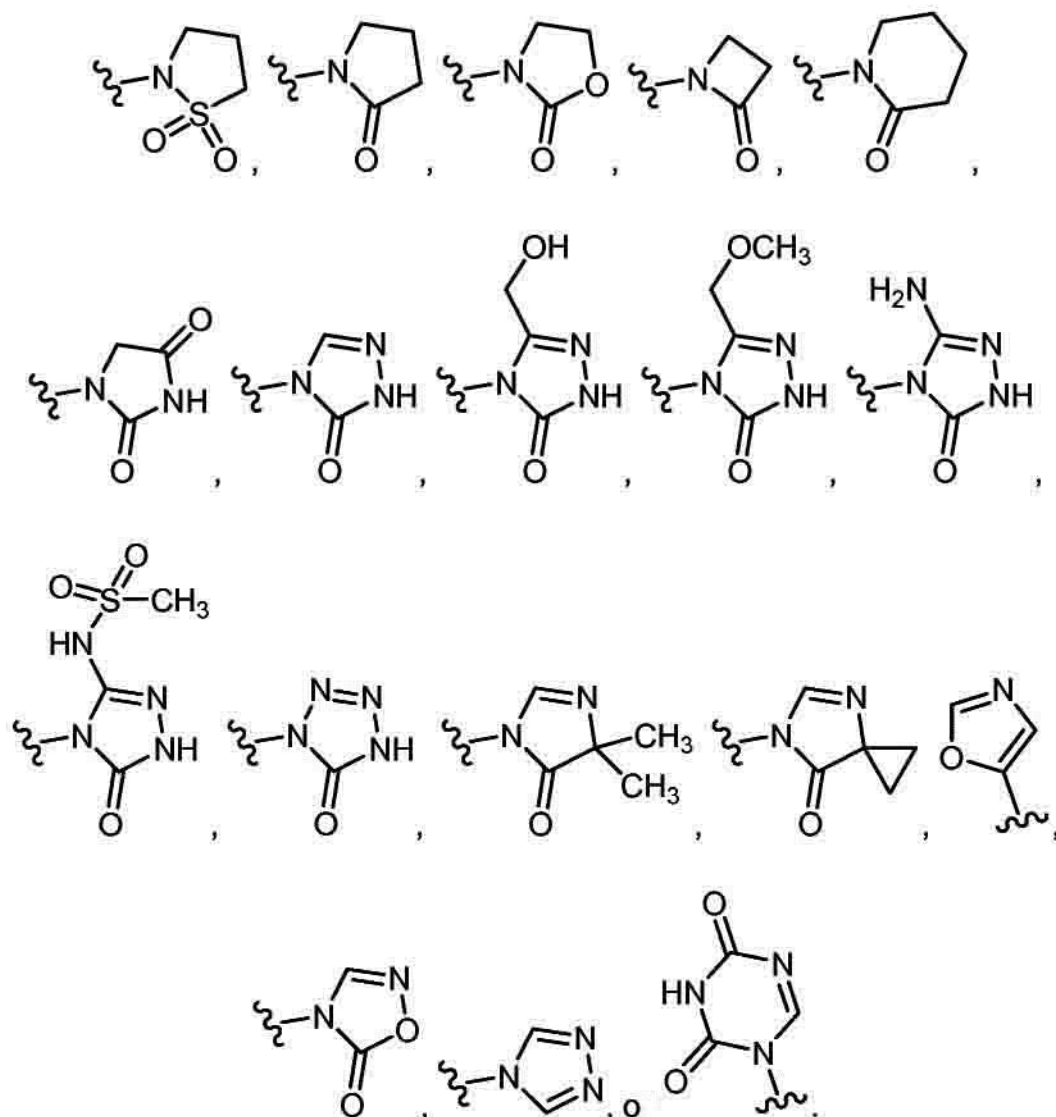
[0057] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-alquileo C_{1-6}-C(O)-O-alquilo C_{1-6}$, por ejemplo $-CH_2-C(O)O-CH_3$ o $-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$.

50

[0058] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es $-alquileo C_{1-6}-C(O)-NH_2$, $-alquileo C_{1-6}-C(O)-NH(alquilo C_{1-6})$, $-alquileo C_{1-6}-C(O)-N(alquilo C_{1-6})_2$, $-alquileo C_{1-6}-C(O)-NH(arilo C_{6-10})$, $-alquileo C_{1-6}-C(O)-N(arilo C_{6-10})_2$, o $-alquileo C_{1-6}-C(O)-N(alquilo C_{1-6})(arilo C_{6-10})$, por ejemplo $-CH_2C(O)-NH(CH_2CH_3)$ o $-CH_2C(O)-NH_2$.

55

[0059] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^2 es uno de:



[0060] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^3 es un alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

5

[0061] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es H.

[0062] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

10

[0063] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es cicloalquilo C_{3-6} , por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

[0064] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es heterocicloalquilo C_{3-6} , por ejemplo pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirranilo, azetidínilo, morfolinilo, piperazinilo, o piperidinilo.

15

[0065] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es heteroarilo C_{5-12} , por ejemplo bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furanilo, indolilo, isoquinolilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiofenilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, o tiadiazolilo.

[0066] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es arilo C_{6-10} , por ejemplo fenilo o naftilo.

[0067] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es acilo C_{1-6} , por ejemplo $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)C(CH_3)_3$, o $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$.

[0068] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es aroilo C_{6-10} , por ejemplo benzoilo o naftoilo.

[0069] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es alquilsulfonilo C_{1-6} , por ejemplo $-S(O_2)CH_3$ o $-S(O_2)CH_2CH_3$.

[0070] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^4 es arilsulfonilo C_{6-10} , por ejemplo $-S(O_2)$ -fenilo o $-S(O_2)$ -naftilo.

[0071] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^5 es H.

[0072] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^5 es alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

[0073] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^6 es H.

[0074] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^6 es alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.

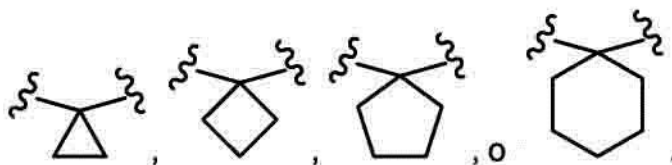
[0075] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^6 es cicloalquilo C_{3-6} , por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

[0076] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^6 es arilo C_{6-10} , por ejemplo fenilo o naftilo.

[0077] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^7 es H.

[0078] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^7 es alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

[0079] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, cada R^7 , junto con el átomo de carbono al que se muestran unidos, forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} , por ejemplo



[0080] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es H.

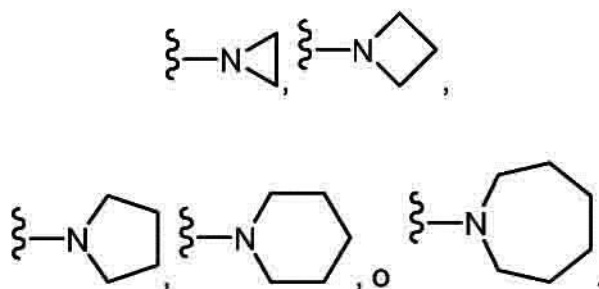
[0081] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

[0082] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es $-NH-S(O_2)$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6})- $S(O_2)$ -alquilo C_{1-6} o $-N$ (arilo C_{6-10})- $S(O_2)$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, $-NH-S(O_2)-CH_3$.

[0083] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es $-NH-S(O_2)$ -arilo C_{6-10} , $-N$ (alquilo C_{1-6})- $S(O_2)$ -arilo C_{6-10} o $-N$ (arilo C_{6-10})- $S(O_2)$ -arilo C_{6-10} , por ejemplo $-NH-S(O_2)$ -fenilo o $-NH-S(O_2)$ -4-metilfenilo.

[0084] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es $-NH-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6})- $C(O)$ -alquilo C_{1-6} o $-N$ (arilo C_{6-10})- $C(O)$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, $-NH-S(O_2)-CH_3$.

- [0085]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es -NH-C(O)-arilo C_{6-10} , -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-arilo C_{6-10} o -N(arilo C_{6-10})-C(O)-arilo C_{6-10} , por ejemplo -NH-C(O)-fenilo o -NH-C(O)-4-metilfenilo.
- 5 **[0086]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es -alquilenos C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , por ejemplo -CH₂OCH₃.
- [0087]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es un alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₃, o -CH₂C(OH)(CH₃)₂.
- 10 **[0088]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es -CN.
- [0089]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^8 es -NH₂, -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(arilo C_{6-10})₂, -NH(arilo C_{6-10}), -N(cicloalquilo C_{3-6})₂, -NH(cicloalquilo C_{3-6}), -N(alquilo C_{1-6}) (arilo C_{6-10}), -N(cicloalquilo C_{1-6}) (arilo C_{6-10}), o -N(cicloalquilo C_{1-6}) (alquilo C_{1-6}).
- 15 **[0090]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^9 es H.
- [0091]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^9 es alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, o n-hexilo.
- 20 **[0092]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, R^9 es arilo C_{6-10} , por ejemplo fenilo o naftilo.
- [0093]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, cada R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que se muestran unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo C_{1-6} . Por ejemplo -N(R^9)₂ forma uno de



- 30 **[0094]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, X es -C(O)-.
- [0095]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, X es -S(O₂)-.
- [0096]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Y es -CH₂-.
- 35 **[0097]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Y es -O-.
- [0098]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Y es -N(H)-C(O)-, -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-, o -N(arilo C_{6-10})-C(O)-, por ejemplo -N(H)-C(O)-, -N(CH₃)-C(O)-, o -N(fenil)-C(O)-.
- 40 **[0099]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Z es -CH₂-.
- [0100]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Z es -C (alquilo C_{1-6})₂ o -CH (alquilo C_{1-6}), por ejemplo -C(CH₃)₂- o -CH(CH₃)-.
- 45 **[0101]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Z es -NH-.
- [0102]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Z es -N(alquilo C_{1-6})-, por ejemplo -N(CH₃)- o -N(CH₂CH₃)-.

[0103] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Z es -N(arilo C₆₋₁₀)-, por ejemplo -N(fenil)- o -N(naftil)-.

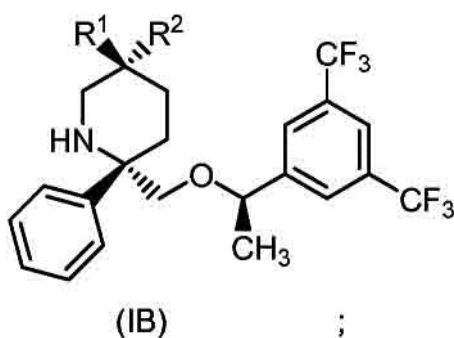
5 **[0104]** En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, Z es -O-.

[0105] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, n es 0.

[0106] En aún otro ejemplo de los compuestos de Fórmula I, n es 1.

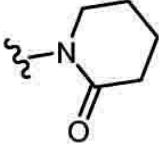
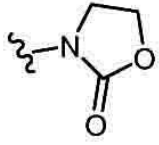
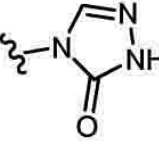
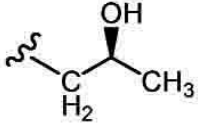
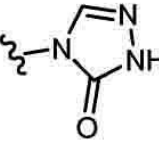
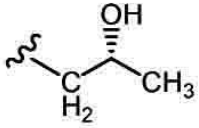
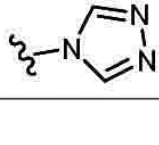
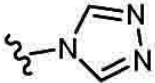
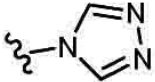
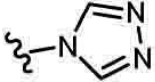
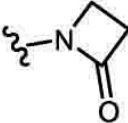
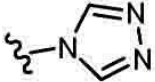
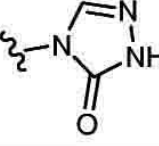
10 **[0107]** En otro caso más de los compuestos de Fórmula I, n es 2.

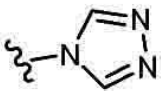
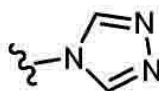
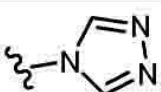
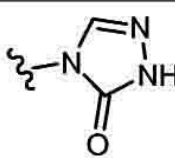
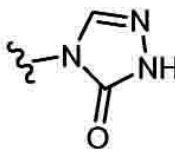
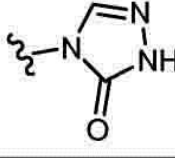
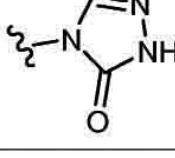
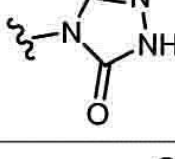
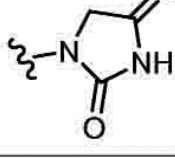
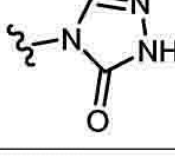
[0108] En otro ejemplo, los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura IB:

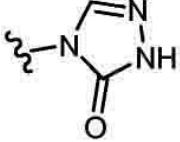
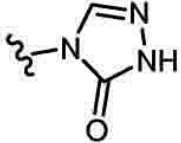
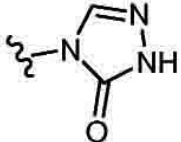
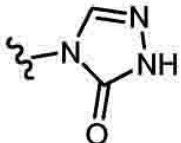
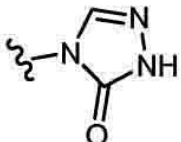
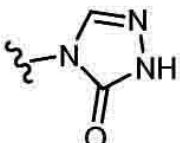
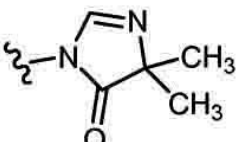
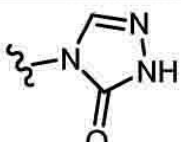
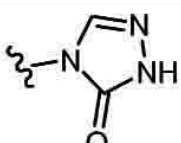


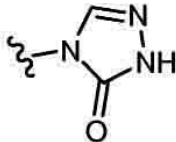
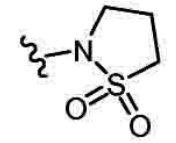
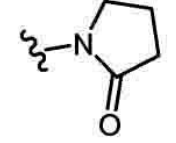
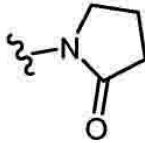
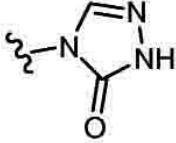
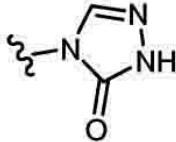
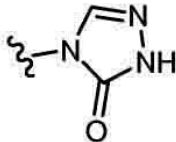
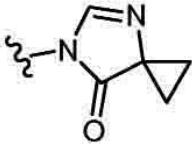
15

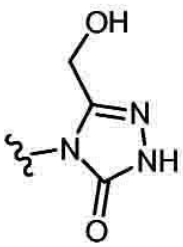
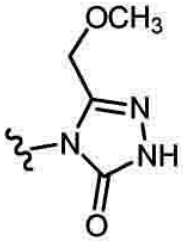
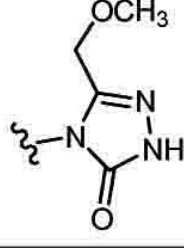
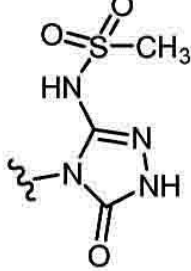
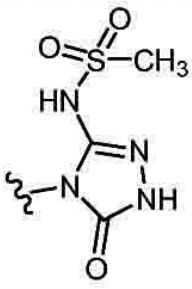
en la que cada uno de R¹ y R² son como se muestra en la siguiente Tabla I:

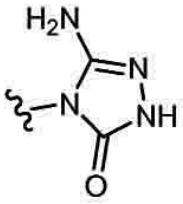
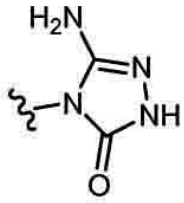
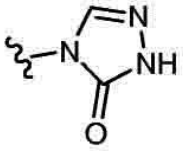
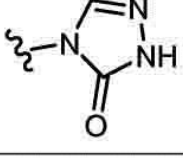
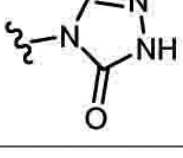
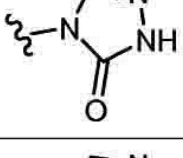
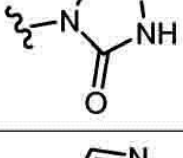
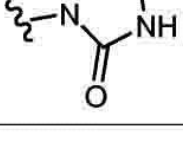
| Compuesto | R ¹ | R ² |
|-----------|---|--|
| 1 |  | -CN |
| 2 |  | -CN |
| 3 |  |  |
| 4 |  |  |
| 5 |  | -CH ₂ CN |
| 6 | -CH ₃ |  |
| 7 | -CN |  |
| 8 | -C(O)-O-CH ₃ |  |
| 9 |  | -CN |
| 10 | -C(O)-NH ₂ |  |
| 11 |  | -CH ₂ C(OH)(CH ₃) ₂ |

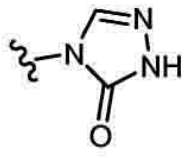
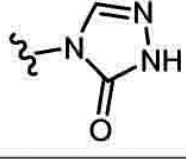
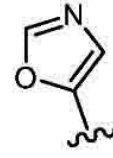
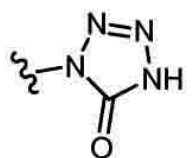
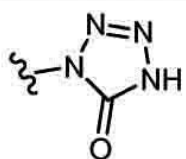
| Compuesto | R ¹ | R ² |
|-----------|---|--|
| 12 | -CH ₂ OH |  |
| 13 |  | -CH ₂ OCH ₃ |
| 14 | -CH ₂ OCH ₃ |  |
| 15 |  | -CH ₂ -NH-S(O ₂)-CH ₃ |
| 16 |  | -CH ₂ C(O)-NH(CH ₂ CH ₃) |
| 17 |  | -CH ₂ -C(O)O-CH ₂ CH ₃ |
| 18 |  | -C(=N-OH)-CH ₂ CH ₃ |
| 19 |  | -C(O)-CH ₂ CH ₃ |
| 20 |  | -CH ₂ OCH ₃ |
| 21 |  | -C(O)-NH(CH ₃) |

| Compuesto | R ¹ | R ² |
|-----------|---|--|
| 22 | -C(O)-NH(CH ₃) |  |
| 23 |  | -CH ₂ OH |
| 24 |  | -CH ₂ CH ₂ OH |
| 25 |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 26 |  | -CH ₂ OCH ₃ |
| 27 | -CH ₂ OCH ₃ |  |
| 28 |  | H |
| 29 |  | -CH ₂ C(O)-NH ₂ |
| 30 |  | -CH ₂ -C(O)-CH ₃ |

| Compuesto | R ¹ | R ² |
|-----------|---|--|
| 31 |  | -CH ₂ -C(O)O-CH ₃ |
| 32 |  | -CN |
| 33 |  | -CN |
| 34 | -CN |  |
| 35 | -CN |  |
| 36 | -NH-S(O ₂)-CH ₃ | -CN |
| 37 | -CN | -NH-S(O ₂)-CH ₃ |
| 38 |  | -CH ₂ CN |
| 39 | -CN | -NH ₂ |
| 40 | -NH ₂ | -CN |
| 41 | -NH-C(O)-NH ₂ | -CN |
| 42 |  | -CN |
| 43 |  | H |

| Compuesto | R ¹ | R ² |
|-----------|---|--|
| 44 |  | H |
| 45 |  | H |
| 46 | H |  |
| 47 |  | H |
| 48 | H |  |

| Compuesto | R ¹ | R ² |
|-----------|---|--|
| 49 |  | H |
| 50 | H |  |
| 51 |  | -C(O)-NH ₂ |
| 52 |  | -C(=N-OCH ₃)-CH ₃ |
| 53 |  | -C(O)-CH ₃ |
| 54 |  | -C(=N-OH)-CH ₃ |
| 55 |  | -C(O)OCH ₃ |
| 56 |  | -CH ₂ Cl |

| Compuesto | R ¹ | R ² |
|-----------|---|---|
| 57 |  | -CH ₃ |
| 58 |  | -C(=N-OCH ₃)-CH ₂ CH ₃ |
| 59 | -NHC(O)CH ₃ |  |
| 60 | H |  |
| 61 |  | H |

[0109] De los compuestos 1-61 anteriormente mencionados, los compuestos 3, 4, 11, 15-19, 21, 23-26, 29-31, 38 y 51-58 de la fórmula 1B son compuestos de la presente invención. Los compuestos restantes son 5 compuestos de referencia.

[0110] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad (o trastorno o afección) en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: (1) enfermedades respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, 10 bronquitis, neumonía, asma, alergia, tos y broncoespasmo), (2) enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis y psoriasis), (3) trastornos de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis de contacto), (4) trastornos oftalmológicos (por ejemplo, retinitis, hipertensión ocular y cataratas), (5) afecciones del sistema nervioso central, tales como depresiones (por ejemplo, depresión neurótica), ansiedades (por ejemplo, ansiedad generalizada, fobia social y trastornos de pánico y ansiedad), fobias (por ejemplo, social fobia), y trastorno bipolar, (6) adicciones (por 15 ejemplo, dependencia del alcohol y abuso de sustancias psicoactivas), (7) epilepsia, (8) nocicepción, (9) psicosis, (10) esquizofrenia, (11) enfermedad de Alzheimer, (12) demencia relacionada con el sida, (13) enfermedad de Towne, (14) trastornos relacionados con el estrés (por ejemplo, trastorno de estrés postraumático), (15) trastornos obsesivos/compulsivos, (16) trastornos de la alimentación (por ejemplo, bulimia, anorexia nerviosa e ingesta compulsiva), (17) trastornos del sueño, (18) manía, (19) síndrome premenstrual, (20) trastornos gastrointestinales 20 (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis y emesis), (21) aterosclerosis, (22) trastornos fibrosantes (por ejemplo, fibrosis pulmonar), (23) obesidad, (24) diabetes tipo II, (25) trastornos relacionados con el dolor (por ejemplo, dolores de cabeza, como migrañas, dolor neuropático, dolor post-operatorio y síndromes de dolor crónico), (26) trastornos de la vejiga y del tracto genitourinario (por ejemplo, cistitis intersticial e incontinencia urinaria), (27) emesis (por ejemplo, inducida por quimioterapia (por ejemplo, inducida por cisplatino, 25 doxorubicina y taxano), inducida por radiación, cinetosis, inducida por etanol, y náuseas y vómitos post-operatorios), y (28) náuseas, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo,

uno) de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0111] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad (o trastorno o afección) en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades respiratorias (por ejemplo, tos), depresión, ansiedad, fobias, trastorno bipolar, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, trastornos relacionados con el estrés, trastorno obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa, ingesta compulsiva, trastornos del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastornos gastrointestinales, obesidad, trastornos relacionados con el dolor (por ejemplo, dolores de cabeza, como migrañas, dolor neuropático, dolor post-operatorio y síndromes de dolor crónico), trastornos de la vejiga, trastornos genitourinarios, emesis y náuseas, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0112] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad (o trastorno o afección) en el que hay una fuga microvascular y secreción de mucosidad en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0113] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento del asma, emesis, náuseas, depresiones, ansiedades, tos y trastornos relacionados con el dolor en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0114] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de emesis, depresión, ansiedad y tos en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0115] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método para antagonizar un efecto de una sustancia P en un sitio receptor de neuroquinina-1 en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0116] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método para el bloqueo de receptores de NK₁ en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0117] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de la depresión y/o ansiedad en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes antidepresivos y/o uno o más agentes ansiolíticos.

[0118] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por el receptor de NK₁ en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("ISRS").

[0119] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de la depresión y/o ansiedad en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

[0120] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por el receptor de NK₁ en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con al menos un agente terapéutico

seleccionado del grupo que consiste en: otros tipos de antagonistas de los receptores de NK₁ (por ejemplo, antagonistas de los receptores de NK₁ distintos de aquellos de acuerdo con la Fórmula I), prostanoides, antagonistas de los receptores de H₁, agonistas de los receptores α-adrenérgicos, agonistas de los receptores de dopamina, agonistas de los receptores de melanocortina, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutros, antagonistas de ET_A, inhibidores de renina, antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón), agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas de los receptores de nociceptina, glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), inhibidores de la rho quinasa, moduladores de los canales de potasio e inhibidores de la proteína 5 de resistencia a múltiples fármacos.

[0121] En aún un ejemplo adicional, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por NK₁ en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: prostanoides, tales como prostaglandina E₁; agonistas α-adrenérgicos, tales como mesilato de fentolamina; agonistas del receptor de dopamina, tales como apomorfina; antagonistas de la angiotensina II, como losartán, irbesartán, valsartán y candesartán; antagonistas de ET_A, tales como bosentán y ABT-627; antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, tales como ondansetrón; y glucocorticoides, tales como dexametasona.

[0122] En aún un ejemplo adicional, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por NK₁ en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: otros tipos de antagonistas de los receptores de NK₁, ISRS, agonistas de los receptores de dopamina, antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 de resistencia a múltiples fármacos.

[0123] En aún un ejemplo adicional, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de emesis, náuseas y/o vómitos en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un antagonista de los receptores de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón) y/o al menos un glucocorticoide (por ejemplo, dexametasona).

[0124] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar una enfermedad (o trastorno o afección) mediada por el receptor de NK₁, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el que un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, el agente terapéutico que se selecciona del grupo que consiste en: ISRS, otros tipos de antagonistas de los receptores de NK₁, prostanoides, antagonistas de los receptores de H₁, agonistas de los receptores α-adrenérgicos, agonistas de los receptores de dopamina, agonistas de los receptores de melanocortina, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutros, antagonistas de ET_A, inhibidores de renina, antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas de los receptores de nociceptina, glucocorticoides, inhibidores de la rho quinasa, moduladores de los canales de potasio e inhibidores de la proteína 5 de resistencia a múltiples fármacos.

[0125] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar la depresión y/o ansiedad, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el que un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un agente antidepresivo en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o en el que un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un agente ansiolítico en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0126] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar una enfermedad mediada por el receptor de NK_1 , en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el que un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un ISRS en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0127] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar la depresión y/o ansiedad, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el que un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un ISRS en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0128] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar la emesis y/o náuseas, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el que un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un antagonista de los receptores de serotonina $5-HT_3$ en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o en el que un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un glucocorticoide en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0129] En aún un ejemplo adicional, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar la emesis y/o náuseas, en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el que un recipiente separado comprende ondansetrón, y/o en el que un recipiente separado comprende dexametasona.

[0130] También en el presente documento se desvela un kit que comprende, en recipientes separados en un solo envase, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación para tratar una enfermedad mediada por el receptor de NK_1 , en el que un recipiente comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el que un recipiente separado comprende una composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, el agente terapéutico que se selecciona del grupo que consiste en: otros tipos de antagonistas de los receptores de NK_1 , ISRS, agonistas de los receptores de dopamina, antagonistas de los receptores de serotonina $5-HT_3$, agonistas de los receptores de serotonina $5-HT_{2c}$, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 de resistencia a múltiples fármacos.

[0131] Excepto cuando se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Cuando alguna variable aparezca más de una vez en cualquier resto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas se pueden usar de forma intercambiable para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo", así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi", etc.

[0132] Ac significa acetilo.

[0133] AcOH (o HOAc) significa ácido acético.

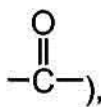
[0134] Boc significa *t*-butoxicarbonilo.

[0135] Bu significa butilo.

[0136] *t*-Bu o ⁴Bu significa butilo *terciario*.

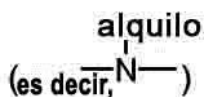
- [0137] Bn significa bencilo.
- [0138] Cbz significa carbobenzoxi (es decir, Ph-CH₂-O-C(O)-).
- 5 [0139] DCM significa diclorometano.
- [0140] DIEA significa diisopropiletilamina.
- [0141] DMF significa dimetilformamida.
- 10 [0142] DMAP significa dimetilaminopiridina.
- [0143] DMPU significa N,NH-dimetilpropilurea.
- 15 [0144] DMSO significa sulfóxido de dimetilo.
- [0145] DPPA significa difenilfosforazida.
- [0146] Et significa etilo.
- 20 [0147] EDC significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
- [0148] FAB significa bombardeo de átomos rápidos.
- 25 [0149] HOTs significa ácido p-toluenosulfónico.
- [0150] HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.
- [0151] HPLC significa cromatografía líquida de alta resolución.
- 30 [0152] HRMS significa espectroscopía de masas de alta resolución.
- [0153] LCMS significa cromatografía líquida/espectroscopía de masas
- 35 [0154] LiHMDS significa hexametildisilazida de litio.
- [0155] Me significa metilo.
- [0156] MeOH significa metanol.
- 40 [0157] MS significa espectroscopía de masas.
- [0158] Ms o mesilo significa metano sulfonilo.
- 45 [0159] Ni (Ra) significa Ni Raney.
- [0160] DO significa densidad óptica.
- [0161] Ph significa fenilo
- 50 [0162] *i*-PA (o IPA o IPA) significa *iso*-propilo.
- [0163] PPTS significa ácido piridinio p-toluenosulfónico.
- 55 [0164] PTSA significa ácido p-toluenosulfónico.
- [0165] PyBOP significa (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio.
- [0166] RT o ta significa temperatura ambiente.

- [0167] TBAF significa fluoruro de tetrabutilamonio.
- [0168] TBAI significa yoduro de tetrabutilamonio.
- 5 [0169] TFA significa ácido trifluoroacético.
- [0170] THF significa tetrahidrofurano.
- 10 [0171] TLC significa cromatografía de capa fina.
- [0172] TMS significa trimetilsililo.
- [0173] TMSCl significa cloruro de trimetilsililo.
- 15 [0174] "Tosilo" significa tolueno sulfonilo.
- [0175] "Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.
- 20 [0176] "Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.
- [0177] Algunas partes de las fórmulas químicas encerradas entre paréntesis y/o corchetes indican grupos colgantes. Por ejemplo, -C(O)- se refiere a un grupo carbonilo (es decir,



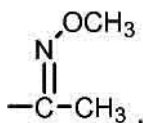
25

-N(alquil)- se refiere a un grupo divalente amina con un grupo alquilo colgante



30

y -C(=NOCH₃)-CH₃ se refiere a



- 35 [0178] "Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo
- 40 lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El término "alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada sustituyente que se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de
- 45 grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

- [0179] "Alquilenos" significa un grupo hidrocarburo alifático divalente, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilenos preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos
- 50 alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Los

ejemplos no limitantes de un grupo alquileo incluyen metileno (es decir, $-\text{CH}_2-$) y etilideno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$).

[0180] "Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. El término "alquenilo" incluye alquenilo sustituido que significa que el grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada sustituyente que se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y $-\text{S}(\text{alquilo})$. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo (es decir, vinilo), propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

[0181] "Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butenilo y 3-metilbutinilo. El término "alquinilo sustituido" significa que el grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada sustituyente que se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

[0182] "Arilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en este documento. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

[0183] "Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en este documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como átomo en el anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, tetrazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

[0184] "Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquilo en el que el arilo y alquilo se describen como anteriormente. Aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenimetilo. El enlace con el resto principal es a través del alquilo.

[0185] "Alquilarilo" significa un grupo alquil-arilo en el que el alquilo y arilo se describen como anteriormente. Alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitante de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace con el resto principal es a través del arilo.

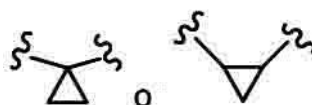
[0186] "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo no aromático mono- o multicíclico que comprende de

aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes, y son como se ha definido anteriormente.

5 Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares, así como especies parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares.

10 **[0187]** "Cicloalquilenos" se refiere a un sistema de anillo de cicloalquilo divalente, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilenos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilenos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes, y son como se ha definido anteriormente.

15 Un ejemplo no limitante de cicloalquilenos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropileno (es decir,



).

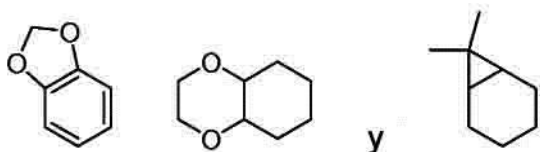
20

[0188] "Halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo. Grupos "halógeno" o "halo" sustituidos (por ejemplo, grupos haloalquilo) se refiere a grupos sustituidos con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo, y/o yodo.

25 **[0189]** "Sustituyente del sistema de anillo" significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático, que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes del sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, cada uno que se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, arilo, halo, nitro, ciano,

30 carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(\text{alquilo})$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-\text{alquil}-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, en las que Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, y aralquilo. "Sustituyente del sistema de anillos" también puede significar un solo resto que reemplaza

35 simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillos. Ejemplos de dicho resto son metilendioxi, etilendioxi, $-C(CH_3)_2-$ y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



40

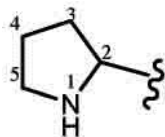
[0190] "Heterocicloalquilo" significa un sistema de anillos no aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los heterocicloalquilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterocicloalquilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como átomo en el anillo. Cualquier $-NH$ en un anillo heterocicloalquilo puede estar presente en forma protegida tal como, por ejemplo, un grupo $-N(\text{Boc})$, $-N(\text{CBz})$, $-N(\text{Tos})$ y similares; dichos grupos funcionales protegidos también se consideran parte de esta divulgación. El heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en este documento.

50

El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos de heterocicloalquilo monocíclico adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona, y similares.

5

[0191] Cabe señalar que en sistemas de anillos que contienen heteroátomos de esta divulgación, no hay grupos hidroxilo sobre los átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como tampoco hay grupos N o S en el carbono adyacente a otro heteroátomo. Así, por ejemplo, en el anillo:

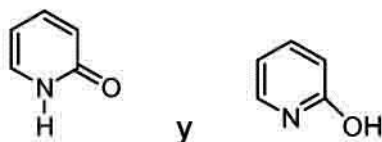


10

no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados 2 y 5.

[0192] También se debe tener en cuenta que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:

15



se consideran equivalentes en ciertos casos de esta divulgación.

20 **[0193]** "Alquinilalquilo" significa un grupo alquilalquilo en el que el alquilalquilo y alquilo se describen como anteriormente. Los alquinilalquilos preferidos contienen un alquilalquilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto principal es a través del alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

25 **[0194]** "Heteroaralquilo" significa un grupo heteroarilalquilo en el que el heteroarilalquilo y alquilo se describen como anteriormente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto principal es a través del alquilo.

30 **[0195]** "Hidroalquilo" significa un grupo HO-alquilo en el cual alquilo se define como anteriormente. La parte "alquilo" del hidroalquilo preferentemente es un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroalquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

35 **[0196]** "Acilo" significa un HC(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquilo-C(O)-, grupo en el que los diversos grupos se describen como anteriormente. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

40 **[0197]** "Aroilo" significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo se describe como anteriormente. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoilo y 1-naftoilo.

45 **[0198]** "Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo se describe como anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno del éter.

[0199] "Arioxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo se describe como anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno del éter.

50

[0200] "Aralquiloxi" significa un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralquilo se describe como anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquiloxi adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno del éter.

5 **[0201]** "Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo se describe como anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

10 **[0202]** "Arlitio" significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo se describe como anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilitio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

15 **[0203]** "Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo se describe como anteriormente. Los ejemplos no limitantes de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

[0204] "Alcoxicarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxicarbonilo adecuados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

20 **[0205]** "Arlloxycarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

25 **[0206]** "Aralcoxicarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxicarbonilo adecuado es bencilloxycarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

[0207] "Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto principal es a través del sulfonilo.

30 **[0208]** "Arlsulfonilo" significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace con el resto principal es a través del sulfonilo.

[0209] El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución dé lugar a un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por 35 "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

40 **[0210]** El término "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

[0211] El término "aislado" o "en forma aislada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de aislarse de un proceso sintético o fuente natural o combinación de los mismos. El término "purificado" o "en forma purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de 45 obtenerse de un proceso o procesos de purificación descritos en este documento o bien conocidos por el experto en la materia, con una pureza suficiente para ser caracterizable por técnicas analíticas convencionales descritas en este documento o bien conocidas por el experto en la materia.

50 **[0212]** También cabe señalar que se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas de este documento tiene uno o más átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

[0213] Cuando un sistema de anillo (por ejemplo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo) está sustituido con un número de sustituyentes que oscilan dentro de un rango definido expresamente, se entiende que el 55 número total de sustituyentes no excede las valencias disponibles normales en las condiciones existentes. Así, por ejemplo, un anillo de fenilo sustituido con "n" sustituyentes (donde "n" oscila de 0 a 5) puede tener de 0 a 5 sustituyentes, al tiempo que se entiende que un anillo de piridinilo sustituido con "n" sustituyentes tiene un número de sustituyentes que oscila de 0 a 4.

[0214] Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se someta a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

[0215] Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterocicloalquilo, R^2 , etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso.

10

[0216] Tal como se utiliza en este documento, el término "composición" pretende incluir 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 principios especificados en las cantidades especificadas.

15 **[0217]** "Alquilheteroarilo" significa un grupo alquilo unido a un resto precursor mediante un grupo heteroarilo.

[0218] "Alquilsulfinilo" significa un grupo alquil-S(O)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto principal es a través del sulfinilo.

20 **[0219]** "Aralqueno" significa un grupo aril-alqueno en el que el arilo y alqueno se describen como anteriormente. Los aralquenos preferidos contienen un grupo alqueno inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralqueno adecuados incluyen 2-fenetenilo y 2-naftiletenilo. El enlace con el resto principal es a través del alqueno.

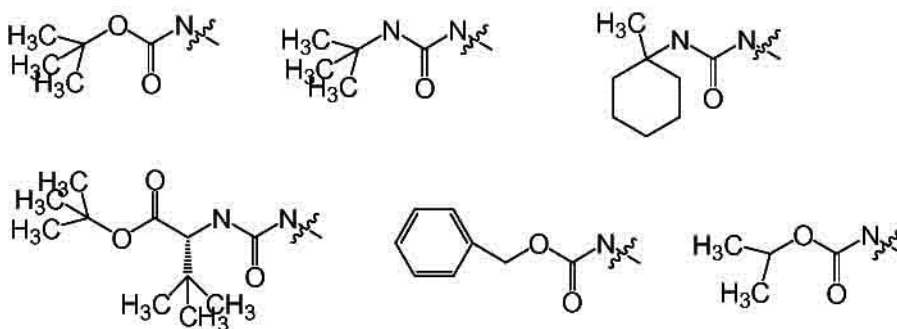
25 **[0220]** "Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo se describe como anteriormente. Un ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

[0221] "Ariloxicarbonilo" significa un aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos ariloxicarbonilo adecuados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

30

[0222] "Ariulsulfinilo" significa un grupo aril-S(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos ariulsulfinilo adecuados incluyen fenilsulfinilo y naftilsulfinilo. El enlace con el resto principal es a través del sulfinilo.

35 **[0223]** Un grupo carbamato significa un grupo -O-C(O)-N(alquilo o arilo)-, y un grupo urea significa un grupo -N(alquilo o arilo)-C(O)-N(alquilo o arilo)-. Grupos carbamato y urea representativos pueden incluir los siguientes:



40 **[0224]** "Cicloalqueno" significa un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalqueno preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes, y son como se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalqueno multicíclico adecuado es norbornilenilo.

45

- [0225]** "Cicloalquilamino" significa un grupo cicloalquilo como se define en este documento unido al resto principal a través de un átomo de nitrógeno.
- [0226]** "Cicloalquilaminocarbonilo" significa un grupo alquilo cíclico unido a un átomo de nitrógeno, que está unido a un grupo carbonilo; el conjunto se puede denominar amida sustituida.
- [0227]** "Heteroalquilo" significa un alquilo como se define en el presente documento, en el que al menos uno de los átomos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación.
- 10 **[0228]** "Heteroaralqueno" significa un grupo heteroaril-alqueno en el que el heteroarilo y el alqueno se describen como anteriormente. Los heteroaralquenos preferidos contienen un grupo alqueno inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroaralqueno adecuados incluyen 2-(pirid-3-il)etenilo y 2-(quinolin-3-il)etenilo. El enlace con el resto principal es a través del alqueno.
- 15 **[0229]** "Heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo en el que el heteroarilo y alquilo se describen como anteriormente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto principal es a través del alquilo.
- 20 **[0230]** "Heteroaralquiltio" significa un grupo heteroaril-alquil-S- en el que el grupo está unido al resto principal a través del azufre.
- [0231]** "Heteroarilsulfino" significa un grupo heteroaril-S(O)- en el que el grupo heteroarilo es como se define en este documento y el grupo heteroarilsulfino está unido al resto principal a través del sulfino.
- 25 **[0232]** "Heteroarilsulfonilo" significa un grupo heteroaril-S(O₂)- en el que el grupo heteroarilo es como se define en este documento y el grupo heteroarilsulfonilo está unido al resto principal a través del sulfonilo.
- [0233]** "Heteroariltio" significa un grupo heteroaril-S- en el que el heteroarilo es como se define en este documento y el grupo heteroarilsulfino está unido al resto principal a través del azufre.
- 30 **[0234]** "Heterocicloalqueno" significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los anillos heterocicloalqueno preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterocicloalqueno significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como átomo en el anillo. El heterocicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillo, en el que "sustituyente del sistema de anillo" es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterocicloalqueno puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de grupos azaheterocicloalqueno monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos oxaheterocicloalqueno adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofurano, fluorodihidrofurano, y similares. Un ejemplo no limitante de un grupo oxaheterocicloalqueno multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Los ejemplos no limitantes de anillos de tiaheterocicloalqueno monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopirano, y similares.
- 40 **[0235]** "Heterocíclico" significa, además de los grupos heteroarilo definidos a continuación, grupos orgánicos cíclicos saturados e insaturados que tienen al menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo una estructura de anillo carbocíclico que consiste en un anillo o dos anillos condensados, en la que cada anillo es de 5, 6 o 7 miembros y puede o puede no tener dobles enlaces que carecen de electrones pi deslocalizados, cuya estructura de anillo tiene de 2 a 8, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2- o 3-piperidinilo, 2- o 3-piperazinilo, 2- o 3-morfolinilo, o 2- o 3-tiomorfolinilo.
- 50 **[0236]** "Sulfonamida" significa un grupo sulfonilo unido a un resto principal a través de una amida.
- 55

[0237] Como es bien conocido en la técnica, un enlace dibujado desde un átomo particular en el que no se representa un resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de ese enlace al átomo. Por ejemplo:



5

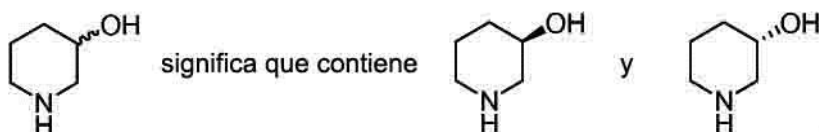
[0238] También hay que señalar que en toda la memoria descriptiva y sus reivindicaciones adjuntas, se asume que cualquier fórmula, compuesto, resto o ilustración química con valencias no satisfechas tiene el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias a menos que el contexto indique un enlace.

10

[0239] Con referencia al número de restos (por ejemplo, sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina lo contrario, las frases "uno o más" y "al menos uno" significan que puede haber tantos restos como se permita químicamente, y la determinación del número máximo de dichos restos está dentro de las competencias de los expertos en la materia.

15

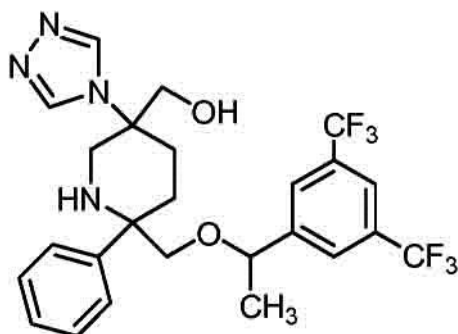
[0240] La línea ondulada como enlace generalmente indica una mezcla o cualquiera de los posibles isómeros, por ejemplo, que contiene estereoquímica (R)- y (S)-. Por ejemplo,



20

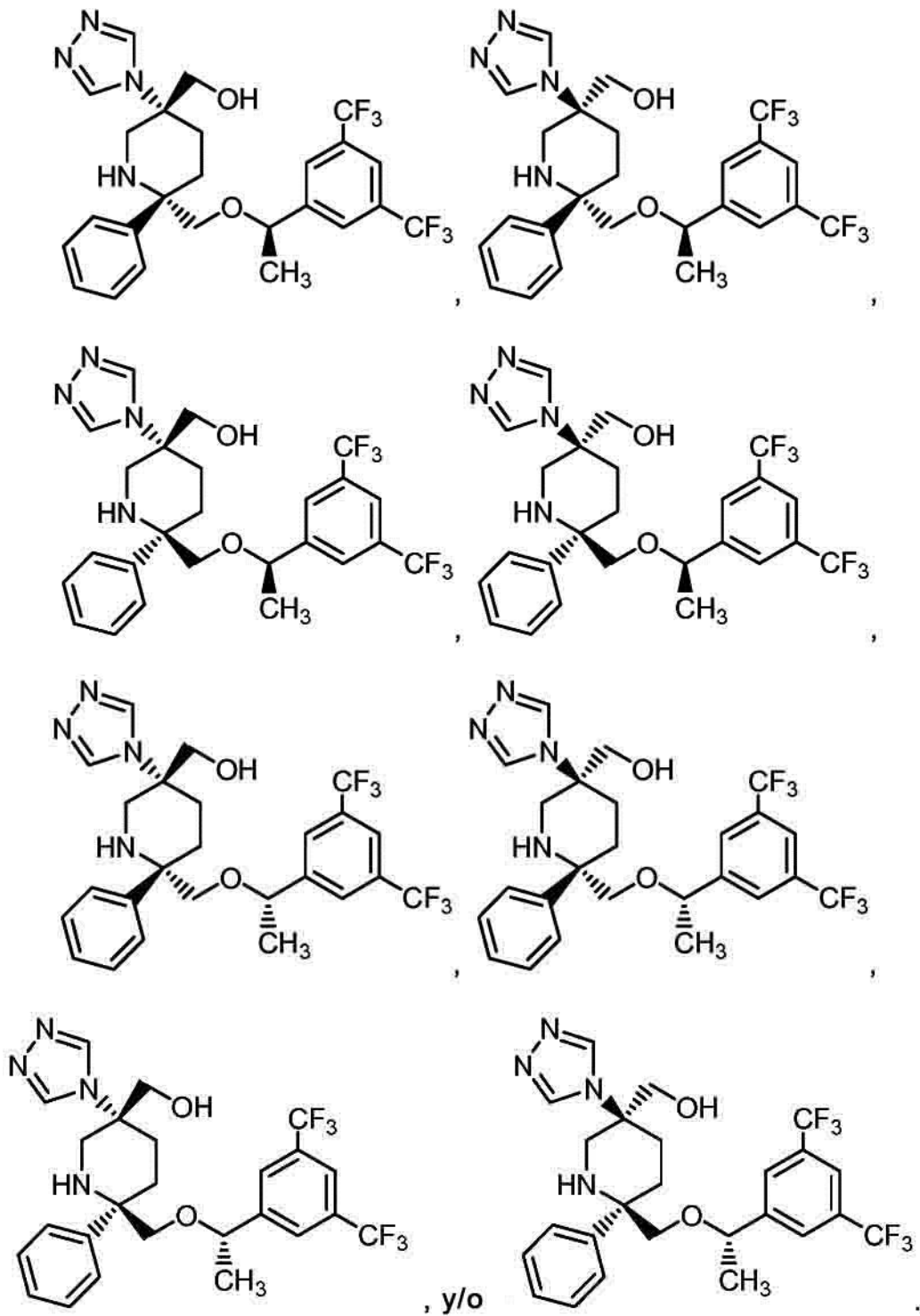
[0241] Cuando la estereoquímica de una estructura no se indica expresamente, la estructura puede tener una mezcla o cualquiera de los posibles estereoisómeros individuales. Por lo tanto, cuando en una estructura no se indica explícitamente la estereoquímica, la estructura incluye todas las configuraciones estereoquímicas que tienen la conectividad indicada (por ejemplo, todos los posibles enantiómeros o diastereómeros), así como mezclas de dichos estereoisómeros (por ejemplo, mezclas racémicas). Por ejemplo,

25



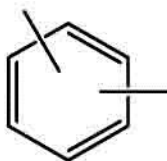
significa

30



5 [0242]

Las líneas dibujadas en los sistemas de anillo, tales como, por ejemplo:



indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos de carbono sustituibles del anillo.

5

[0243] En el presente documento también se contemplan los profármacos y solvatos de los compuestos de la divulgación. El término "profármaco", como se emplea en este documento, indica un compuesto que es un precursor de un fármaco que, tras su administración a un sujeto, experimenta una conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de Fórmula I o una de sus sales y/o solvatos. Una descripción de los profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volumen 14 de la ACS Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

[0244] "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta divulgación con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo puentes de hidrógeno. En ciertos casos se podrá aislar el solvato, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto la fase de solución como solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. Un "hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

20

[0245] "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de compuesto o de una composición de la presente divulgación eficaz para antagonizar el receptor de neuroquinina-1 y por lo tanto producir el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

[0246] Los compuestos de Fórmula I forman sales que también están dentro del alcance de esta divulgación. La referencia a un compuesto de Fórmula I en este documento se entiende que incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", como se emplea en este documento, indica sales ácidas formadas con ácidos orgánicos y/o inorgánicos, así como sales básicas formadas con bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, pero no limitado a, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero no limitado a un ácido carboxílico, se pueden formar iones bipolares ("sales internas") y están incluidos dentro del término "sal(es)" tal como se utiliza en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la Fórmula I se pueden formar, por ejemplo, por reacción de un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que precipite la sal o en un medio acuoso seguido de liofilización.

35

[0247] Sales de adición ácida ejemplares incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, sulfatos de metilo, 2-naftalenosulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos y similares.

45

[0248] Sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio, y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil aminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo

50

bromuros de bencilo y fenetilo), y otros. Los ácidos (y bases) que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) se analizan, por ejemplo, por S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson et al., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C, en su página web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331

[0249] Todas las sales de ácidos y sales de bases está previsto que sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la divulgación y, para los propósitos de la divulgación, todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes.

[0250] Los compuestos de Fórmula I y sus sales, solvatos y profármacos pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento.

[0251] Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula I, y de sus sales, solvatos, y/o profármacos, se contemplan en el presente documento.

[0252] Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos así como las sales y solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan en el presente documento. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la divulgación, por ejemplo, pueden estar esencialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de los compuestos desvelados en este documento pueden tener la configuración S o R como se define por las IUPAC 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal", "solvato", "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos descritos. "Al menos uno", incluye por ejemplo 1-3, 1-2 o 1.

[0253] Los compuestos de Fórmula I son antagonistas eficaces de los receptores de NK₁, y tienen un efecto sobre su agonista endógeno, la sustancia P, en el sitio receptor de NK₁, y por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos, o afecciones causadas o agravadas por la actividad del receptor.

[0254] Las actividades de NK₁, NK₂ y NK₃ *in vitro* e *in vivo* de los compuestos de Fórmula I se pueden determinar mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, tales como una prueba para su capacidad de inhibir la actividad del agonista de la sustancia P. El porcentaje de inhibición de la actividad agonista de neuroquinina es la diferencia entre el porcentaje de la unión máxima específica ("MSB") y el 100 %. El porcentaje de la MSB se define por la siguiente ecuación, en la que "dpm" representa "desintegraciones por minuto":

$$\% \text{ MSB} = \frac{(\text{dpm de desconocido} - \text{dpm de unión no específica})}{(\text{dpm de unión total} - \text{dpm de unión no específica})} \times 100$$

La concentración a la que el compuesto produce una inhibición del 50 % de la unión se usa después para determinar una constante de inhibición ("K_i") usando la ecuación de Chang-Prusoff.

[0255] La actividad *in vivo* se puede medir por la inhibición del golpeteo del pie inducida por el agonista en un jerbo, como se describe en *Science*, 281, 1640-1695 (1998). Se reconocerá que los compuestos de Fórmula I pueden presentar actividades antagonistas de NK₁ en diversos grados. Por ejemplo, ciertos compuestos pueden presentar actividades antagonistas de NK₁ más fuertes que otros.

[0256] Los compuestos de la presente divulgación presentan potentes afinidades por el receptor de NK₁, medido por valores K_i (en nM). Las actividades (potencias) para los compuestos de la divulgación se determinan midiendo sus valores de K_i. Cuanto menor sea el valor de K_i, más activo es un compuesto para antagonizar el receptor de NK₁. Los compuestos de la divulgación presentan una amplia gama de actividades. Los valores de K_i

promedio para NK_1 para los compuestos de Fórmula I generalmente oscilan de 0,01 nM a aproximadamente 1000 nM, preferentemente, de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 100 nM, siendo más preferidos valores de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 10 nM. Aún más preferidos son los compuestos que tienen valores de K_i promedio que oscilan de 0,1 nM a aproximadamente 5 nM para el receptor de NK_1 . Los compuestos 5 especialmente preferidos tienen valores de K_i promedio para NK_1 que oscilan de 0,1 nM a aproximadamente 1 nM. Aún más especialmente compuestos preferidos tienen valores de K_i promedio para NK_1 que oscilan de 0,1 nM a aproximadamente 0,3 nM. Los compuestos 2, 9, 10, 12, 14, 16, 19, 20, 23, 29, 30, 42, y 54 (véase la Tabla I anterior) tienen valores de K_i , respectivamente, de 0,12, 0,18, 0,1, 0,05, 0,1, 0,13, 0,1, 0,11, 0,12, 0,11, 0,54, 0,28, y 0,12 nM.

10 **[0257]** Los compuestos de la Fórmula I tienen una serie de utilidades. Por ejemplo, los compuestos pueden ser útiles como antagonistas de los receptores de neuroquinina, en particular, receptores de NK_1 en un mamífero, como un ser humano. Como tales, pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de una o más de una variedad de estados patológicos (trastornos, síntomas y enfermedades fisiológicas) de mamíferos (seres humanos y animales) en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, en el que los estados patológicos se seleccionan del grupo que consiste en: (1) enfermedades respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, bronquitis, 15 neumonía, asma, alergia, tos y broncoespasmo), (2) enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis y psoriasis), (3) trastornos de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica y dermatitis de contacto), (4) trastornos oftalmológicos (por ejemplo, retinitis, hipertensión ocular y cataratas), (5) afecciones del sistema nervioso central, tales como depresiones (por ejemplo, depresión neurótica), ansiedades (por ejemplo, ansiedad general, ansiedad social y 20 trastornos de pánico y ansiedad), fobias (por ejemplo, fobia social), y trastorno bipolar, (6) adicciones (por ejemplo, dependencia del alcohol y abuso de sustancias psicoactivas), (7) epilepsia, (8) nocicepción, (9) psicosis, (10) esquizofrenia, (11) enfermedad de Alzheimer, (12) demencia relacionada con el sida, (13) enfermedad de Towne, (14) trastornos relacionados con el estrés (por ejemplo, trastorno de estrés post-traumático), (15) trastornos obsesivos/compulsivos, (16) trastornos de la alimentación (por ejemplo, bulimia, anorexia nerviosa e ingesta 25 compulsiva), (17) trastornos del sueño, (18) manía, (19) síndrome premenstrual, (20) trastornos gastrointestinales (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis y emesis), (21) aterosclerosis, (22) trastornos fibrosantes (por ejemplo, fibrosis pulmonar), (23) obesidad, (24) diabetes tipo II, (25) trastornos relacionados con el dolor (por ejemplo, dolores de cabeza, como migrañas, dolor neuropático, dolor post-operatorio, y síndromes de dolor crónico), (26) trastornos de la vejiga y del tracto genitourinario (por ejemplo, cistitis intersticial e 30 incontinencia urinaria), (27) emesis (por ejemplo, inducida por quimioterapia (por ejemplo, inducida por cisplatino, doxorubicina y taxano), inducida por radiación, cinetosis, inducida por etanol, y náuseas y vómitos post-operatorios) y (28) náuseas. Preferentemente, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de uno de los siguientes estados patológicos de mamíferos (por ejemplo, un ser humano) en un paciente en necesidad de dicho tratamiento: enfermedades respiratorias (por ejemplo, tos), depresión, ansiedad, fobia y trastorno bipolar, 35 dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, trastornos relacionados con el estrés, trastorno obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa e ingesta compulsiva, trastornos del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastornos gastrointestinales, obesidad, trastornos relacionados con el dolor, trastornos de la vejiga, trastornos genitourinarios, emesis y náuseas. En particular, los compuestos según la Fórmula I son útiles para tratar estados patológicos relacionados con la fuga microvascular y la secreción 40 de mucosidad. En consecuencia, los compuestos de la divulgación son especialmente útiles en el tratamiento y prevención del asma, emesis, náuseas, depresiones, ansiedades, tos y trastornos relacionados con el dolor, más especialmente, emesis, depresión, ansiedad y tos.

[0258] También se desvela que las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un compuesto (por ejemplo, de uno a tres compuestos, preferentemente, un compuesto) representado por la Fórmula I y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La descripción también se refiere al uso de dichas composiciones farmacéuticas en el tratamiento de estados patológicos de mamíferos (por ejemplo, un ser humano), tales como los enumerados anteriormente.

50 **[0259]** En el presente documento también se desvela un método para antagonizar los efectos de una sustancia P en un sitio receptor de la neuroquinina-1 o para el bloqueo de uno o más receptores de neuroquinina-1 en un mamífero (es decir, un paciente, por ejemplo, un ser humano) en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, uno) de acuerdo con la Fórmula I.

55 **[0260]** También se desvela la combinación de una cantidad eficaz de uno o más de los antagonistas de los receptores de NK_1 desvelados con una cantidad eficaz de uno o más agentes antidepresivos y/o uno o más agentes ansiolíticos (por ejemplo, gepirona, clorhidrato de gepirona, nefazodona, y clorhidrato de nefazodona (por ejemplo, Serzone[®])) para el tratamiento de la depresión y/o ansiedad. La patente de Estados Unidos 6.117.855 (2000)

desvela un método de tratamiento o prevención de la depresión o la ansiedad con una terapia de combinación de un antagonista específico de los receptores de NK₁ junto con un antidepresivo y/o agente ansiolítico. Por lo tanto, se pueden combinar antidepresivos y/o agentes ansiolíticos, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos 6.117.855 (2000), con uno o más compuestos (por ejemplo, uno) de la Fórmula I para tratar estados patológicos de depresión y/o ansiedad en un mamífero, preferentemente, un ser humano.

[0261] Además adicionalmente se desvela la combinación de una cantidad eficaz de uno o más (por ejemplo, uno) de los antagonistas de los receptores de NK₁ desvelados con una cantidad eficaz de uno o más (por ejemplo, uno) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("ISRS") para tratar una variedad de estados patológicos de mamíferos, tales como los descritos anteriormente. Los ISRS alteran la disponibilidad sináptica de serotonina mediante su inhibición de la reacumulación presináptica de serotonina liberada a nivel neuronal. La patente de Estados Unidos 6.162.805 (2000) desvela un método de tratamiento de la obesidad con una terapia de combinación de un antagonista de los receptores de NK₁ y un ISRS. Uno o más compuesto(s) de la Fórmula I se pueden combinar junto con un ISRS(s) en una sola composición farmacéutica, o se pueden administrar de forma simultánea, concurrente o secuencial con un ISRS. Esta combinación puede ser útil en el tratamiento y prevención de la obesidad u otro de los estados patológicos de un ser humano y animal identificados anteriormente. En particular, puede ser útil una cantidad eficaz de al menos un compuesto (por ejemplo, uno) que tiene la Fórmula I, solo o junto con una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, un) inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, en el tratamiento y prevención de la depresión y/o ansiedad.

[0262] Se sabe que numerosas sustancias químicas alteran la disponibilidad sináptica de la serotonina a través de su inhibición de la reacumulación presináptica de serotonina liberada a nivel neuronal. ISRS representativos incluyen, sin limitación, los siguientes: fluoxetina, clorhidrato de fluoxetina (por ejemplo, Prozac[®]), fluvoxamina, maleato de fluvoxamina (por ejemplo, Luvox[®]), paroxetina, clorhidrato de paroxetina (por ejemplo, Paxil[®]), sertralina, clorhidrato de sertralina (por ejemplo, Zoloft[®]), citalopram, bromhidrato de citalopram (por ejemplo, Celexa[™]), duloxetina, clorhidrato de duloxetina, venlafaxina y clorhidrato de venlafaxina (por ejemplo, Effexor[®]). ISRS adicionales incluyen los desvelados en la patente de Estados Unidos 6.162.805 (2000). Otros compuestos se pueden evaluar fácilmente para determinar su capacidad para inhibir selectivamente la recaptación de serotonina. Por lo tanto, en parte, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un (por ejemplo, un) antagonista de los receptores de NK₁ que tiene la Fórmula I, al menos un (por ejemplo, un) ISRS, y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. También se desvela un método de tratamiento de los estados patológicos anteriormente identificados de mamíferos (por ejemplo, un ser humano), el método que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende al menos un (por ejemplo, un) antagonista de los receptores de NK₁ que tiene la Fórmula I en combinación con al menos un (por ejemplo, un) ISRS, excipiente o vehículo tal como uno de los enumerados anteriormente, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0263] En un caso preferido, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de la depresión y la ansiedad, el método que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un (por ejemplo, un) antagonista de los receptores de NK₁ que tiene la Fórmula I en combinación con al menos un (por ejemplo, un) ISRS, tal como uno de los descritos anteriormente. Cuando un antagonista de los receptores de NK₁ de la presente divulgación se combina con un ISRS para la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, los dos principios activos se pueden administrar de forma simultánea, consecutiva (uno después del otro dentro de un periodo de tiempo relativamente corto), o secuencial (primero uno y a continuación el otro durante un periodo de tiempo). En general, cuando los dos principios activos se administran consecutiva o secuencialmente, el antagonista de los receptores de NK₁, preferentemente, se administra antes de la administración del ISRS.

[0264] También en el presente documento se desvela el tratamiento de un paciente que padece múltiples enfermedades con una terapia de combinación, la terapia que comprende la administración a un paciente (por ejemplo, un mamífero, preferentemente un ser humano) en necesidad de dicho tratamiento de al menos un compuesto de Fórmula I, y al menos otro principio activo (es decir, fármaco) usado para tratar una o más de las afecciones sufridas por el paciente. Los compuestos de Fórmula I y los otros principios activos se pueden administrar de forma secuencial, concurrente y/o simultánea. Los compuestos de Fórmula I y los otros principios activos se pueden administrar por separado en cualquier forma de dosificación adecuada. Preferentemente, la administración se realiza usando formas de dosificación oral o utilizando parches transdérmicos. Los compuestos de Fórmula I y los otros principios activos se pueden formular juntos y administrarse en una forma de dosificación combinada.

[0265] Por lo tanto, los compuestos de la divulgación se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes activos. La terapia de combinación incluye la administración de dos o más principios activos a un paciente en necesidad de tratamiento. Además de la terapia de combinación de antagonista de los receptores de NK₁/ISRS descrita anteriormente, los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden combinar con uno o más de otros agentes
 5 activos, tales como los siguientes: otros tipos de antagonistas de los receptores de NK₁ (por ejemplo, los que se desvelan en las patentes de antagonistas del receptor de neuroquinina citadas anteriormente), prostanoides, antagonistas de los receptores de H₁, agonistas de los receptores α-adrenérgicos, agonistas de los receptores de dopamina, agonistas de los receptores de melanocortina, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima
 10 convertidora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutros, antagonistas de ET_A, inhibidores de renina, antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón, clorhidrato de ondansetrón (por ejemplo, Zolfran[®]), palonosetrón, granisetrón, y clorhidrato de granisetrón (por ejemplo, Kytril[®]), agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), inhibidores de la rho quinasa, moduladores de los canales de potasio y/o inhibidores de la proteína
 15 5 de resistencia a múltiples fármacos.

[0266] Agentes terapéuticos particularmente útiles para la terapia de combinación con compuestos de la divulgación son los siguientes: prostanoides, tales como prostaglandina E₁; agonistas α-adrenérgicos, tales como mesilato de fentolamina; agonistas del receptor de dopamina, tales como apomorfina; antagonistas de la
 20 angiotensina II, como losartán, irbesartán, valsartán y candesartán; antagonistas de ET_A, tales como bosentán y ABT-627; antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, tales como ondansetrón; y glucocorticoides, tales como dexametasona. En casos preferidos, los compuestos descritos se pueden combinar con: otros tipos de antagonistas de los receptores de NK₁, ISRS, agonistas de los receptores de dopamina, antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas de los receptores de
 25 nociceptina, glucocorticoides y/o inhibidores de la proteína 5 de resistencia a múltiples fármacos.

[0267] Otro ejemplo de esta divulgación se refiere a un método de tratamiento de un trastorno, síntoma o enfermedad fisiológica en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I, y una cantidad eficaz de al menos un principio activo
 30 seleccionado del grupo que consiste en: otros antagonistas de los receptores de NK₁, inhibidores de la recaptación de serotonina, agonistas del receptor de la dopamina, antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas del receptor de nociceptina, glucocorticoides e inhibidores de la proteína 5 de resistencia a múltiples fármacos, en el que el trastorno, síntoma o enfermedad fisiológica se selecciona del grupo que consiste en: una enfermedad respiratoria, depresión, ansiedad, fobia, trastorno bipolar, dependencia
 35 del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, trastorno relacionado con el estrés, trastorno obsesivo/compulsivo, bulimia, anorexia nerviosa, ingesta compulsiva, trastorno del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastorno gastrointestinal, obesidad, dolor de cabeza, dolor neuropático, dolor post-operatorio, síndrome de dolor crónico, trastorno de la vejiga, trastorno genitourinario, tos, emesis y náuseas.

[0268] Las composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 99,9 por ciento en peso, o de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento en peso, o de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de principio activo (compuesto de la Fórmula I). Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta divulgación, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen
 45 polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para su administración oral. Los ejemplos de vehículos y métodos de fabricación para diversas composiciones
 50 farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en A. Gennaro (ed), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD

[0269] Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para
 55 soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para su administración intranasal.

[0270] Las preparaciones en aerosol adecuadas para su inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas

comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

[0271] También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están destinadas a su conversión, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

[0272] Los compuestos de la divulgación también se pueden administrar por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden estar incluidas en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este propósito.

[0273] Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral.

[0274] Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

[0275] El término "composición farmacéutica" también pretende abarcar tanto la composición a granel como unidades de dosificación individuales, en cualquiera de las formas descritas en el presente documento, que constan de más de un (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos, tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente divulgación y un agente adicional seleccionado de las listas de agentes adicionales descritos en este documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición a granel y cada unidad de dosificación individual pueden contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéutico activo" anteriormente mencionados. El término "composición a granel" significa material que aún no se ha conformado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, píldoras y similares. Del mismo modo, el método descrito en el presente documento de tratamiento de un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica de la presente divulgación también está previsto que abarque la administración de las unidades de composición a granel y de dosificación individual anteriormente mencionadas.

[0276] La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede modificar o ajustar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 4000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 1000 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 500 mg, y más preferentemente de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 250 mg de acuerdo con la aplicación particular.

[0277] La dosificación real empleada se puede modificar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección a tratar. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia en la técnica. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día según se requiera.

[0278] La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la divulgación y/o sus sales farmacéuticamente aceptables estarán reguladas según el juicio del médico que atiende considerando factores tales como la edad, condición y tamaño del paciente así como la gravedad de los síntomas a tratar. Un régimen de dosificación diario recomendado típico para la administración oral puede variar de aproximadamente 0,02 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

[0279] Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se pueden administrar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día, o como alternativa, en forma de infusión continua. Dicha administración se puede usar como terapia crónica o aguda.

[0280] La cantidad de antagonista de los receptores de NK₁ en combinación con un inhibidor de la recaptación de serotonina ("ISRS") en una dosis unitaria de preparación puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg de antagonista de los receptores de NK₁ combinados con aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de ISRS. En otra combinación, la cantidad de antagonista de los receptores de NK₁ en combinación con un ISRS en una dosis unitaria de preparación puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg de antagonista de los receptores de NK₁ combinados con aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de ISRS. En otra combinación, la cantidad de antagonista de los receptores de NK₁ en combinación con ISRS en una dosis unitaria de preparación puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg de antagonista de los receptores de NK₁ combinados con aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg

de ISRS.

[0281] La dosificación real empleada se puede modificar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección a tratar. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia en la materia. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día según se requiera. Tras la mejora de la afección de un paciente, si es necesario, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación según la invención. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel en el que se mantiene el estado mejorado. Cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado, se debe cesar el tratamiento. Los pacientes, sin embargo, pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras la recurrencia de cualquiera de los síntomas de la enfermedad.

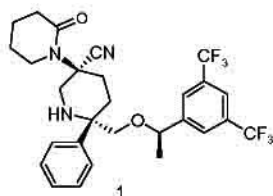
[0282] Los regímenes específicos de dosificación y tratamiento para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y dieta del paciente, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación específica de fármacos, la gravedad y evolución de los síntomas a tratar, la disposición del paciente a la afección a tratar y el juicio del médico que atiende. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia en la materia.

20 EJEMPLOS

[0283] La presente divulgación se ejemplifica por las siguientes preparaciones y ejemplos, que no deben interpretarse para limitar el alcance de la divulgación. Las rutas mecánicas alternativas y estructuras análogas pueden ser evidentes para los expertos en la materia. De los compuestos descritos en las siguientes preparaciones y ejemplos, los compuestos 3, 4, 11, 15-19, 21, 23-26, 29-31, 38 y 51-58 son compuestos de la presente invención. Los compuestos restantes son compuestos de referencia.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1 (de referencia)

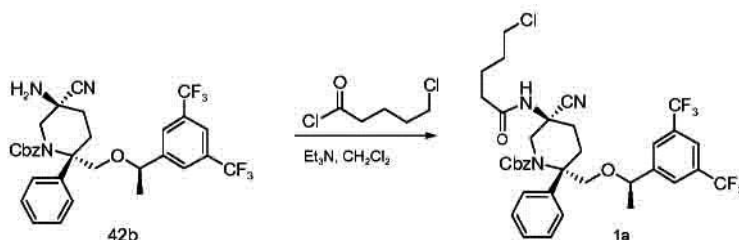
30 **[0284]**



Etapa 1:

35

[0285]



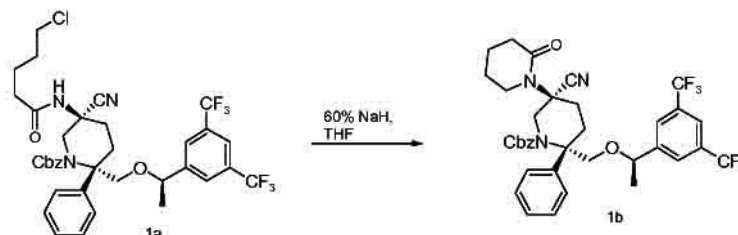
40 **[0286]** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se recogió el **Compuesto 42b** (0,253 g, 0,42 mmol, 1,0 equiv.) en 5 ml de CH_2Cl_2 , y la mezcla de reacción resultante se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de hielo. A continuación a la mezcla de reacción se le añadió Et_3N (0,088 ml, 0,63 mmol, 1,5 equiv.) seguido de cloruro de 4-clorobutirilo (0,065 ml, 0,5 mmol, 1,2 equiv.), que a continuación se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano) y MS. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado, seguido de salmuera. La capa orgánica se

secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el **Compuesto 1a** (0,3 g) en bruto, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS de electropulverización [M + 1] 724,4.

5 Etapa 2:

[0287]

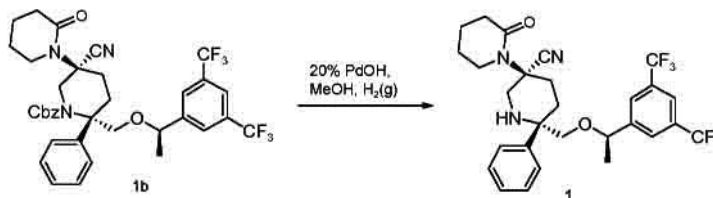


10

[0288] En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado a la llama, se recogió el **Compuesto 1a** (0,3 g, 0,4 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco. A esta mezcla de reacción se le añadió NaH al 60 % (0,025 g, 0,62 mmol, 1,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano) y MS. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el **Compuesto 1b** (0,25 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

20 [0289]



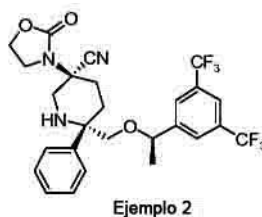
[0290] El **Compuesto 1b** (0,25 g, 0,37 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH seco (2,0 ml) y se trató con Pd(OH)₂ al 20 % (60 % en peso) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica y se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano). La reacción se completó en 45 min, y a continuación la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (tierra de diatomeas), se lavó con EtOAc, y se concentró para dar un producto en bruto. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en placa preparativa (60/40 de EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 1** (0,10 g, 49 %).

30 MS de electropulverización [M + 1]554,3.

HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ (M + 1) 554,2242, encontrado 554,2249.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2 (de referencia)

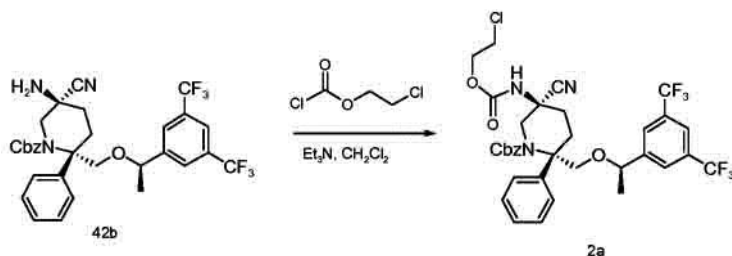
35 [0291]



Etapa 1:

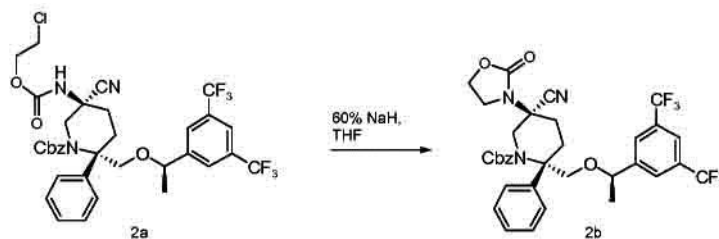
[0292]

5



[0293] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se recogió el **Compuesto 42b** (0,3264 g, 0,44 mmol, 1,0 equiv.) en 5 ml de THF, y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A continuación a la mezcla de reacción se le añadió Et₃N (0,073 ml, 0,44 mmol, 1,2 equiv.) seguido de cloroformiato de 2-cloroetilo (0,054 ml, 0,44 mmol, 1,2 equiv.), que se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (40:60 de EtOAc/hexano) y MS. La reacción no se llevó hasta su finalización, y por lo tanto se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto (0,3 g), que se sometió a cromatografía Biotage (40:60 de EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 2a** (0,125 g). MS de electropulverización [M + 1] 712,4.

Etapa 2:

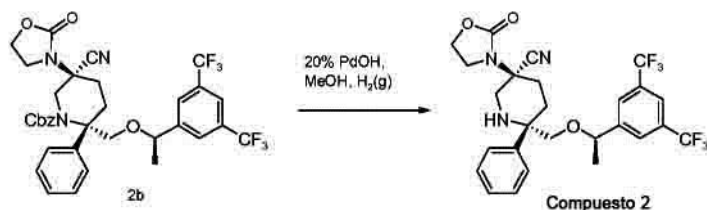
[0294]

[0295] En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado a la llama se recogió el **Compuesto 2a** (0,125 g, 0,175 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco. A esta mezcla de reacción se le añadió NaH al 60 % (0,10 g, 0,26 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (40:60 de EtOAc/hexano) y MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el **Compuesto 2b** (0,11 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS de electropulverización [M + 1] 676,2.

Etapa 3:

[0296]

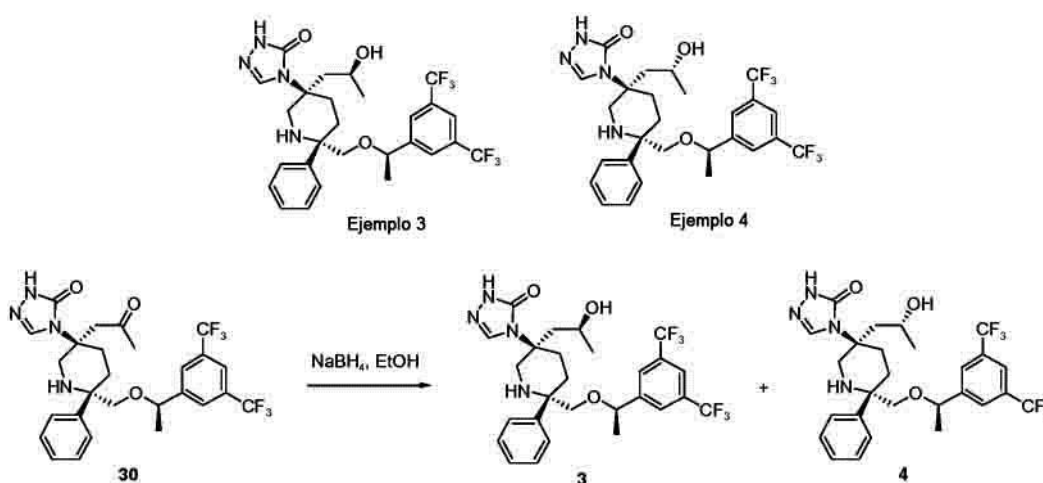
35



[0297] El **Compuesto 2b** (0,11 g, 0,16 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH seco (2,0 ml) y se trató con Pd(OH)₂ al 20 % (60 % en peso) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica y el progreso de la reacción se controló por TLC (40:60 de EtOAc/hexano). La reacción se completó en 45 min, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en placa preparativa (45/55 de EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 2** (0,04 g, 45 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 542,3. HRMS (FAB) calculado para C₂₆H₂₆F₆N₃O₃ (M + 1) 542,1897, encontrado 542,1878.

10 Ejemplo de PREPARACIÓN 3 y Ejemplo 4

[0298]



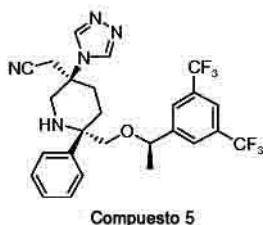
15

[0299] Se añadió NaBH₄ (60 mg, 1,53 mmol, 8 equiv.) en porciones a una solución de **Compuesto 30** (109 mg, ~0,19 mmol, 1 equiv.) en etanol puro (2 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, el análisis de TLC (MeOH/CH₂Cl₂ = 10 %) de la mezcla de reacción mostraba únicamente producto. El producto se purificó por cromatografía Biotage (2-10 % de MeOH en CH₂Cl₂), para proporcionar una mezcla pura de dos diastereómeros. Los dos diastereómeros se separaron usando HPLC quiral (ChialCel OD, IPA/hexano = 10 %) para dar el **Ejemplo 3**, MS [M + 1]⁺ 573,1; y **Ejemplo 4**, MS [M + 1]⁺ 573,1.

20

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 5 (de referencia)

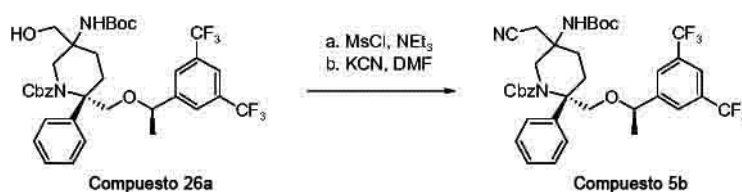
25 **[0300]**



Etapas A:

30

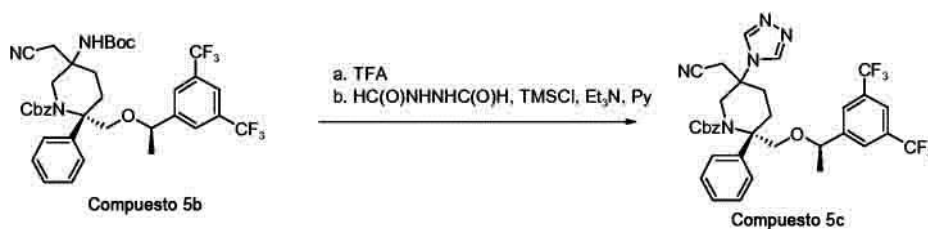
[0301]



5 **[0302]** Se añadió MsCl (0,102 ml, 1,32 mmol) a una solución del **Compuesto 26a** (0,375 g, 0,528 mmol) y Et₃N (0,368 ml, 2,64 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15,0 ml) después de 30 minutos y a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml). La fase acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el mesilato en bruto se recogió en DMF (3,0 ml) y se trató con KCN (0,344 g, 5,28 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 12 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 7/1) para dar el **Compuesto 5b** (0,14 g, 37 % para 2 etapas).

15 Etapa B:

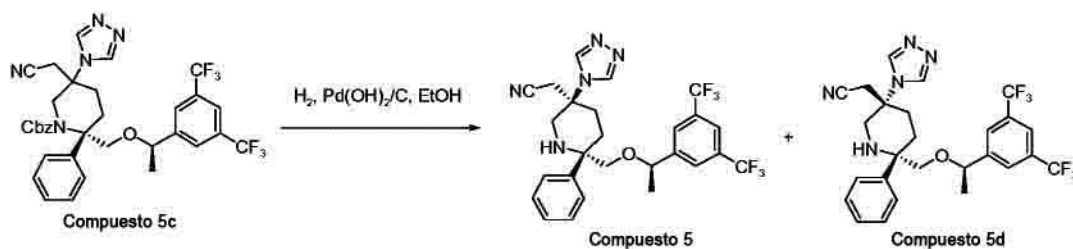
[0303]



20 **[0304]** Una solución de **Compuesto 5b** (0,14 g, 0,195 mmol) en TFA (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución de NaOH (4,0 N, 15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (15 ml), y a continuación se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice con EtOAc/MeOH (v/v = 10/1) como eluyente, para proporcionar una amina (90 mg) después de la eliminación del disolvente. La amina se recogió en piridina (1,0 ml) y se trató con HC(O)NH-NHC(O)H (38,3 mg, 0,435 mmol), TMSCl (0,276 ml, 2,175 mmol) y Et₃N (0,152 ml, 1,088 mmol) a temperatura ambiente en un tubo sellado. A continuación la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con HCl (10 ml, 2,0 N). La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (25 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) para dar el **Compuesto 5c** (40 mg, 31 % para 2 etapas).

35 Etapa C:

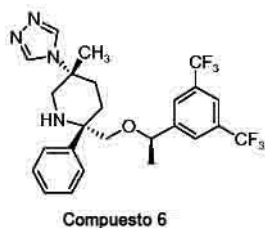
[0305]



[0306] El **Compuesto 5c** (40 mg, 0,0595 mmol) en EtOH (2,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (8 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H₂ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (EtOAc/MeOH, v/v = 40/1) para dar el **Compuesto 5** (18 mg, 56 %, MS de electropulverización [M + 1]⁺ 538,1) y **Compuesto 5d** (6 mg, 19 %, MS de electropulverización [M + 1]⁺ 538,1).

10 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 6 (de referencia)

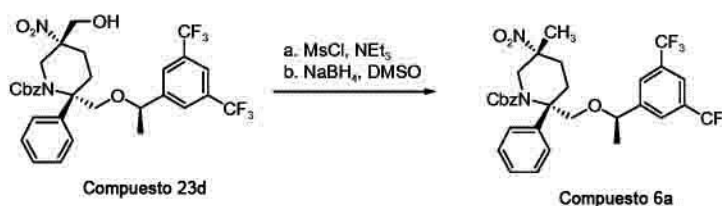
[0307]



15

Etapa A:

[0308]



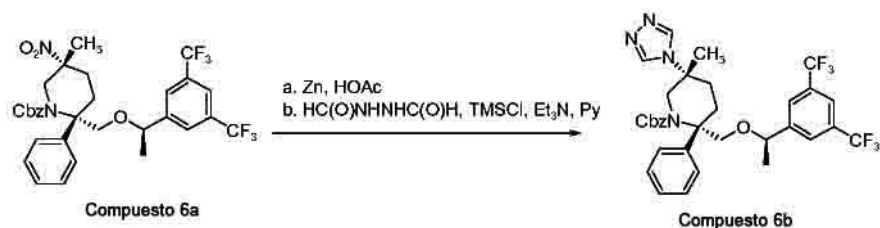
20

[0309] Se añadió MsCl (75 ml, 0,969 mmol) a una solución de **Compuesto 23d** (0,248 g, 0,388 mmol) y Et₃N (0,27 ml, 1,94 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10,0 ml) después de 30 minutos y se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el mesilato en bruto se recogió en DMSO anhidro (3,0 ml) y se trató con NaBH₄ (59,0 mg, 1,552 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 48 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl acuoso (10 ml, 1,0 M). La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 5/1) para dar el **Compuesto 6a** (0,11 g, 45 % para 2 etapas).

Etapa B:

35

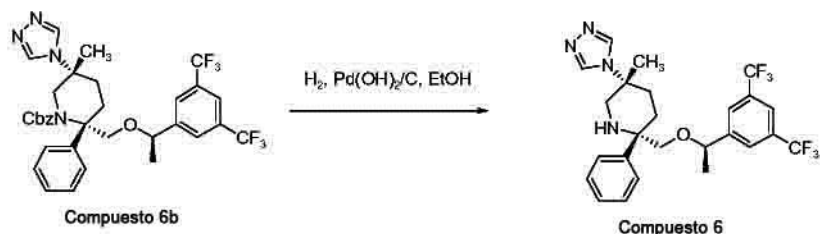
[0310]



[0311] Una mezcla de **Compuesto 6a** (0,11 g, 0,176 mmol) y polvo de Zn (0,114 g, 1,76 mmol) en HOAc (1,5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (25 ml) y se lavó con una solución de NaOH (4,0 N, 10 ml). La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y la concentración, la amina en bruto (67,1 mg, 0,113 mmol) se recogió en piridina (1,0 ml) y se trató con HC(O)NH-NHC(O)H (29,8 mg, 0,339 mmol), TMSCl (0,214 ml, 1,69 mmol) y Et₃N (0,118 ml, 0,847 mmol) a temperatura ambiente en un tubo sellado. A continuación la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con HCl (10 ml, 2,0 N). La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (EtOAc/MeOH, v/v = 20/1) para dar el **Compuesto 6b** (37 mg, 33 % para 2 etapas).

Etapa C:

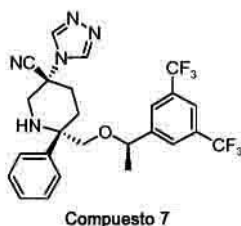
20 **[0312]**



[0313] El **Compuesto 6b** (36,5 mg, 0,0565 mmol) en EtOH (2,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (7,3 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H₂ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (EtOAc/MeOH/Et₃N, v/v/v = 40/1/0,1) para dar el **Compuesto 6** (20 mg, 69 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 513,1.

30 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 7 (de referencia)**

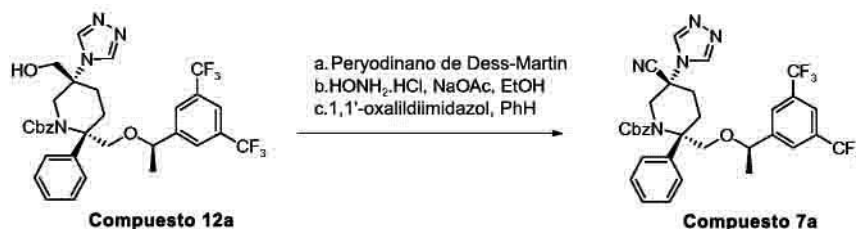
[0314]



35

Etapa A:

[0315]

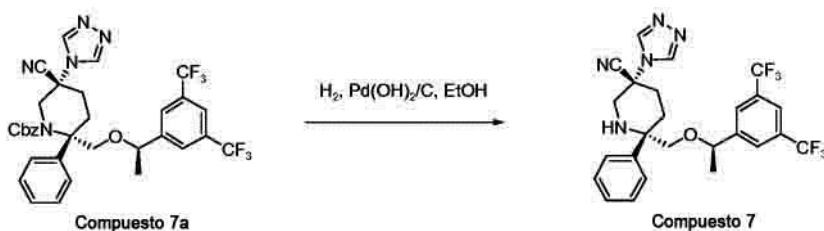


5

[0316] Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,114 g, 0,268 mmol) a una mezcla de **Compuesto 12a** (70,5 mg, 0,107 mmol) y NaHCO_3 (0,112 g, 1,34 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora antes de diluir con la adición de EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 x 10 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH (10 ml, 1,0 N), agua (10 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el aldehído en bruto (70,5 mg, 0,107 mmol) se disolvió en EtOH (3,0 ml) y se trató con $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$ (74,4 mg, 1,07 mmol) y NaOAc (43,9 mg, 0,535 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas antes de diluir con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, se obtuvo la oxima en bruto (63 mg, 0,093 mmol) que se recogió en benceno (2,0 ml) y se trató con 1,1'-oxalildiimidazol (35,4 mg, 0,186 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl acuoso (0,5 N, 5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (EtOAc) para dar el **Compuesto 7a** (39 mg, 55 % para 3 etapas).

Etapa B:

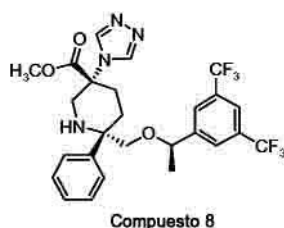
25 [0317]



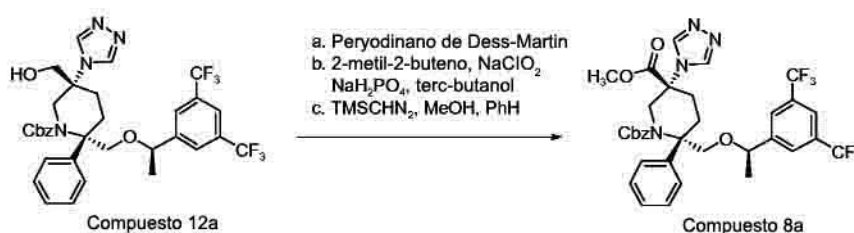
[0318] El **Compuesto 7a** (39 mg, 0,059 mmol) en EtOH (2,5 ml) se trató a temperatura ambiente con $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (7,8 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (EtOAc/ Et_3N , v/v = 100/0,1) para dar el **Compuesto 7** (12,2 mg, 40 %). MS de electropulverización $[\text{M} + 1]^+$ 524,3.

35 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 8 (de referencia)

[0319]

Etapa A:

5 [0320]

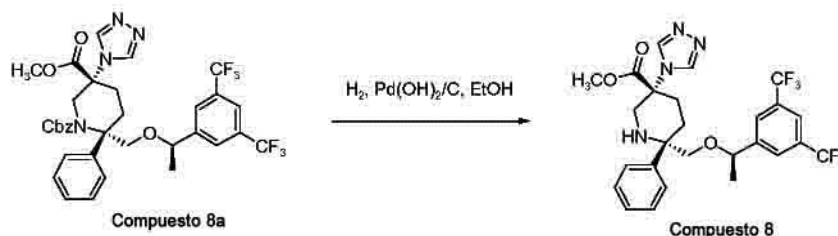


[0321] Se añadió peryodinato de Dess-Martin (0,325 g, 0,767 mmol) a una mezcla de **Compuesto 12a** (0,202 g, 0,306 mmol) y NaHCO_3 (0,322 g, 3,83 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora antes de diluir con EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 x 15 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH (15 ml, 1,0 N), agua (10 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el aldehído en bruto (0,202 g) se recogió en *terc*-butanol (4,0 ml) y agua (1,0 ml) y se trató sucesivamente con $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (84,4 mg, 0,612 mmol), NaClO_2 (96,8 mg, 1,07 mmol) y 2-metil-2-buteno (0,227 ml, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y a continuación se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución acuosa de NH_4Cl . La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el ácido en bruto se disolvió en benceno (4,0 ml) y MeOH (1,0 ml). La solución resultante se trató con TMSCHN_2 (0,306 ml, 0,612 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 5/1 a 1/3) para dar el **Compuesto 8a** (62 mg, 29 % para 3 etapas).

Etapa B:

25

[0322]

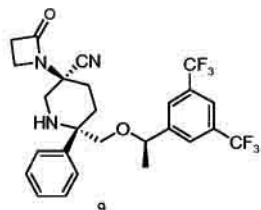


[0323] El **Compuesto 8a** (62 mg, 0,090 mmol) en EtOH (3,0 ml) se trató a temperatura ambiente con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (12,4 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (EtOAc/MeOH, v/v = 6/1) para dar el **Compuesto 8** (42 mg, 84 %). MS de electropulverización $[\text{M} + 1]^+$ 557,3.

35

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 9 (de referencia)

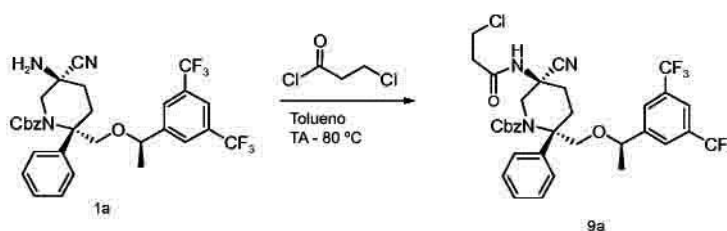
[0324]



5

Etapa 1:

[0325]

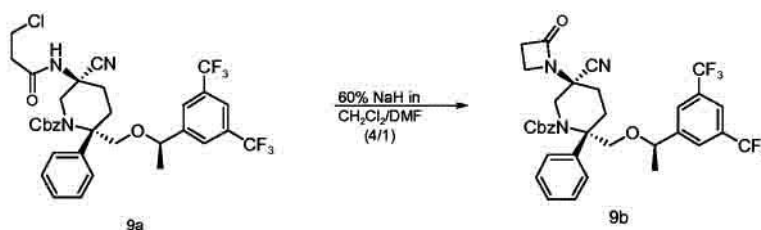


10

[0326] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se recogió el **Compuesto 42b** (0,21 g, 0,35 mmol, 1,0 equiv.) en 2 ml de tolueno. A continuación, se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (0,037 ml, 0,38 mmol, 1,1 equiv.) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. El progreso de la reacción se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano) y MS, que mostraba que todavía había presente algo de material de partida. Así, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de completar la reacción tras una hora de calentamiento adicional, la mezcla se concentró para dar el producto en bruto **Compuesto 9a** (0,2 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 2:

[0327]

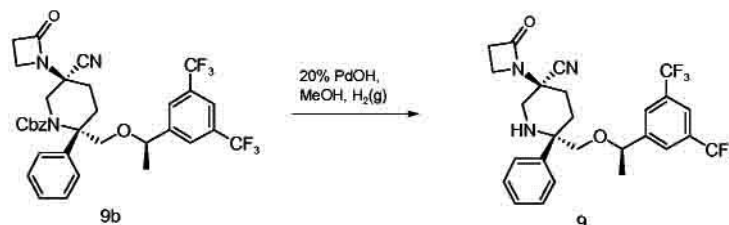


25

[0328] En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado a la llama, se recogió el **Compuesto 9a** (0,2 g, 0,287 mmol, 1,0 equiv.) en una solución 0,5 M de CH₂Cl₂ seco/DMF a una relación de 4/1 (4,59 ml/1,15 ml). A esta mezcla se le añadió muy lentamente una solución 0,5 M de NaH al 60 % (0,012 g, 0,316 mmol, 1,1 equiv.) en CH₂Cl₂ seco/DMF (relación 4/1; 5,06 ml/1,26 ml) usando una bomba de jeringa durante un periodo de 3,5 horas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (40:60 de EtOAc/hexano) y MS. La reacción se llevó hasta el 60 % de su finalización, y a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto (0,18 g), que se purificó usando cromatografía Biotage (30/70 EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 9b** (0,125 g).

35 MS de electropulverización [M + 1] 660,2.

Etapa 3:

[0329]

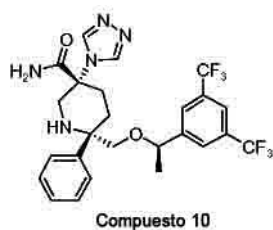
5

[0330] El **Compuesto 9b** (0,125 g, 0,189 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH seco (1,0 ml) y se trató con Pd(OH)₂ al 20 % (60 % en peso) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica y el progreso de la reacción se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano). La reacción se completó en 20 min, y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, y se concentró para dar el producto en bruto. La purificación se llevó a cabo utilizando cromatografía en placa de preparación (45/55 de EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 9** (0,071 g, 71 %).

MS de electropulverización [M + 1] 526,3.

HRMS (FAB) calculado para C₂₆ H₂₆ F₆ N₃ O₂ (M + 1) 526,1932, encontrado 526,1929.

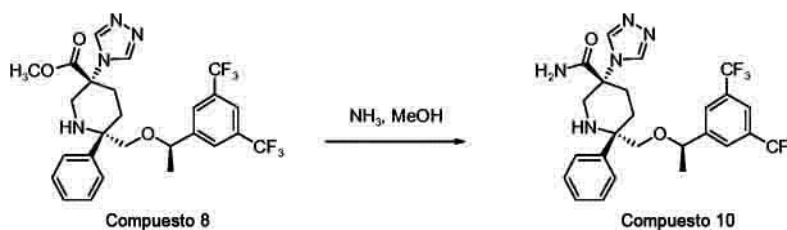
15

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 10 (de referencia)**[0331]**

20

Etapa A:**[0332]**

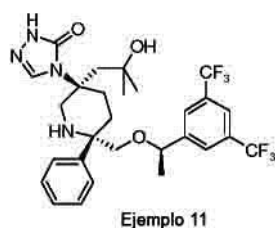
25



[0333] Una solución de **Compuesto 8** (35 mg, 0,063 mmol) en una solución de amoníaco y metanol (3,0 ml, 7,0 M) en una bomba Parr se calentó a 80 °C durante 5 días. El sistema se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) para dar el **Compuesto 10** (26,8 mg, 79 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 542,1.

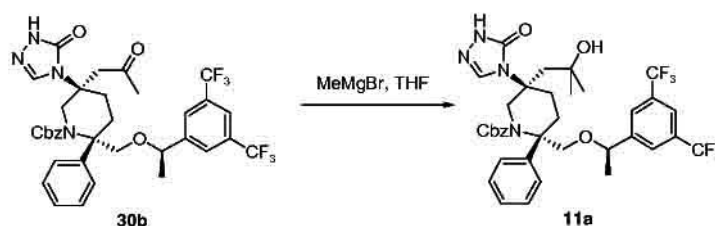
30

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1135 **[0334]**



Etapa 1:

5 [0335]

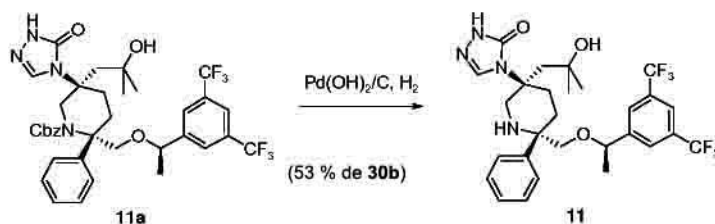


[0336] Una solución de bromuro de metilmagnesio en terc-butil-éter (0,42 ml, 1,0 M, 0,42 mmol, 6,2 equiv.) se inyectó con una jeringa en una solución de **Compuesto 30b** (48 mg, 0,068 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de que la TLC (EtOAc como eluyente) mostrase que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, **Compuesto 11a**, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

15

Etapa 2:

[0337]

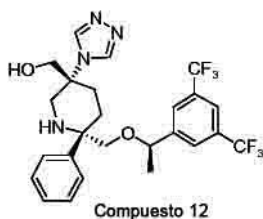


20

[0338] Usando el mismo procedimiento que el del **Ejemplo 31**, Etapa 6, el **Compuesto 11a** en bruto se hidrogenó para dar el **Ejemplo 30b** puro (rendimiento 52,6 % a partir del **Compuesto 11**). MS [M + 1]⁺ 587,1.

25 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 12 (de referencia)**

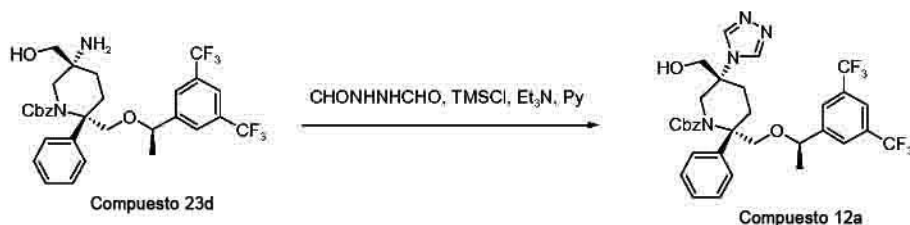
[0339]



Etapa A:

[0340]

5

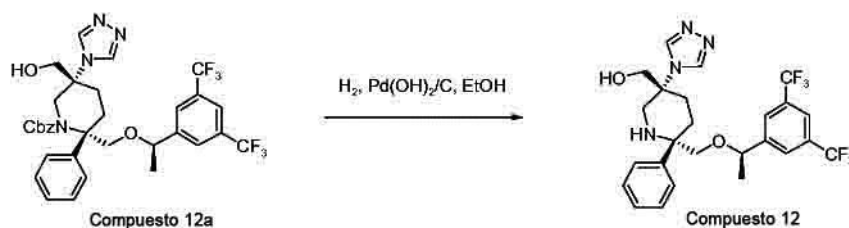


[0341] Se añadieron sucesivamente HC(O)NH-NHC(O)H (0,28 g, 3,18 mmol), TMSCl (2,0 ml, 15,9 mmol) y Et₃N (1,1 ml, 7,95 mmol) a una solución de **Compuesto 23d** (0,647 g, 1,06 mmol) en piridina (5,0 ml) a temperatura ambiente en un tubo sellado. A continuación la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl (35 ml, 2,0 N). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (25 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (EtOAc/MeOH, v/v = 5/1) para dar el **Compuesto 12a** (0,48 g, 68 %).

15

Etapa B:

[0342]



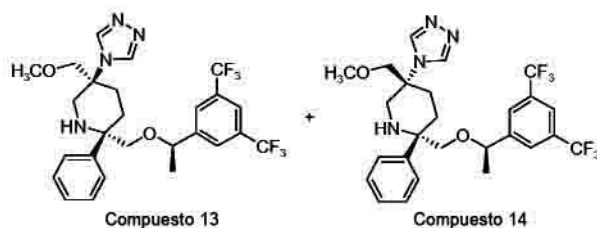
20

[0343] El **Compuesto 12a** (32,6 mg, 0,049 mmol) en EtOH (2,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (6,5 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H₂ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (eluyente EtOAc/MeOH, v/v = 6/1) para dar el **Compuesto 12** (17,2 mg, 66 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 529,1.

25

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 13 y 14 (de referencia)

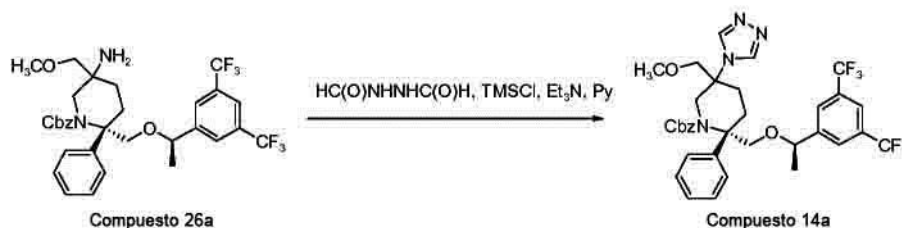
30 [0344]



Etapa A:

35

[0345]

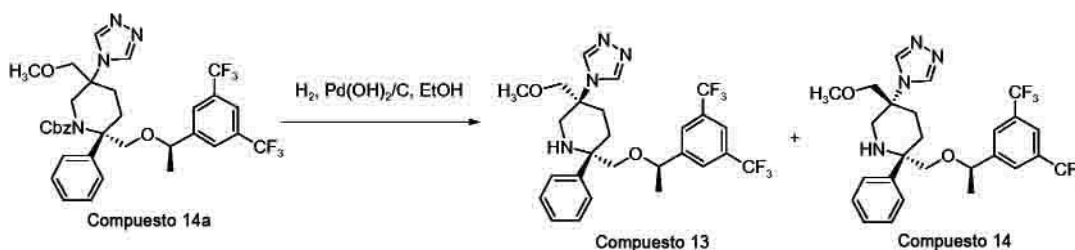


[0346] Se añadieron sucesivamente HC(O)NHNHC(O)H (67,1 mg, 0,762 mmol), TMSCl (0,484 ml, 3,81 mmol) y Et₃N (0,266 ml, 1,905 mmol) a una solución de **Compuesto 26a** (0,155 g, 0,254 mmol) en piridina (2,0 ml) a temperatura ambiente en un tubo sellado. A continuación la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con HCl (15 ml, 2,0 N). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (25 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) eluyente para dar el **Compuesto 14a** (0,129 g, 75 %).

10

Etapa B:

[0347]



15

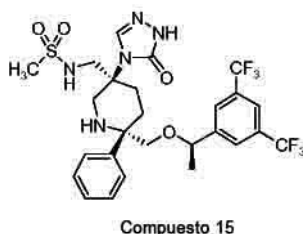
[0348] El **Compuesto 14a** (129 mg, 0,19 mmol) en EtOH (4,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (25,8 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó utilizando un balón de H₂ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (EtOAc/Et₃N, v/v = 100/0,1) para dar el **Compuesto 13** (36 mg, 35 %, MS de electropulverización [M + 1]⁺ 543,1) y el **Compuesto 14** (30 mg, 29 %, MS de electropulverización [M + 1]⁺ 543,1).

20

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 15

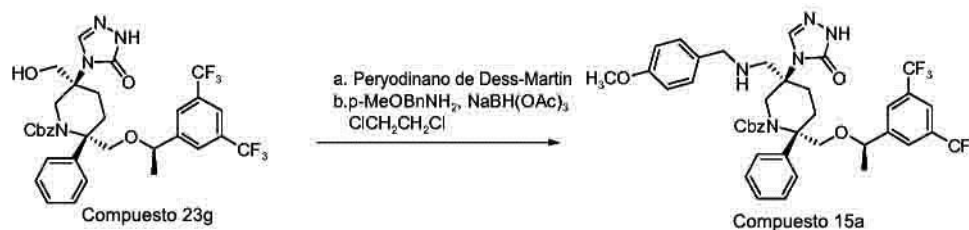
25

[0349]



30 Etapa A:

[0350]

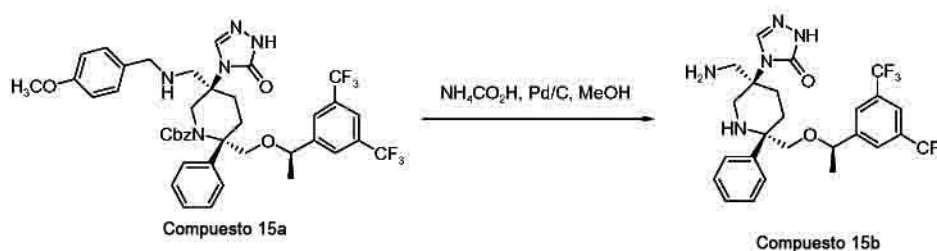


[0351] Se añadió peryodiano de Dess-Martin (57,7 mg, 0,136 mmol) a una mezcla de **Compuesto 23g** (46 mg, 0,0678 mmol) y NaHCO₃ (57 mg, 0,678 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de diluir con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ (3 x 10 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH (10 ml, 1,0 N), agua (10 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el aldehído en bruto (46 mg, 0,0679 mmol) se recogió en CICH₂CH₂Cl (1,0 ml) y se trató con tamicos moleculares de 4 Å (15 mg) y para-metoxibencil amina (26,7 μl, 0,204 mmol), seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ (86,4 mg, 0,408 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, el sistema se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar el **Compuesto 15a** (38 mg, 70 % para 2 etapas).

Etapa B:

[0352]

20

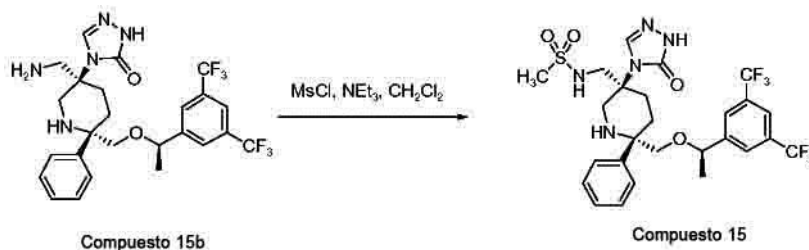


[0353] Una mezcla de **Compuesto 15a** (46,6 mg, 0,0584 mmol), Pd/C (46,6 mg, 10 % en peso), y NH₄CO₂H (36,8 mg, 0,584 mmol) en MeOH (2,0 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de Celite, y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un producto en bruto, que se recogió con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (MeOH/EtOAc, v/v = 1/10) para dar el **Compuesto 15b** (18 mg, 57 %).

Etapa C:

[0354]

35



[0355] Se añadió MsCl (2,5 μl , 0,0324 mmol) a una solución de **Compuesto 15b** (8,8 mg, 0,0162 mmol) y Et_3N (5,4 μl , 0,0388 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) a 0 °C. La reacción se inactivó con agua (5,0 ml) en 30 minutos y se diluyó con EtOAc (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 1/5) para dar el **Compuesto 15** (7,2 mg, 72 %). MS de electropulverización $[\text{M} + 1]^+$ 622,3.

10 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 16

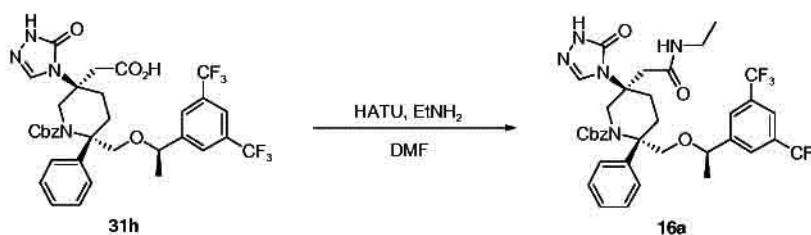
[0356]



15

Etapa 1:

[0357]



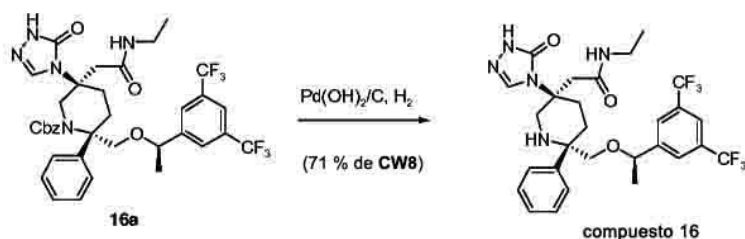
20

[0358] Usando el mismo procedimiento que el del **Ejemplo 30**, Etapa 1, se preparó el **Compuesto 16a** utilizando etilamina en lugar de la sal clorhidrato de *N,N*-dimetilamina, y sin usar diisopropilamina. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

25

Etapa 2:

[0359]

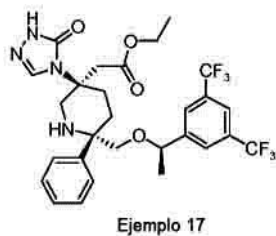


[0360] Utilizando el mismo procedimiento que el del **Ejemplo 31**, Etapa 6, el **Compuesto 16a** en bruto se hidrogenó para dar el **Ejemplo 16** puro (rendimiento 70,5 % a partir del **Compuesto 16**). MS $[M + 1]^+$ 600,1.

5

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 17

[0361]

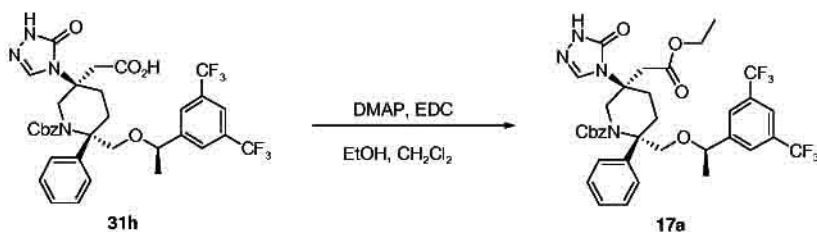


10

Etapa 1:

[0362]

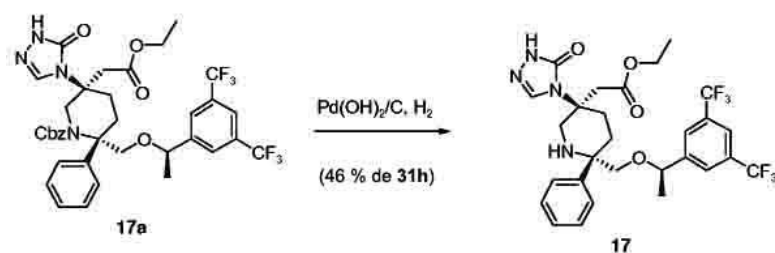
15



[0363] Una solución de **Compuesto 31h** (46,3 mg, 0,066 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano anhidro (1 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió secuencialmente DMAP (8 mg, 0,066 mmol, 1,0 equiv.), y etanol (36 μl). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente, y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, el **Compuesto 17a**, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

25 Etapa 2:

[0364]

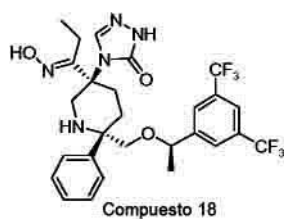


[0365] Utilizando el mismo procedimiento que el del **Ejemplo 31**, Etapa 6, el **Compuesto 17a** en bruto se hidrogenó para dar el **Compuesto 17** puro (rendimiento 46 % a partir del **Compuesto 31h**). MS $[M + 1]^+$ 601,1.

5

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 18

[0366]

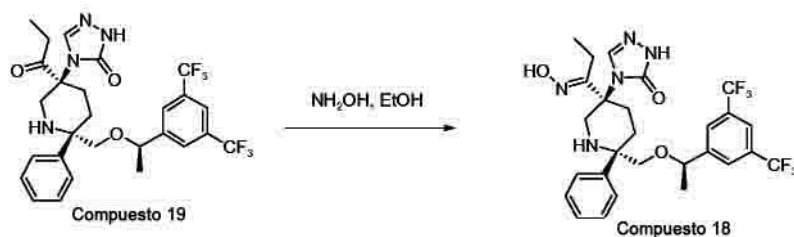


10

Etapa A:

[0367]

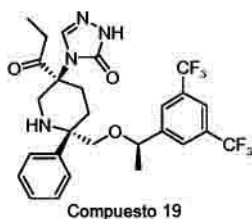
15



[0368] El **Compuesto 19** (10 mg, 0,0175 mmol) en EtOH (1,5 ml) se trató con $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (12,2 mg, 0,175 mmol) y NaOAc (7,2 mg, 0,0876 mmol) a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó por TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar el **Compuesto 18** (10 mg, 98 %). MS de electropulverización $[M + 1]^+$ 586,1.

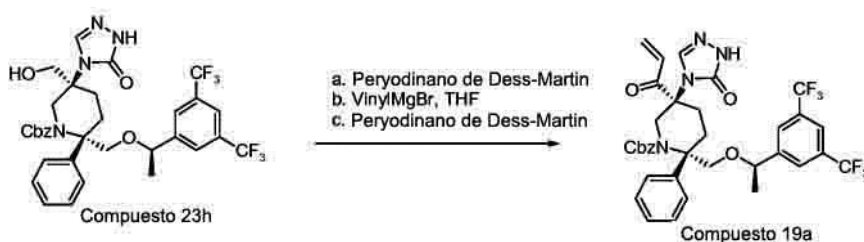
25 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 19

[0369]



Etapa A:

5 [0370]

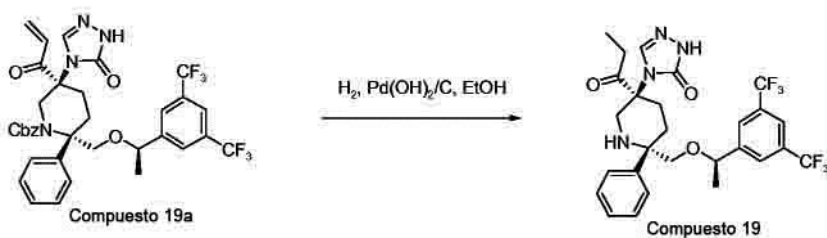


[0371] Se añadió peryodiano de Dess-Martin (0,252 g, 0,595 mmol) a una mezcla de **Compuesto 23h** (0,202 g, 0,297 mmol) y NaHCO_3 (0,25 g, 2,97 mmol) en CH_2Cl_2 (4,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de diluir con EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 x 15 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH (15 ml, 1,0 N), agua (10 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el aldehído en bruto (0,202 g) se recogió en THF anhidro (4,0 ml) y se trató con CH_3MgBr (1,19 ml, 1,19 mmol, 1,0 M en THF) a -78°C . La temperatura de reacción se incrementó lentamente hasta temperatura ambiente y la reacción se inactivó en 2 horas mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml). A continuación la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se neutralizó con HCl 0,5 N hasta que la fase acuosa era ligeramente ácida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el alcohol secundario en bruto (0,21 g) se recogió en CH_2Cl_2 (5,0 ml) y se trató con peryodiano de Dess-Martin (0,379 g, 0,894 mmol) y NaHCO_3 (0,375 g, 4,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de diluir con EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 x 15 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaOH (15 ml, 1,0 N), agua (10 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar el **Compuesto 19a** (90 mg, 43 % para 3 etapas).

Etapa B:

30

[0372]

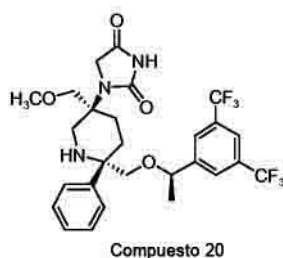


35 [0373] El **Compuesto 19a** (57,4 mg, 0,0816 mmol) en EtOH (3,0 ml) se trató a temperatura ambiente con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (11,5 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un globo de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de

reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar el **Compuesto 19** (41 mg, 88 %). MS de electropulverización $[M + 1]^+$ 571,1.

5 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 20 (de referencia)

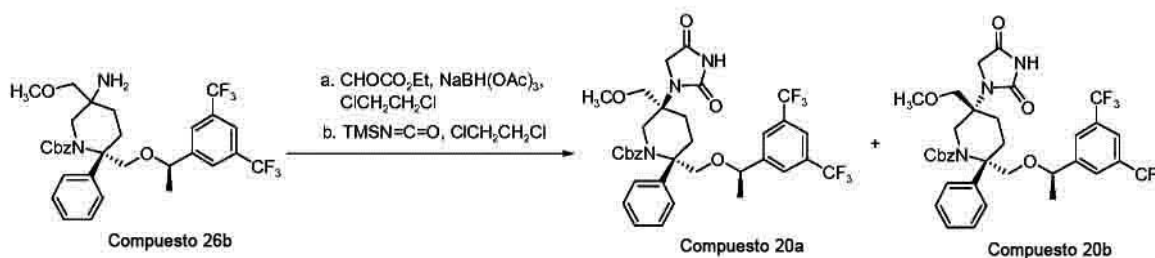
[0374]



10

Etapa A:

[0375]

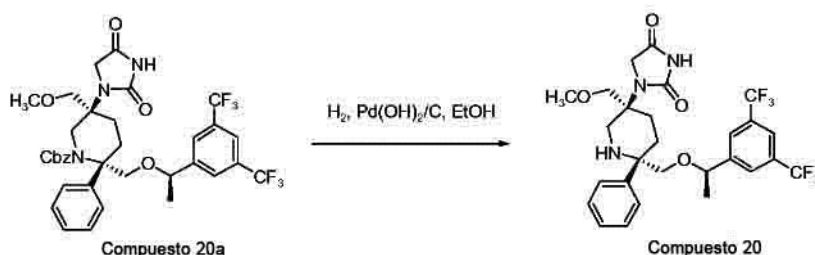


15

[0376] Se añadió NaBH(OAc)_3 (81,4 mg, 0,384 mmol) a temperatura ambiente a una solución del **Compuesto 26b** (79,9 mg, 0,128 mmol), CHOCO_2Et (37,8 μl , 0,192 mmol, 45-50 % en tolueno), y tamices moleculares 4 Å (30 mg) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas antes de diluir con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el producto en bruto (91 mg, 0,128 mmol) se recogió en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0,5 ml) y se trató con TMSN=C=O (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 72 horas antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 25 1/1) para dar una mezcla del **Compuesto 20a** y **20b**, que se purificó adicionalmente por HPLC quiral OD para dar el **Compuesto 20a** puro (30 mg, 33 %) y el **Compuesto 20b** (25 mg, 28 %).

Etapa B:

30 [0377]

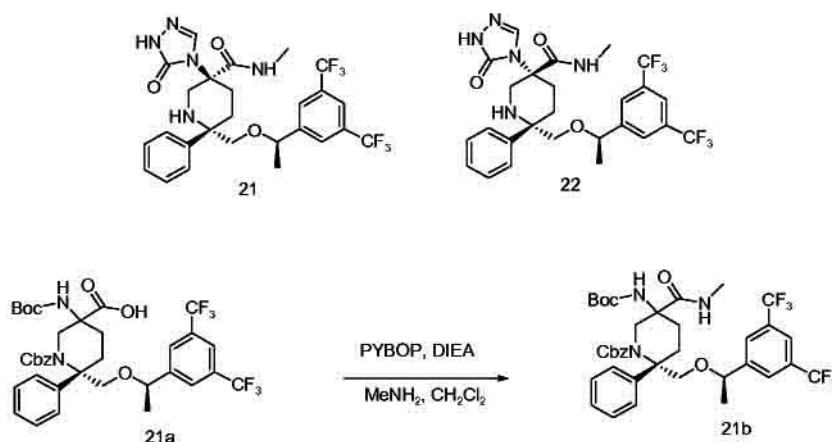


[0378] El **Compuesto 20a** (23 mg, 0,0325 mmol) en EtOH (2,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (4,6 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un globo de H₂ durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 a 1/9) para dar el **Compuesto 20** (14,3 mg, 77 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 574,3

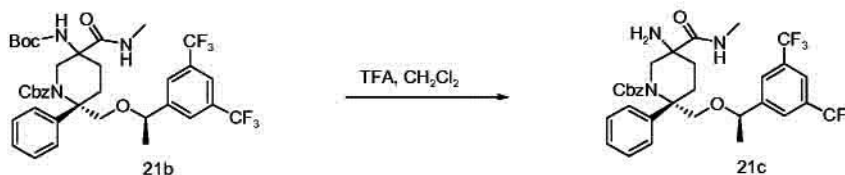
EJEMPLO DE PREPARACIÓN 21 y 22 (ejemplo 22 de referencia)

[0379]

10



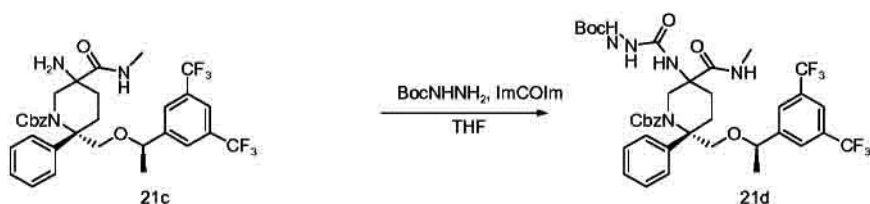
[0380] El **Compuesto 21a** (1,0 g, 1,4 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (16 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió diisopropilamina (0,54 g, 4,2 mmol, 3,0 equiv.) a la mezcla de reacción, seguido de PyBOP (0,88 g, 1,7 mmol, 1,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, y a continuación se calentó a temperatura ambiente. Después de 20 min, se añadió exceso de metilamina (7,0 ml, 14 mmol, 10,0 equiv.) como una solución 2,0 M en THF. El matraz se puso un poco caliente, y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (95/5 de EtOAc/MeOH como eluyente). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y EtOAc, las capas orgánicas y acuosas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar un producto en bruto (1,9 g) como un sólido blanco. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía Biotage (1:1 a 2:1 de EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 21b** como un sólido blanco (0,72 g, 72 %). MS de electropulverización [M + 1] 738,2.



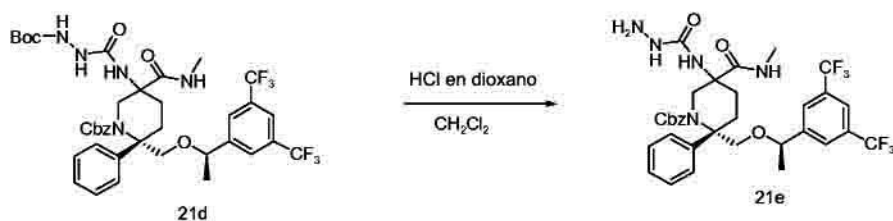
25

[0381] El **Compuesto 21c** (0,7 g, 0,95 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) en atmósfera de N₂. A la reacción se le añadió exceso de TFA (2,0 g, 19,4 mmol, 20,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (1/1 de EtOAc/MeOH como eluyente), lo que indica que todavía estaban presentes algunos de los materiales de partida. En consecuencia, se añadió 10,0 equiv. de TFA y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NaHCO₃ saturado, y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánica y acuosa se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar el **Compuesto 21d** (0,6 g, 99 %) como una espuma blanca.

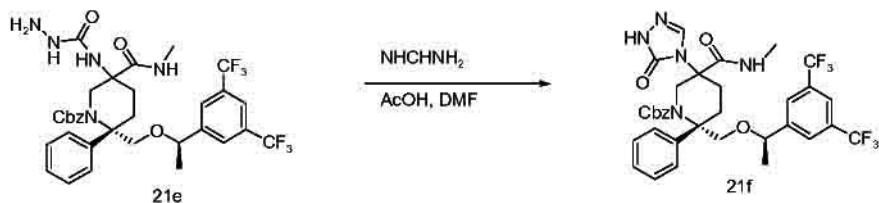
30



[0382] El **Compuesto 21c** (0,24 g, 0,38 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 5 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0 °C. En un matraz de fondo redondo separado se combinó carbonildiimidazol (0,15 g, 0,90 mmol, 2,4 equiv.) y carbazato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,76 mmol, 2,0 equiv.) en THF anhidro (2 ml). La solución se dejó en agitación durante 30 min y se añadió mediante una cánula a la solución de **Compuesto 21c** durante 1 min. La cánula se enjuagó con THF anhidro (1 x 0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se hubo consumido el material de partida. La mezcla de reacción a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar una espuma incolora. La mezcla en bruto se purificó usando 10 cromatografía Biotage (2 %-5 % de MeOH/CH₂Cl₂) para dar el **Compuesto 21d** (0,22 g, 74 %) como un sólido blanco.

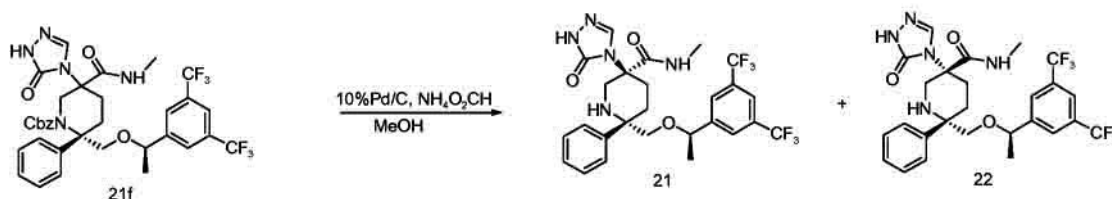


[0383] El **Compuesto 21d** (0,22 g, 0,28 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidro en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl (1,4 ml, 5,6 mmol, 20 equiv., solución 4 M en dioxano) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se filtró y se 20 concentró al vacío para dar un sólido blanco. La mezcla en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (5 %-8 % de MeOH/CH₂Cl₂) para dar el **Compuesto 21e** (0,15 g, 79 %) como un sólido blanco.



[0384] El **Compuesto 21e** (0,15 g, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF anhidro (1 ml). Se añadió acetato de formamidina (0,126 g, 1,2 mmol, 5,5 equiv.) seguido de ácido acético (0,69 ml, 1,2 mmol, 5,5 equiv.), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min. Mediante análisis por TLC se encontró material de partida residual, y por consiguiente la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h más. El progreso de la reacción se controló por TLC (9/1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se 30 enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H₂O, y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar un producto en bruto (0,131 g) en forma de espuma blanca. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía Biotage (gradiente del 100 % de CH₂Cl₂ a (95:5) MeOH) para dar el **Compuesto 21f** como un sólido blanco (0,11 g, 72 %). MS de electropulverización [M + 1] 706,4.

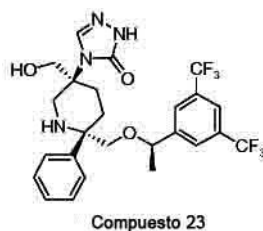
35



- [0385]** El **Compuesto 21f** (0,02 g, 0,028 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH seco (1,0 ml) y se trató con Pd/C al 10 % (40 % en peso), seguido de formiato de amonio (0,09 g, 0,14 mmol, 5,0 equiv.) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se controló por TLC (9/1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente). La reacción se completó en 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ saturado, seguido de salmuera y H₂O para dar un producto en bruto (0,019 g) en forma de película sólida. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía Biotage (gradiente del 2 % al 6 % de MeOH/CH₂Cl₂). El producto desaireado se convirtió en la sal de HCl para dar una mezcla de **Compuestos 21** y **22** (0,014 g) como un sólido blanco.
- HRMS (FAB) calculado para C₂₆ H₂₈ F₆ N₃ O₂ (M + 1) 572,2096, encontrado 572,2103.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 23

- [0386]**



Etapa A:

20

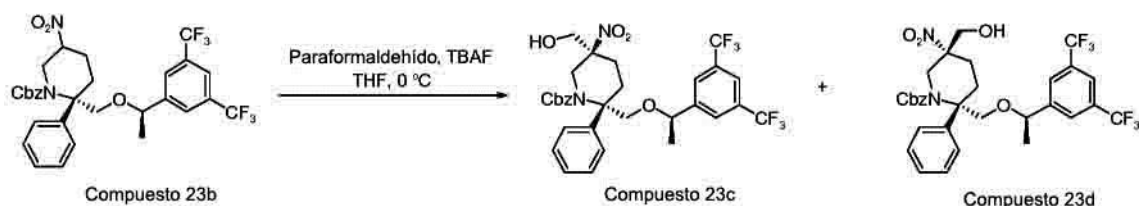
- [0387]**



- [0388]** Se añadió NaBH₄ (2,42 g, 64,1 mmol) en 4 porciones a una solución de **Compuesto 23a** en MeOH (160 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y la temperatura de reacción se incrementó lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). A continuación la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 ml) y se neutralizó con HCl 0,5 N hasta que la fase acuosa era ligeramente ácida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice (hexano/EtOAc, v/v = 7/1). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el **Compuesto 23b**, 17,4 g (89 %) como un jarabe de color amarillo claro.

Etapa B:

- [0389]**



[0390] Se añadió TBAF (2,23 ml, 2,23 mmol, 1,0 M en THF) gota a gota a una mezcla de **Compuesto 23b** (9,1 g, 14,89 mmol) y paraformaldehído (3,85 g) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 8 horas antes de interrumpir con la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). A continuación la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (100 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando Biotage (CH₂Cl₂/EtOAc, v/v = 100/0,5) para dar el **Compuesto 23c** (6,0 g, 63 %) y **23d** (2,34 g, 24 %).

10

Etapa C:

[0391]

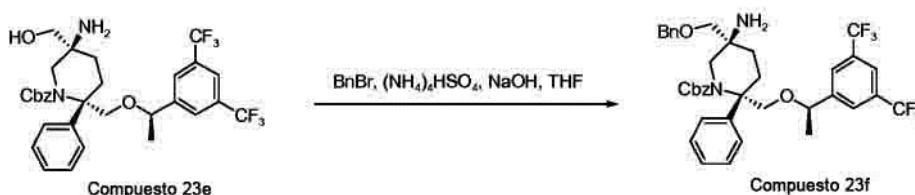


15

[0392] Una mezcla de **Compuesto 23c** (7,54 g, 11,76 mmol) y polvo de Zn (7,68 g, 117,6 mmol) en HOAc (120 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (50 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (250 ml) y se lavó con una solución de NaOH (50 ml, 4,0 N). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (100 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 y EtOAc/MeOH, v/v = 10/1) para dar el **Compuesto 23e** (6,4 g, 89 %).

25 Etapa D:

[0393]



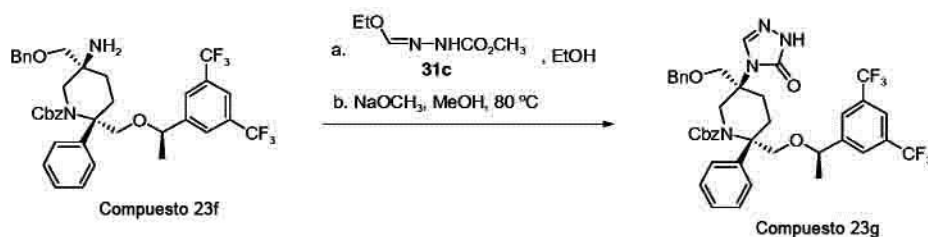
30

[0394] Se añadió BnBr (0,668 ml, 5,58 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla agitada vigorosamente del **Compuesto 23e** (3,1 g, 5,07 mmol) y Bu₄NHSO₄ (0,334 g, 1,014 mmol) en THF (20 ml) y una solución acuosa de NaOH (20 ml, 50 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de diluir con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (100 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 a 1/7) para dar el **Compuesto 23f** (2,8 g, 79 %).

35

Etapa E:

[0395]

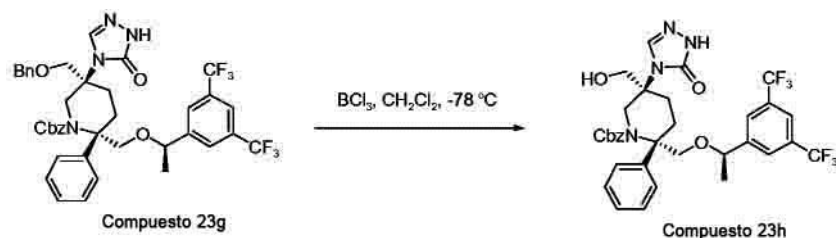


5

[0396] Una solución de **Compuesto 23f** (2,72 g, 3,88 mmol) y reactivo 31 c (es decir, éster de metilo del ácido N-etoximetilen-hidrazina carboxílico) (2,83 g, 19,4 mmol) en EtOH (15 ml) se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (15 ml) y a continuación se trató con NaOCH_3 (7,0 ml, 38,8 mmol, 30 % en MeOH). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 4 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y solución acuosa de NH_4Cl (75 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (100 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 2,5/1 a 1/1) para dar el **Compuesto 23g** (2,54 g, 85 %).

15 Etapa F:

[0397]



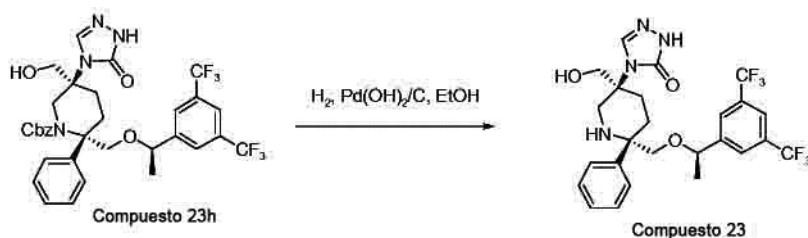
20

[0398] Se añadió BCl_3 (3,26 ml, 3,26 mmol, 1,0 M en hexano) gota a gota a una solución agitada de **Compuesto 23g** (0,502 g, 0,653 mmol) en CH_2Cl_2 (45 ml) a -78 °C. La reacción se inactivó en 1 hora por la adición de una solución acuosa de NaHCO_3 (50 ml) a -78 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 a 1/9) para dar el **Compuesto 23h** (0,39 g, 91 %).

Etapa G:

30

[0399]

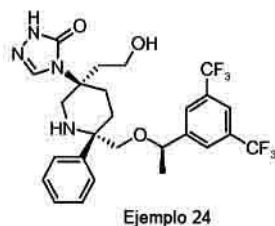


35 [0400] El **Compuesto 23h** (100 mg, 0,152 mmol) en EtOH (5,0 ml) se trató a temperatura ambiente con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción

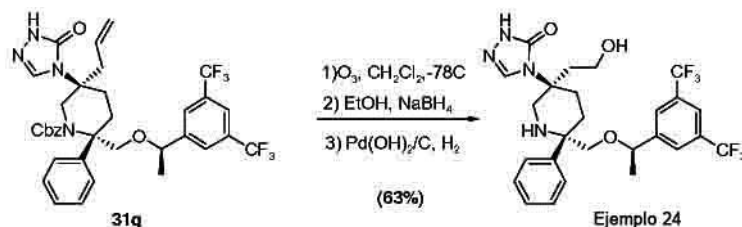
se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/7) para dar el **Compuesto 23** (68 mg, 82 %). MS de electropulverización $[M + 1]^+$ 545,1.

5 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 24

[0401]



10

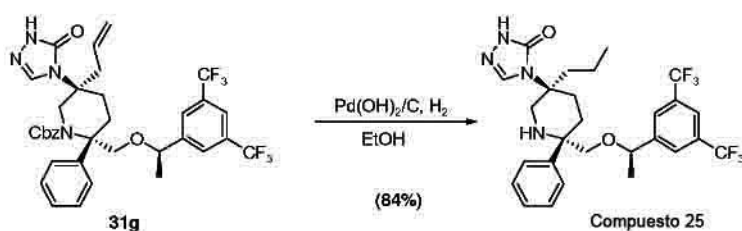
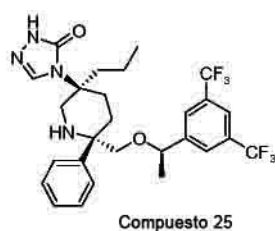


[0402] Una solución de **Compuesto 31g** (83,3 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano anhidro (4 ml) se enfrió a -78 °C. A continuación se hizo burbujear O₃ a través de la solución hasta que la solución se volvió azul. La solución se purgó con N₂ para eliminar el exceso de O₃, y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. A continuación, el residuo resultante se recogió en etanol (2 ml), y se trató con borohidruro de sodio (46 mg, 1,2 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (50 % de EtOAc/hexanos) mostró que el material de partida se había consumido por completo. A continuación la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en etanol puro (4 ml) y se trató con Pd(OH)₂/C (80 mg, 20 % en peso, 0,11 mmol, 0,88 equiv.) antes de la hidrogenación con un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (5 % de MeOH/CH₂Cl₂) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se concentró de nuevo hasta sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó usando TLC preparativa (MeOH/CH₂Cl₂ = 5 %) para dar el **Compuesto 24** puro (42 mg, rendimiento 63 %). MS $[M + 1]^+$ 559,1.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 25

30

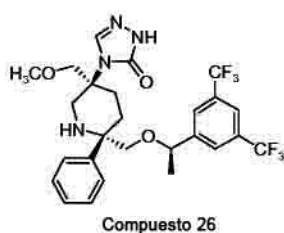
[0403]



[0404] A una solución de **Compuesto 31g** (83,3 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) en etanol puro (3 ml) se le añadió Pd(OH)₂/C (20 mg, 20 % en peso, 0,028 mmol, 0,88 equiv.) antes de la hidrogenación con un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (50 % de EtOAc/hexanos) mostró que el material de partida se había consumido por completo. A continuación la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó usando TLC preparativa (50 % de EtOAc/hexanos) para dar el **Compuesto 25** puro (15 mg, rendimiento 84 %). MS [M + 1]⁺ 557,1.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 26

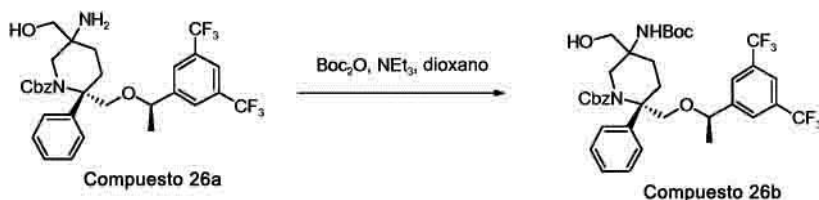
15 **[0405]**



Etapa A:

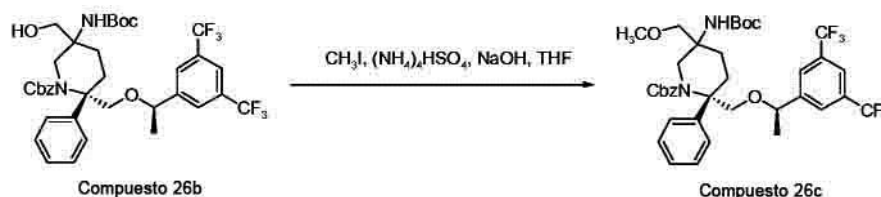
20

[0406]



25 **[0407]** Se añadió Et₃N (0,129 ml, 0,93 mmol) a una solución de **Compuesto 26a** (0,472 g, 0,77 mmol) y Boc₂O (0,168 g, 0,77 mmol) en dioxano (3,0 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 8 horas antes de diluir con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N (10 ml). La fase acuosa se extrajo

con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar el **Compuesto 26b** (0,465 g, 85 %).

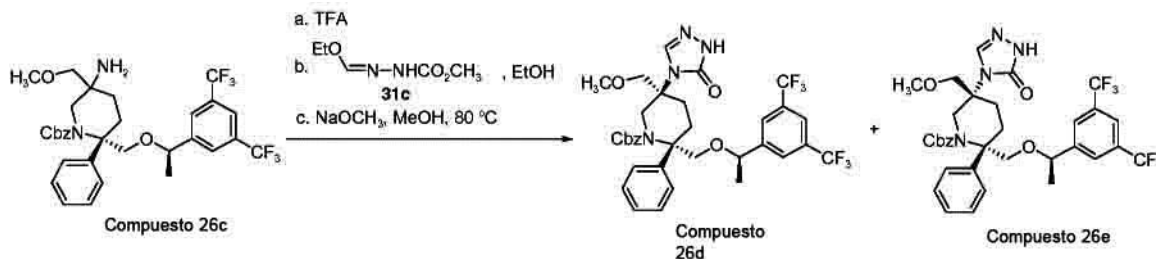
5 Etapa B:**[0408]**

10

[0409] Se añadió CH₃I (0,372 ml, 5,98 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla agitada vigorosamente de **Compuesto 26b** (0,425 g, 0,598 mmol) y Bu₄NHSO₄ (40,6 mg, 0,12 mmol) en THF (5,0 ml) y solución acuosa de NaOH (5,0 ml, 50 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de diluir con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 5/1) para dar el **Compuesto 26c** (0,345 g, 80 %).

Etapa C:

20

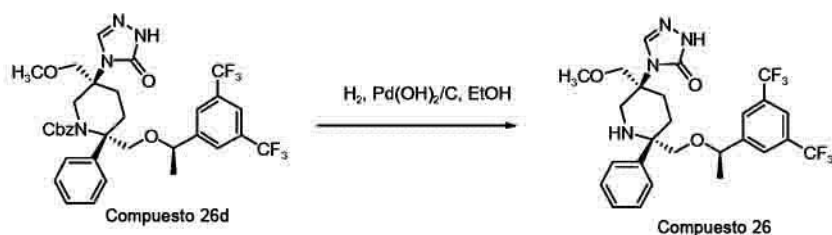
[0410]

25 **[0411]** Una solución de **Compuesto 26c** (0,345 g, 0,476 mmol) en TFA (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución de NaOH (4,0 N, 15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y la concentración, la amina en bruto (0,29 g, 0,464 mmol) se disolvió en EtOH (3,0 ml) y se trató con reactivo 31 c (0,46 g, 2,78 mmol). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (3,0 ml) y a continuación se trató con NaOCH₃ (0,672 ml, 3,712 mmol, 30 % en MeOH). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 4 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. El sistema se diluyó con la adición de EtOAc (50 ml) y solución acuosa de NH₄Cl (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/3) para dar una mezcla de **Compuestos 26d** y **26e** (0,275 g, 83 % para 3 etapas) que se separaron con HPLC quiral OD (hexano/isopropanol v/v = 95/5) para dar los **Compuestos 26d** y **26e** puros.

Etapa D:

40

[0412]



[0413] El **Compuesto 26d** (38 mg, 0,0548 mmol) en EtOH (3,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (7,6 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H₂ durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/4) para dar el **Compuesto 26** (25 mg, 82 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 559,1.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 27 (de referencia)

[0414]



15 Etapa A:

[0415]



[0416] El **Compuesto 26e** (41 mg, 0,0592 mmol) en EtOH (3,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (8,2 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó usando un balón de H₂ durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/4) para dar el **Compuesto 27** (26 mg, 79 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 559,1.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 28 (de referencia)

[0417]

30

Etapa A:

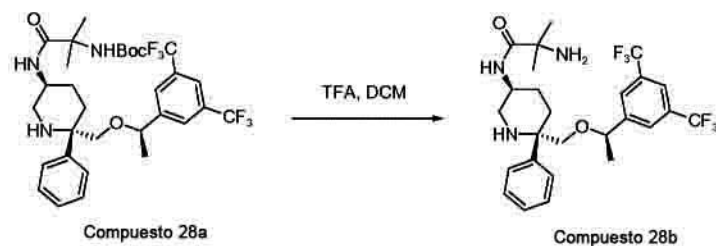
5 [0418]



[0419] En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvió el **Compuesto 44b** (0,2 g, 0,45 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (5,0 ml). Se añadieron HATU (0,342 g, 0,90 mmol, 2,0 equiv.), EDC (0,172 g, 0,90 mmol, 2,0 equiv.), y DIEA (0,118 ml, 0,68 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió Boc-α-metil alanina (0,109 g, 0,54 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (5 ml), se diluyó con EtOAc (10 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (9/1 de hexanos/EtOAc) para dar 0,12 g (43 %) del **Compuesto 28a**.

Etapa B:

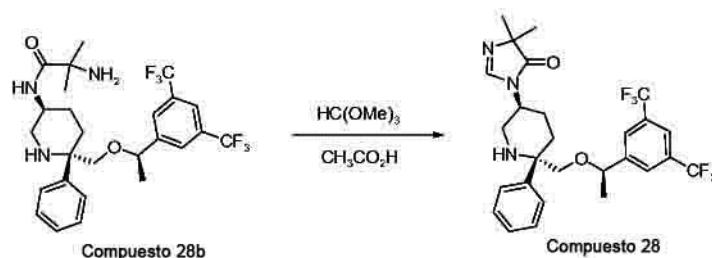
20 [0420]



[0421] El **Compuesto 28b** se preparó por un método similar al del **Compuesto 45c**, que se describe a continuación, en el que una solución de DCM de **Compuesto 28a** se hizo reaccionar con TFA para eliminar el grupo protector Boc.

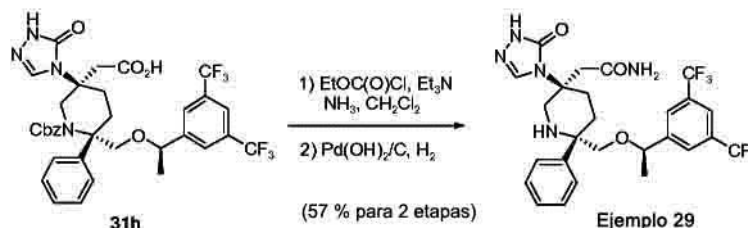
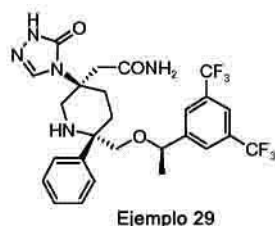
Etapa C:

30 [0422]



[0423] En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disolvió el **Compuesto 28b** (0,050 g, 0,094 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (1 ml), y a continuación se añadió ortoformiato de trimetilo (0,012 ml, 0,113 mmol, 1,2 equiv.) y 1 gota de ácido acético. La solución se calentó a 60 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante más de 48 horas. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (5 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar 0,010 g de **Compuesto 28**. HRMS calculado para C₂₇H₂₉F₆N₃O₂ (M + H) 542,2242, encontrado 542,2222.

10

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 29**[0424]**

15

[0425] Una solución de **Compuesto 31h** (39 mg, 0,055 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano anhidro (1 ml) se enfrió a -20 °C. A continuación se añadieron trietilamina (10 ml, 0,069 mmol, 1,25 equiv.) y cloroformiato de etilo (6,5 ml, 0,066 mmol, 1,2 equiv.). La solución de color verde pálido resultante se agitó a -15 °C durante 30 minutos. Se burbujeó amoníaco gaseoso a través de la solución durante 20 minutos. La TLC (EtOAc) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con HCl 1 N (1 ml), una solución acuosa saturada de carbonato sódico, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se disolvió en etanol puro (6 ml), al que se le añadió Pd(OH)₂/C (17 mg, 20 % en peso, 0,024 mmol, 0,43 equiv.) antes de conectar un balón de hidrógeno al matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (5 % de MeOH/EtOAc) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó usando TLC preparativa (5 % de MeOH/EtOAc) para dar el **Ejemplo 29** puro (18 mg, rendimiento 57 %). MS [M + 1]⁺ 572,1.

30

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 30

[0426]



5 Etapa 1:

[0427]

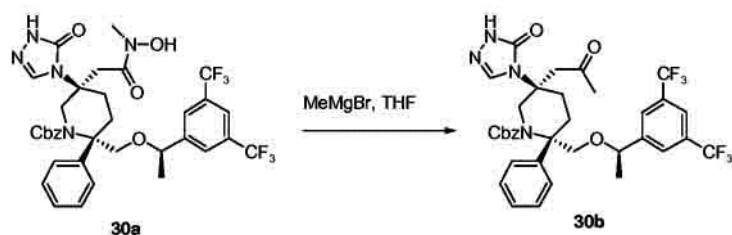


10

[0428] A una solución del **Compuesto 31h** (450 mg, 0,64 mmol, 1,0 equiv.) en DMF anhidro (3,5 ml), se le añadió, secuencialmente, HATU (290,5 mg, 0,764 mmol, 1,2 equiv.), sal de clorhidrato de *N,N*-dimetilamina (99 mg, 1,01 mmol, 1,6 equiv.) y diisopropil etilamina (0,50 l, 2,87 mmol, 4,5 equiv.). La solución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC (5 % de MeOH/EtOAc) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se vertió en diclorometano (200 ml), se lavó secuencialmente con una solución acuosa semi-saturada de ácido cítrico, NaHCO₃ saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó usando cromatografía Biotage (EtOAc/hexano = 3:1) para dar el **Compuesto 30a** como un sólido marrón (208 mg, rendimiento 43,6 %).

20 Etapa 2:

[0429]



25

[0430] Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,65 ml, 1,0 M en *t*-butil-éter, 1,65 mmol, 6,0 equiv.) gota a gota a una solución de **Compuesto 30a** (206 mg, 0,275 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (3 ml). La TLC (EtOAc) mostró que el material de partida había desaparecido totalmente después de que la mezcla de reacción se hubiese agitado a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, el **Compuesto 30b**. El **Compuesto 30b** se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3:

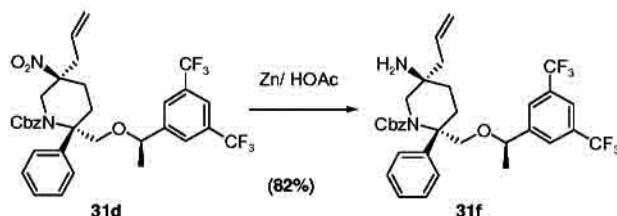
35

[0431]

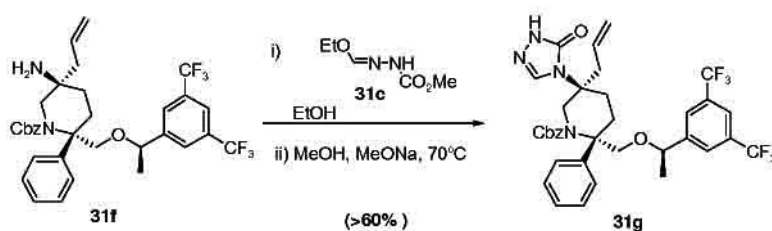
Etapa 3:

[0438]

5



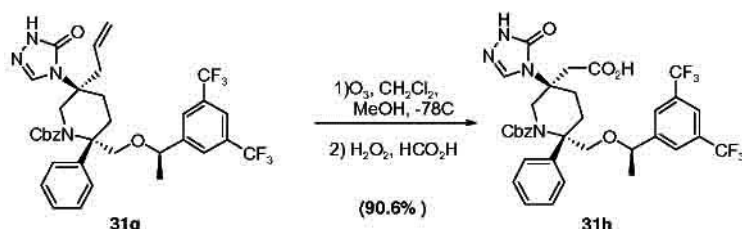
[0439] Un matraz de fondo redondo se cargó con el **Compuesto 31d** (3,84 g, 5,90 mmol, 1,0 equiv.) y ácido acético glacial (20 ml). A la solución amarillenta resultante a 0 °C se le añadió polvo de cinc (3,86 g, 59,0 mmol, 10 equiv.) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas hasta que la TLC (EtOAc 30 %/hexano) mostró que el material de partida, el **Compuesto 31d**, se había consumido totalmente. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se pasó a través de un lecho de Celite en un embudo. El lecho de Celite se lavó a fondo con acetato de etilo, y se combinó con el filtrado. El filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, que se purificó usando cromatografía Biotage (30 % de EtOAc/hexanos) para dar un producto de aceite incoloro puro, **Compuesto 31f** (3 g, rendimiento 81,9 %).



[0440] Una solución de **Compuesto 31f** (33,4 mg, 0,054 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (0,4 ml) se trató con el reactivo 31 c (67,5 mg, 0,46 mmol, 5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se diluyó con metanol anhidro (1 ml) y se trató con metóxido de sodio, y se calentó a 88 °C hasta que la TLC (EtOAc) mostró únicamente producto. Se concentró hasta sequedad, y a continuación se recogió en acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía Biotage (25-40 % de EtOAc/hexanos) para obtener el **Compuesto 31g** puro (22,4 mg, rendimiento > 60 %).

Etapa 4:

30 [0441]



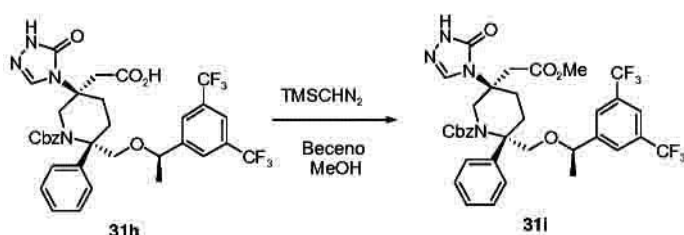
[0442] El **Compuesto 31g** (306 mg, 0,44 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml). La solución incolora resultante se enfrió a -78 °C, y a continuación se burbujeó O₃ a través de la solución hasta que se volvió de color púrpura. A continuación, la solución se purgó con N₂ para eliminar el exceso de O₃. A continuación la solución se concentró hasta sequedad. La espuma blanca resultante se disolvió en ácido fórmico (1,5 ml) y se trató

con peróxido de hidrógeno (1,5 ml, solución acuosa al 30 %) para formar una suspensión de color blanco, que se calentó a 80 °C durante toda la noche. El análisis de LCMS mostraba únicamente el pico de producto. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa semi-saturada de Na₂S₂O₃. Las dos capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo.

5 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el **Compuesto 31h** (284,2 mg, rendimiento 90,6 %). El **Compuesto 31h** se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 5:

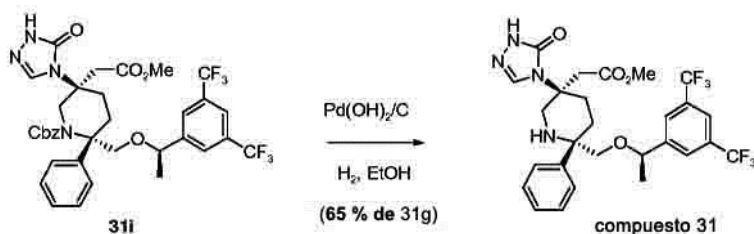
10 [0443]



[0444] A una solución del **Compuesto 31h** (104 mg, 0,147 mmol, 1,0 equiv.) en benceno (4 ml) y metanol (15 ml), se le añadió gota a gota una solución 2,0 M de trimetilsilil diazometano en hexanos (88 µl, 0,177 mmol, 1,2 equiv.). La TLC (10 % de MeOH/CH₂Cl₂) mostró que el material de partida había desaparecido completamente después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

20 Etapa 6:

[0445]



25

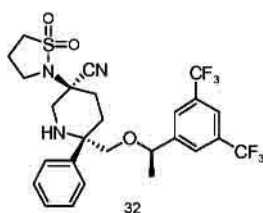
[0446] El producto en bruto de la Etapa 5, **Compuesto 31i**, se disolvió en etanol puro (4,5 ml). A esta solución se le añadió Pd(OH)₂/C (46,7 mg, 20 % en peso, 0,067 mmol, 0,45 equiv.), y a continuación la mezcla de reacción se hidrogenó con un balón de hidrógeno. La reacción de hidrogenación se detuvo cuando la TLC (10 % de MeOH/CH₂Cl₂) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción diluida se hizo pasar cuidadosamente a través de un embudo lleno de Celite, y el lecho de Celite se lavó a fondo con metanol. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (10 % de MeOH/CH₂Cl₂) para dar el **Compuesto 31** puro (56,2 mg, rendimiento del 65 % a partir del **Compuesto 31g**), MS [M + 1]⁺ 587,1.

30

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 32 (de referencia)

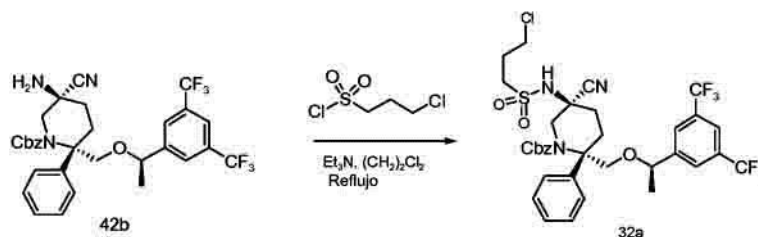
35

[0447]



Etapa 1:

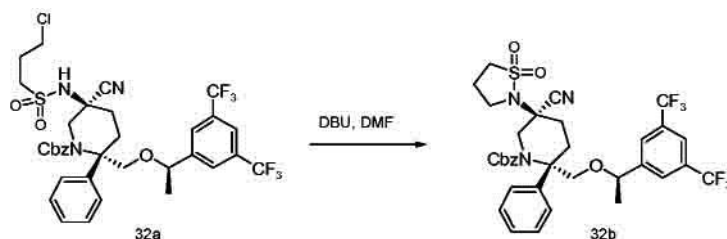
5 [0448]



[0449] En un matraz de 25 ml de fondo redondo, se recogió el **Compuesto 42b** (0,142 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en 3 ml de dicloroetano en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se trató con Et_3N (0,048 ml, 0,34 mmol, 1,5 equiv.) seguido de cloruro de propil-3-clorosulfonilo (0,037 ml, 0,3 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano) y MS, que indica que no se había formado el producto deseado. En consecuencia, la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de una hora de calentamiento la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con CH_2Cl_2 , y se inactivó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el **Compuesto 32a** en bruto (0,11 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

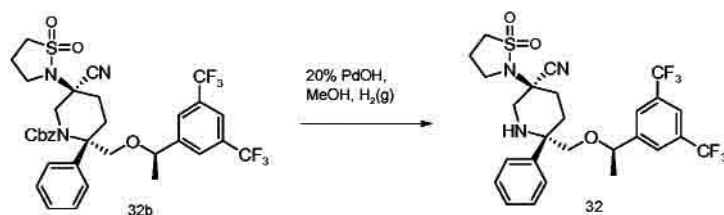
20 [0450]



[0451] En un matraz de fondo redondo de 15 ml secado a la llama se recogió el **Compuesto 32a** (0,11 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seca. A esta mezcla de reacción se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,044 g, 0,29 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (30:70 de EtOAc/hexano) y MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el **Compuesto 32b** en bruto (0,1 g). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía Biotage (30/70 de EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 32b** purificado (0,072 g). MS de electropulverización $[M + 1]$ 710,2.

Etapa 3:

35 [0452]



[0453] El **Compuesto 32b** (0,072 g, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH seco (1,5 ml) y se trató con Pd(OH)₂ al 20 % (60 % en peso) en atmósfera inerte. La reacción se hidrogenó a presión atmosférica y el progreso de la reacción se controló por TLC (40:60 de EtOAc/hexano). La reacción se completó en 45 min, y se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía preparativa (60/40 de EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 32** (0,04 g, 70 %).

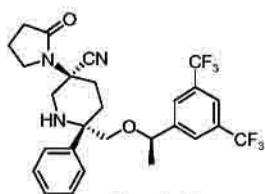
MS de electropulverización [M + 1]576,2.

HRMS (FAB) calculado para C₂₆H₂₈F₆N₃O₂ (M + 1) 576,1756, 576,1764 encontrado.

10

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 33 (de referencia)

[0454]



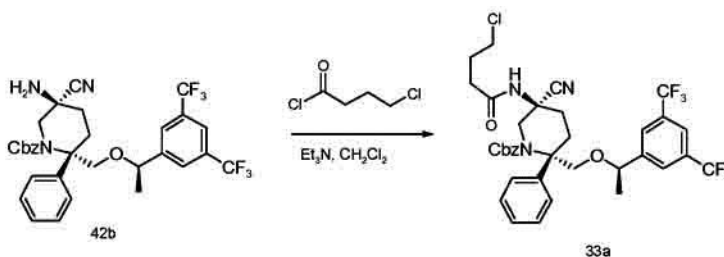
Ejemplo 33

15

Etapa 1:

[0455]

20



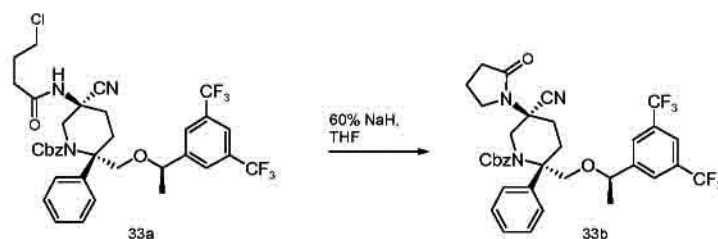
[0456] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se recogió el **Compuesto 42b** (0,322 g, 0,53 mmol, 1,0 equiv.) en 5 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A continuación se añadió Et₃N (0,111 ml, 0,79 mmol, 1,5 equiv.) seguido de cloruro de 4-clorobutirilo (0,072 ml, 0,64 mmol, 1,2 equiv.) a la mezcla de reacción, que se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano como eluyente) y MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se inactivó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el **Compuesto 33a** en bruto (0,32 g), que se utilizó en la siguiente

30

Etapa 2:

[0457]

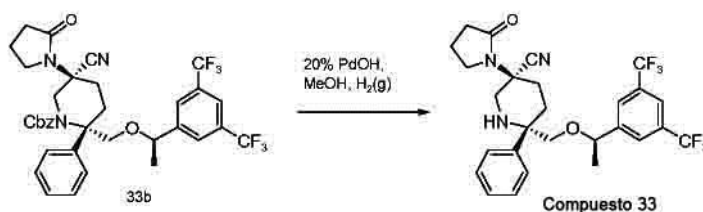
35



5 **[0458]** En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado a la llama se recogió el **Compuesto 33a** (0,32 g, 0,45 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco. A esta solución, se le añadió NaH al 60 % (0,025 g, 0,68 mmol, 1,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano) y MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el **Compuesto 33b** (0,4 g), en forma de aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 3:

[0459]



15

[0460] El **Compuesto 33b** (0,4 g, 0,59 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH seco (4,0 ml) y se trató con Pd(OH)₂ al 20 % (60 % en peso) en atmósfera inerte. La reacción se hidrogenó a presión atmosférica y el progreso de la reacción se controló por TLC (40:60 de EtOAc/hexano como eluyente). La reacción se completó en 45 min, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc y se concentró para dar un producto en bruto. La purificación del

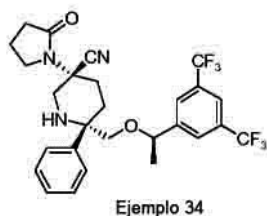
20 producto en bruto se realizó usando cromatografía Biotage (60/40 de EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 33** (0,18 g, 59 %).

HRMS (FAB) calculado para C₂₆H₂₈F₆N₃O₂ (M + 1) 540,2086, encontrado 540,2078.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 34 (de referencia)

25

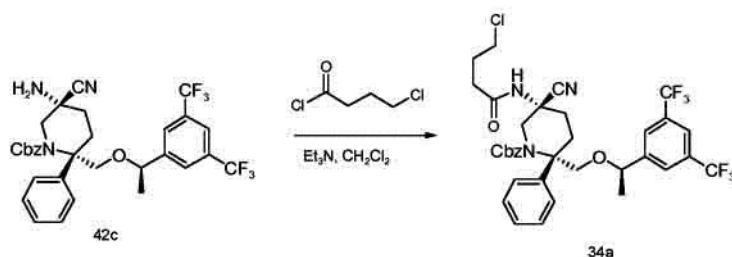
[0461]



Ejemplo 34

30 Etapa 1:

[0462]

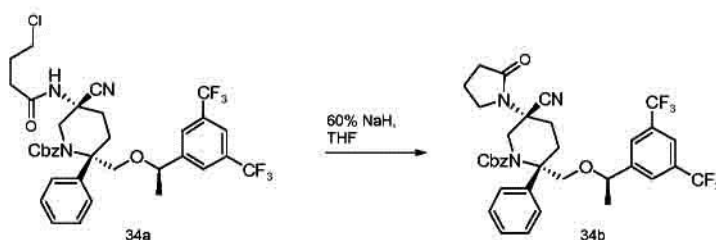


[0463] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se recogió el **Compuesto 42c** (0,23 g, 0,38 mmol, 1,0 equiv.) en 3 ml de CH_2Cl_2 , y la mezcla de reacción se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de hielo. A continuación se añadió 5 Et_3N (0,079 ml, 0,57 mmol, 1,5 equiv.) seguido de cloruro de 4-clorobutirilo (0,051 ml, 0,45 mmol, 1,2 equiv.) a la mezcla de reacción, que se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano como eluyente) y MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con NaHCO_3 saturado seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el **Compuesto 34a** en bruto (0,23 g), que se utilizó en la siguiente 10 etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

[0464]

15



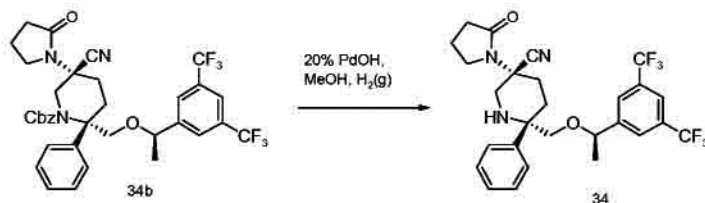
[0465] En un matraz de fondo redondo de 25 ml seco a la llama se recogió el **Compuesto 34a** (0,23 g, 0,38 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (1 ml). A esta mezcla de reacción se le añadió NaH al 60 % (0,022 g, 0,57 20 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC (60:40 de EtOAc/hexano como eluyente) y MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el **Compuesto 34b** (0,21 g) en forma de un aceite amarillo, que se usó 25 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS de electropulverización $[M + 1]$ 674,2.

Etapa 3:

[0466]

30



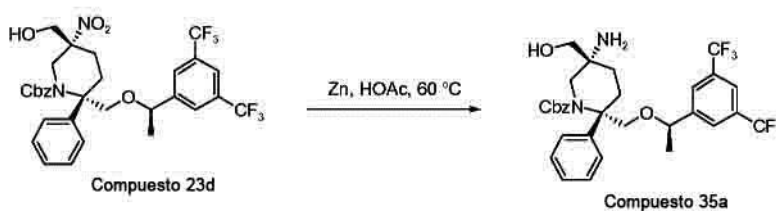
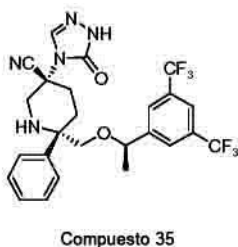
[0467] El **Compuesto 34b** (0,21 g, 0,31 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH seco (2,0 ml) y se trató con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % (40 % en peso) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica y el 35 progreso de la hidrogenación se controló mediante TLC (40:60 de EtOAc/hexano como eluyente). Después de 45 min, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, y se concentró para dar un producto en

bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (60/40 de EtOAc/hexano), para dar el **Compuesto 34** (0,10 g, 59 %).

HRMS (FAB) calculado para $C_{26}H_{28}F_6N_3O_2$ ($M + 1$) 540,2086, encontrado 540,2078.

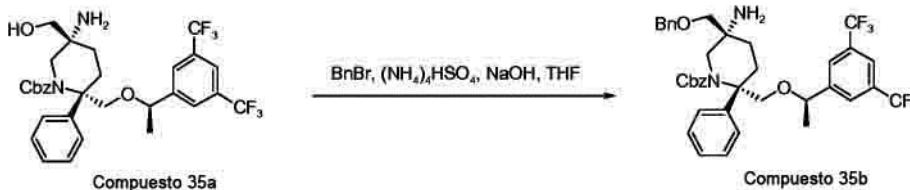
5 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 35 (de referencia)

[0468]



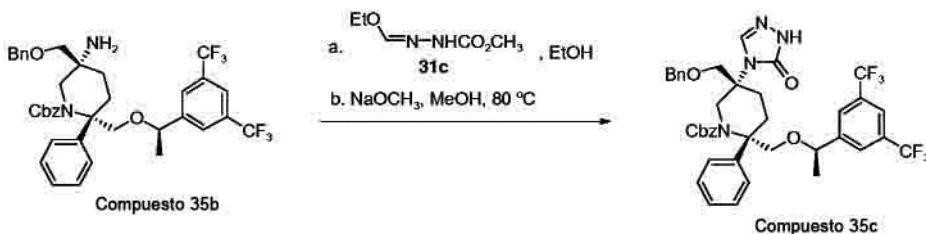
10

[0469] El **Compuesto 35** se preparó usando un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 23e** en el Ejemplo 23.



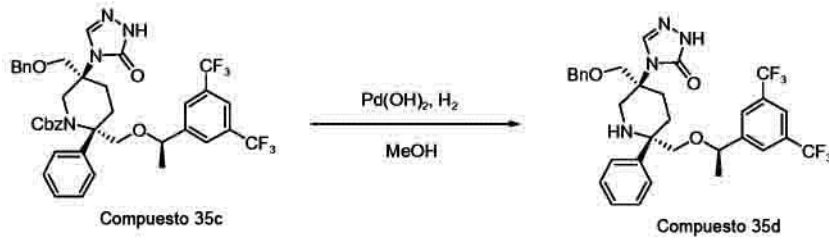
15

[0470] Del mismo modo, el **Compuesto 35b** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento usado para preparar el **Compuesto 23f** en el Ejemplo 23.



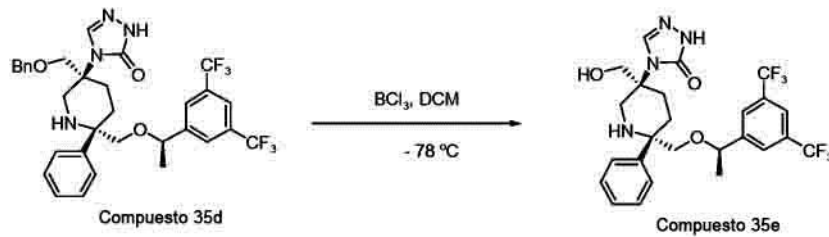
20

[0471] El **Compuesto 35c** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento usado para preparar el **Compuesto 23g** en el Ejemplo 23.



[0472] El **Compuesto 35d** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 23** en el Ejemplo 23.

5



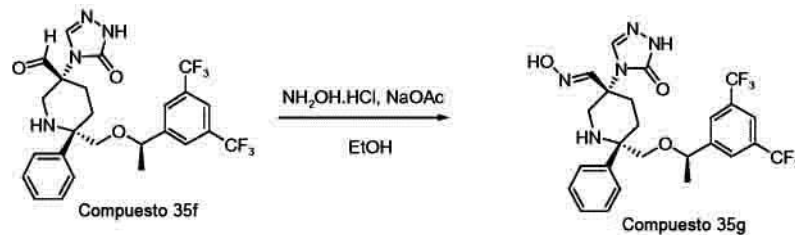
[0473] El **Compuesto 35e** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 23h** en el Ejemplo 23.

10



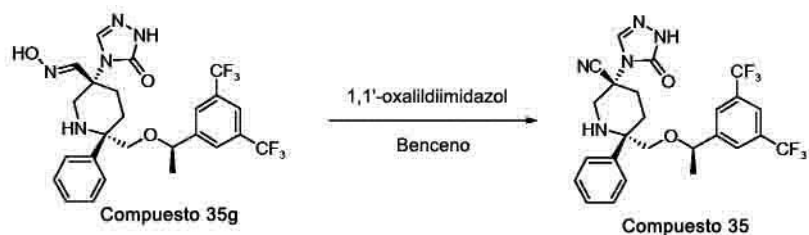
[0474] El **Compuesto 35f** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 42e** en el Ejemplo 42.

15



[0475] El **Compuesto 35g** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 42g** en el Ejemplo 42.

20

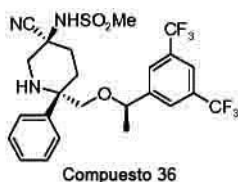


[0476] El **Compuesto 35** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 42** en el Ejemplo 42. HRMS calculado para $C_{25}H_{23}F_6N_5O_2$ (M + H) 540,1834, encontrado 540,1822.

5

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 36 (de referencia)

[0477]

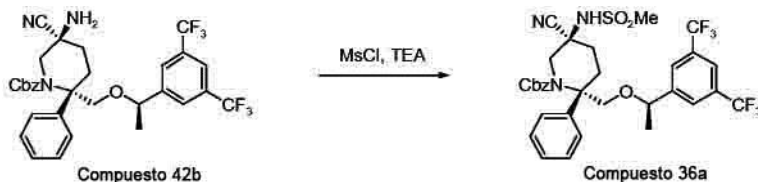


10

Etapa A:

[0478]

15

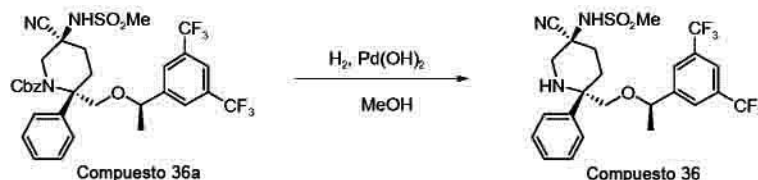


[0479] El **Compuesto 36a** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 47** en el Ejemplo 47.

20

Etapa B:

[0480]



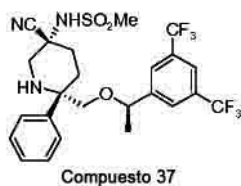
25

[0481] El **Compuesto 36** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 23** en el Ejemplo 23. HRMS calculado para $C_{24}H_{25}F_6N_3O_3S$ (M + H) 550,1599, encontrado 550,1603.

30

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 37 (de referencia)

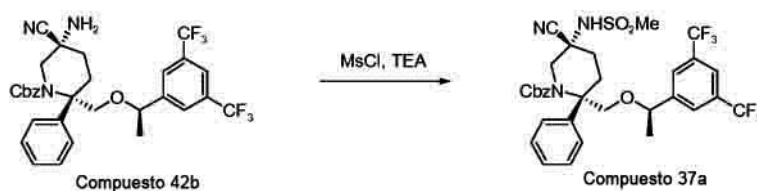
[0482]



Etapa A:

5

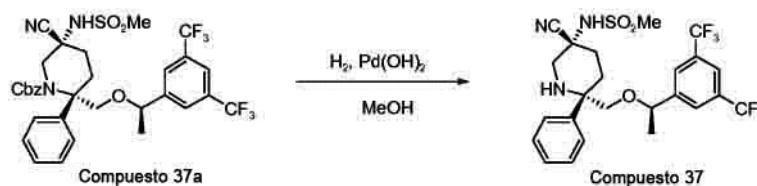
[0483]



10 [0484] El **Compuesto 37a** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 47** en el Ejemplo 47.

Etapa B:

15 [0485]

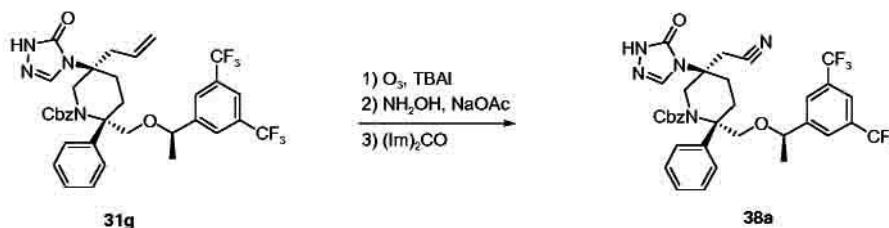


20 [0486] El **Compuesto 37** se preparó usando un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 23** en el Ejemplo 23. HRMS calculado para C₂₄H₂₅F₆N₃O₃S (M + H) 550,1599, encontrado 550,1603.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 38

[0487]

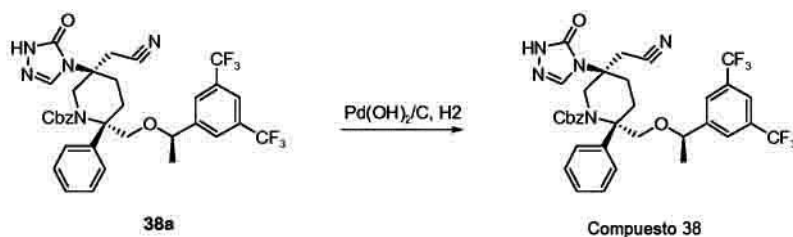
25



Etapa 1:

30 [0488] A una solución de **Compuesto 31g** (640 mg, 0,93 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ mantenida a -78 °C se burbujeó O₃ gaseoso hasta que la mezcla de reacción se volvió azul. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno hasta que se volvió incolora. A continuación, se añadió TBAI (412 mg, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, agua y salmuera, y se secó y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOH (22 ml) y se

añadieron NaOAc (262,7 mg, 3,2 mmol) y sal de clorhidrato de hidroxilamina (222 mg, 3,2 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre 20 ml de EtOAc y agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El intermedio en bruto se disolvió en tolueno (6,8 ml) seguido de la adición de 1,1'-oxalldiimidazol (165 mg, 1,8 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a 23 °C, la solución de tolueno se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con el 20-100 % de EtOAc/hexanos para dar el producto **Compuesto 38a**. MS $[M + 1]^+$ 688,1.

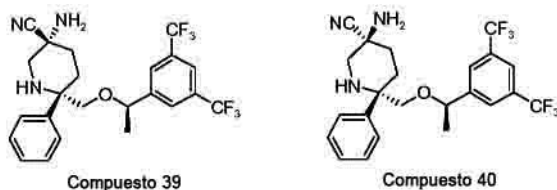


10 Etapa 2:

[0489] Usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 31**, Etapa 6, el **Compuesto 38a** se hidrogenó para dar el **Compuesto 38**. MS $[M + 1]^+$ 554,1.

15 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 39 y 40 (de referencia)**

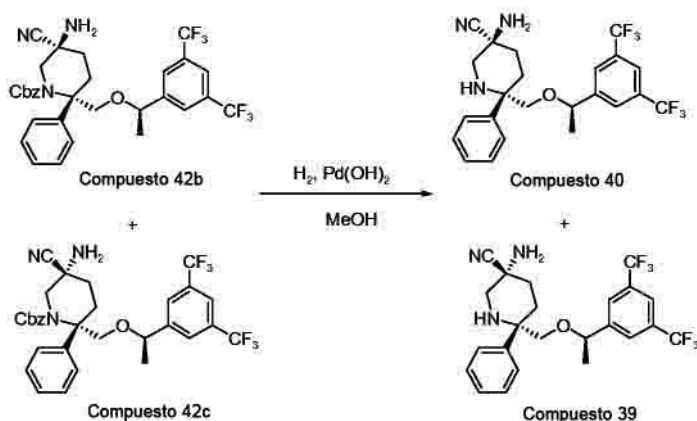
[0490]



20

Etapa A:

[0491]

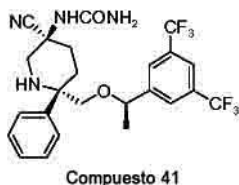


25

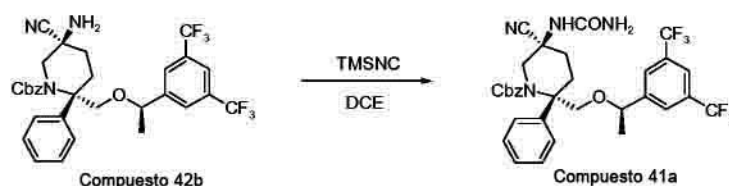
[0492] Los **Compuestos 39 y 40** se prepararon usando un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 38**. HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$ (M + H) 472,1824, encontrado 472,1820.

30 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 41 (de referencia)**

[0493]

5 Etapa A:

[0494]

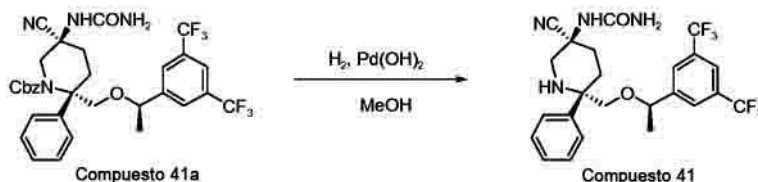


10

[0495] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió el **Compuesto 42b** (0,15 g, 0,248 mmol, 1,0 equiv.) en 6 ml de DCE. Se añadió isocianato de trimetilsililo (0,51 ml, 3,72 mmol, 15,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (1:1 de EtOAc:hexanos) para producir 0,060 g (37 %) de **Compuesto 41a**.

Etapa B:

20 [0496]

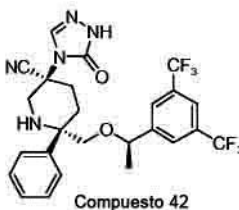


[0497] El **Compuesto 41** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 23** en el Ejemplo 23. HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ (M + H) 515,1882, encontrado 515,1874.

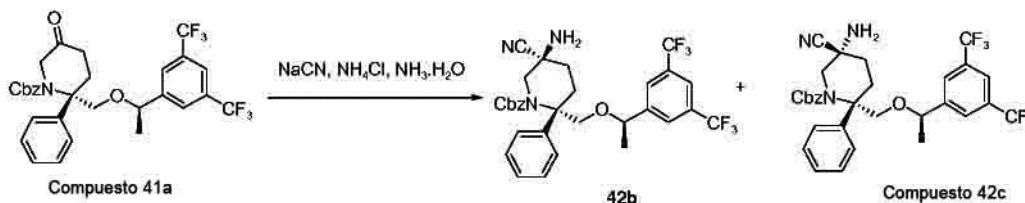
EJEMPLO DE PREPARACIÓN 42 (de referencia)

[0498]

30

Etapa A:

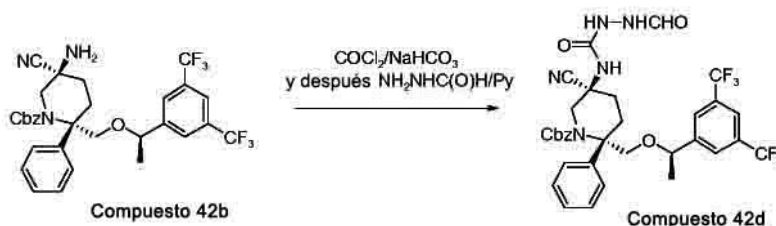
[0499]



- 5 [0500] Se añadió el **Compuesto 41a** (6,87 g, 11,86 mmol) en EtOH (7 ml) a una solución de NaCN (0,767 g), NH₄Cl (0,889 g) y NH₃·H₂O (3,84 ml) en EtOH (7,0 ml) y agua (7,0 ml) a temperatura ambiente en un tubo sellado. A continuación el tubo sellado se calentó a 60 °C durante 12 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la
- 10 filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 7/2 a 5/2) para dar el **Compuesto 42b** (2,6 g, 36 %) y el **Compuesto 42c** (1,8 g, 25 %).

Etapa B:

15 [0501]

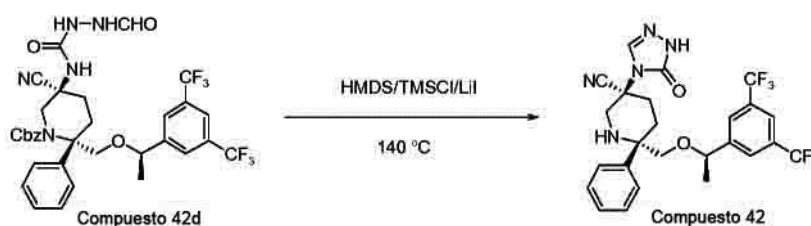


- [0502] Se añadió fosgeno (6,67 ml, 12,4 mmol, 20 % en tolueno) gota a gota a una mezcla vigorosamente
- 20 agitada del **Compuesto 42b** (1,5 g, 2,48 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) y una saturada solución de NaHCO₃ (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas antes de diluir con CH₂Cl₂ (50 ml) y la fase acuosa se separó de la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa fría de NH₄Cl, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se redujo a un volumen de aproximadamente 5 ml a presión reducida, a temperatura ambiente, para eliminar el exceso de fosgeno. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml) y se trató con NH₂NHC(O)H (0,446 g, 7,44
- 25 mmol) y piridina (1,2 ml, 14,88 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl (50 ml, 0,5 N). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage eluyendo con hexano/EtOAc (v/v = 1/2 a 1/7) para dar el **Compuesto 42d** (1,1 g, 64 %).

30

Etapa C:

[0503]



35

- [0504] Se añadió TMSCl (50 μl) a una mezcla en agitación del **Compuesto 42d** (15 mg, 0,0217 mmol) y LiI (2,9 mg, 0,0217 mmol) en HMDS (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a

140 °C (temperatura del baño) durante 30 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con HCl (5 ml, 1,0 N). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 6/4) para dar el **Compuesto 42** (4 mg, 34 %).

PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO PARA EL EJEMPLO 42 (de referencia)

[0505] Como alternativa, el **Compuesto 42** también se puede preparar a partir del **Compuesto 23g** de la forma siguiente

Etapa A:

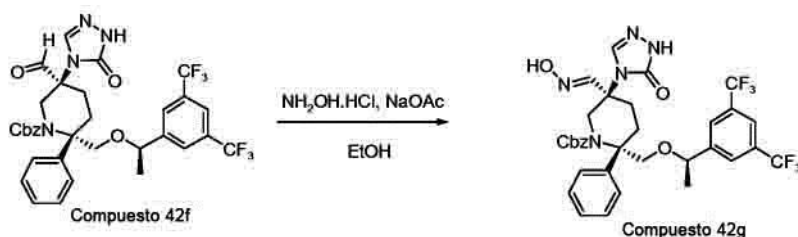
[0506]
15



[0507] En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disolvió el **Compuesto 23g** (0,02 g, 0,037 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió peryodiano de Dess-Martin (0,02 g, 0,048 mmol, 1,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos. El progreso de la reacción se controló por TLC (9/1 de EtOAc/MeOH como eluyente), y la reacción se inactivó después de 1,5 horas, vertiendo la mezcla de reacción en un embudo de decantación que contenía una solución saturada de Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (1:1) (5 ml). La mezcla en el embudo de decantación se agitó vigorosamente, y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 5) y se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el **Compuesto 42e** en bruto (0,02 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B:

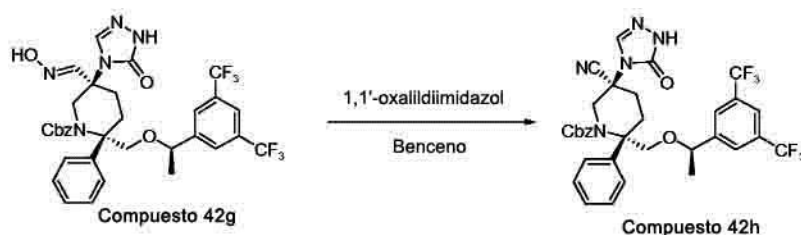
[0508]
30



[0509] En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvieron el **Compuesto 42f** (0,09 g, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) y acetato sódico (0,032 g, 0,39 mmol, 3,0 equiv.) en EtOH (6 ml), a los se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,056 g, 0,080 mmol, 6,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se inactivó con NaHCO₃ saturado (5 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre MgSO₄ para dar el **Compuesto 42g** en bruto (0,95 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Etapa C:

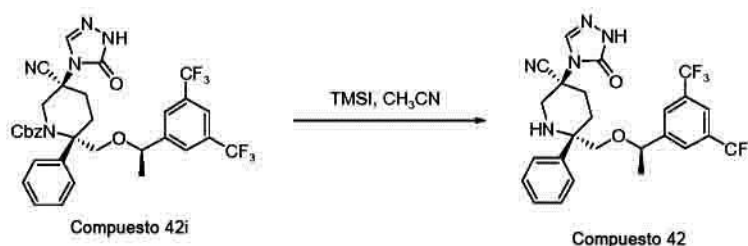
[0510]



[0511] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió el **Compuesto 42g** (1,1 g, 0,59 mmol, 1,0 equiv.) en benceno (25 ml). Se añadió 1,1'-oxalldiimidazol (0,302 g, 1,89 mmol, 1,5 equiv.) a la solución, y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (1/1 de EtOAc/hexanos) para dar el **Compuesto 42h** (0,7 g, 66 % en tres etapas).

10 Etapa D:

[0512]



15

[0513] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se recogió el **Compuesto 42i** (0,5 g, 0,742 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (9 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota TMSI (0,742 ml, 5,19 mmol, 7,0 equiv.) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por MS, que indicaba que todavía había presente un poco de material de partida. La mezcla de reacción se inactivó usando una solución saturada de Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (1:1) (10 ml) y se diluyó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (60/40 de EtOAc/hexanos) para dar el **Compuesto 42** (0,4 g). HRMS calculada para C₂₅H₂₃F₆N₅O₂ (M + H) 540,1834, encontrado 540,1813.

25 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 43 (de referencia)**

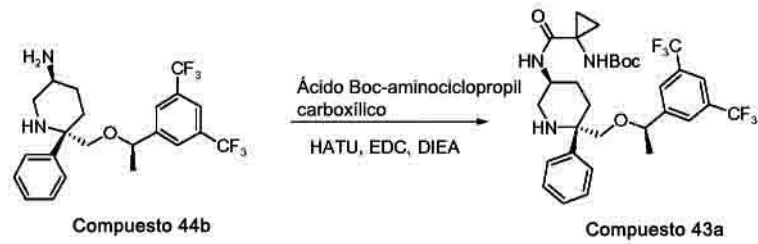
[0514]



30

Etapa A:

[0515]



[0516] El **Compuesto 43a** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 28a**.

5

Etapa B:

[0517]

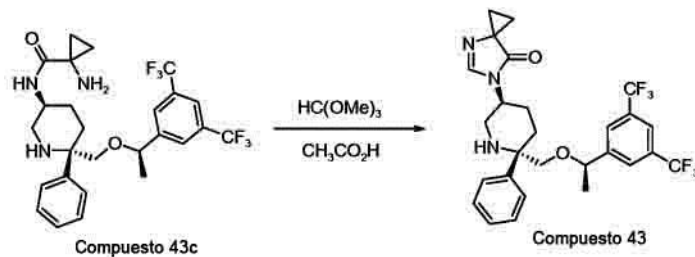


10

[0518] El **Compuesto 43b** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 45c**.

15 Etapa C:

[0519]



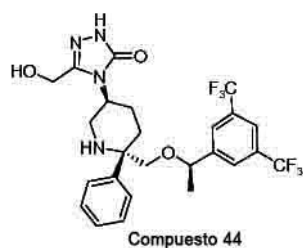
20

[0520] El **Compuesto 43** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 28** (etapa c).

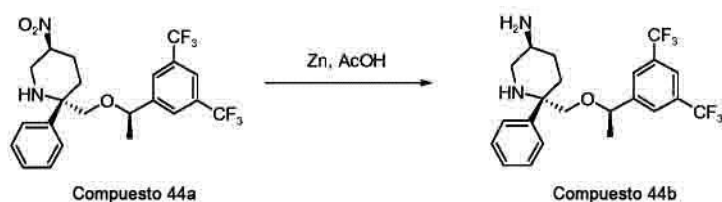
EJEMPLO DE PREPARACIÓN 44 (de referencia)

25

[0521]

Etapa A:

5 [0522]

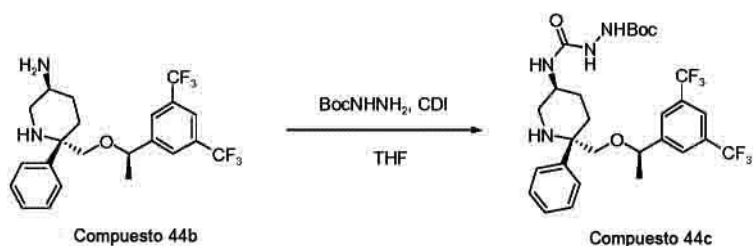


[0523] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió el **Compuesto 44a** (1,1 g, 2,31 mmol, 1,0 equiv.) en ácido acético (20 ml), y la mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió polvo de Zn (1,51 g, 23,1 mmol, 10,0 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, se diluyó con EtOAc (30 ml), y se neutralizó con NaHCO₃ saturado (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó usando una columna de filtro para dar 1,0 g (99 %) de **Compuesto 44b**.

15

Etapa B:

[0524]

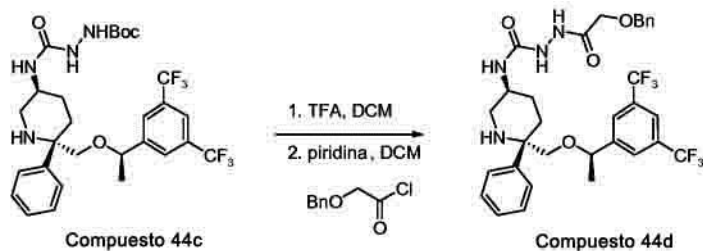


20

[0525] El **Compuesto 44c** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 45b**.

25 Etapa C:

[0526]

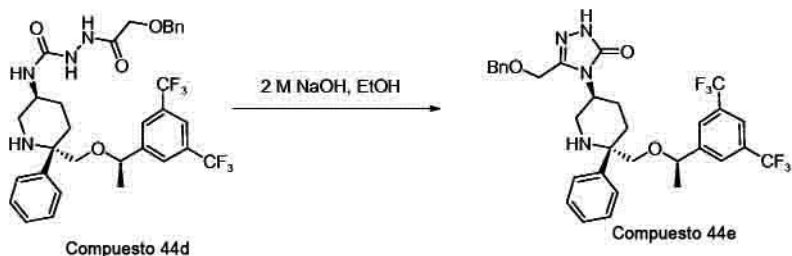


[0527] El **Compuesto 44d** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 45c**.

5

Etapa D:

[0528]

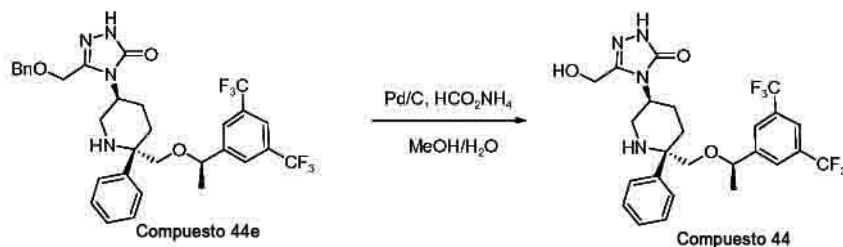


10

[0529] El **Compuesto 44e** se preparó mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **45d Compuesto**.

15 Etapa E:

[0530]



20

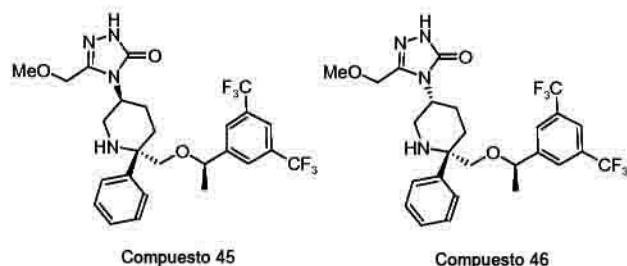
[0531] En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se recogió el **Compuesto 44e** (0,34 g, 0,54 mmol, 1,0 equiv.) en 5,5 ml de MeOH/H₂O (10:1). El matraz de fondo redondo se desgasificó, y se añadió Pd/C (10 % en peso, 0,18 g) seguido por HCO₂NH₄ (0,174 g, 2,68 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla heterogénea resultante se calentó a reflujo durante toda la noche, se enfrió, se filtró a través de Celite, se concentró, se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía Biotage (9:1 de EtOAc:MeOH) para producir 0,11 g (38 %) de **Compuesto 44**. HRMS calculado para C₂₅H₂₆F₆N₄O₃ (M + H) 545,1987, encontrado 545,1988.

25

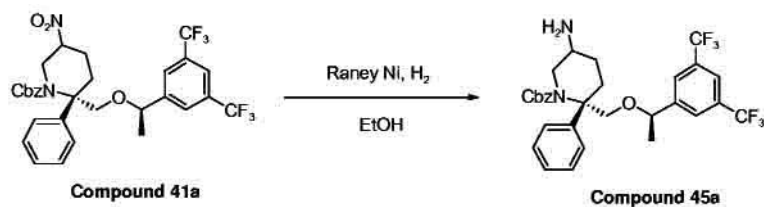
EJEMPLO DE PREPARACIÓN 45 y 46 (de referencia)

30

[0532]

Etapa A:

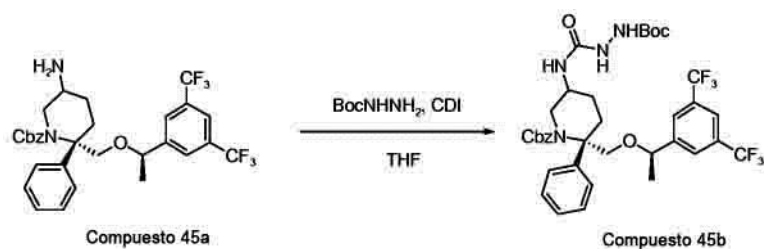
5 [0533]



[0534] El **Compuesto 41a** (2,8 g, 4,59 mmol, 1,0 equiv.) se recogió en etanol (15 ml). Se añadió níquel
10 Raney a la solución, y la mezcla de reacción se hidrogenó en un agitador Parr a 60 psi. El progreso de la hidrogenación se controló mediante TLC (4/1 de EtOAc/hexanos). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol (30 ml) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía Biotage (4/1 de EtOAc/hexanos), para dar el **Compuesto 45a** (1,75 g, 65 %).

15 Etapa B:

[0535]

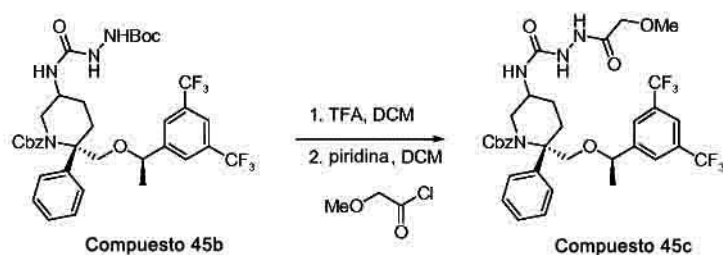


20

[0536] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió el **Compuesto 45a** (1,0 g, 1,72 mmol, 1,0 equiv.)
en THF seco (20 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución enfriada anterior se le añadió una solución de carbazato de *tert*-butilo (0,228 g, 1,72 mmol, 1,0 equiv.) y carbonildiimidazol (0,335 g, 2,06 mmol, 1,2 equiv.), que se había agitado previamente en THF seco (10 ml), mediante una cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar a
25 temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía Biotage (1/1 de EtOAc/hexanos) para dar el **Compuesto 45b** (0,85 g, 67 %).

Etapa C:

30 [0537]

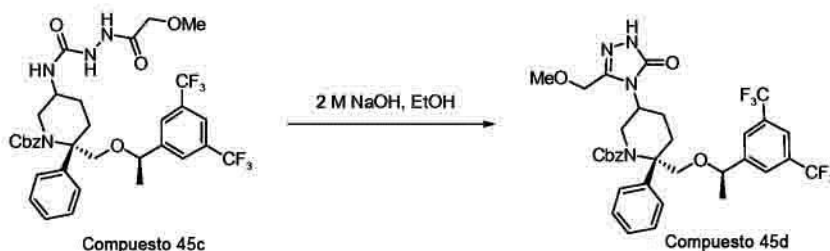


[0538] En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió el **Compuesto 45b** (0,39 g, 0,53 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (1,02 ml, 13,2 mmol, 25,0 equiv.) a la solución, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por MS (es decir, la desaparición del material de partida). La mezcla de reacción se concentró después de 7 h, y se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. El intermedio en bruto se disolvió en THF (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa al 20 % de NaOH (5,0 ml), seguido de cloruro de metoxiacetilo (0,096 ml, 1,06 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, y a continuación se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con Et₂O (2 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir el **Compuesto 45c** en bruto (0,35 g, 95 %), que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa D:

15

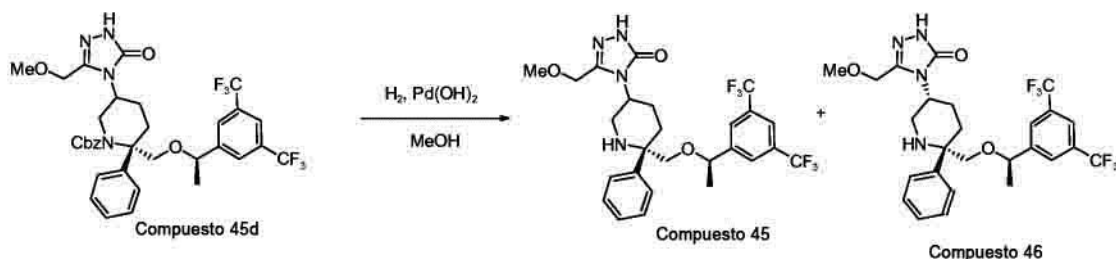
[0539]



[0540] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió el **Compuesto 45c** (0,35 g, 0,49 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (3,0 ml). Se añadieron 3,0 ml de una solución de NaOH 6 M y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar 0,145 g (42 %) de **Compuesto 45d**.

Etapa E:

[0541]



30

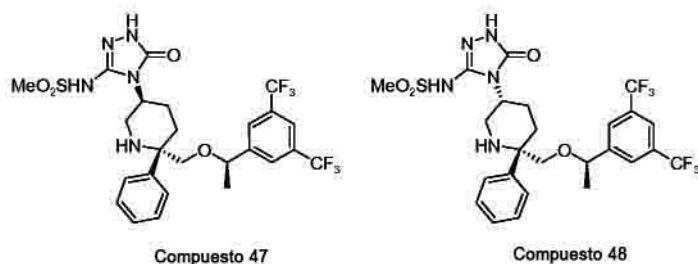
[0542] En un matraz de fondo redondo de 10 ml se disolvió el **Compuesto 45d** (0,125 g, 0,18 mmol, 1,0 equiv.) en 3 ml de MeOH. Se añadió Pd(OH)₂ (0,010 g, 0,072 mmol, 40 % en peso), y la mezcla heterogénea se hidrogenó a temperatura ambiente. El progreso de la hidrogenación se controló por MS. La mezcla de reacción se

filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por TLC preparativa (EtOAc) proporcionando una mezcla de **Compuestos 45 y 46** (0,008 g, 8 %). HRMS calculada para $C_{26}H_{28}F_6N_4O_3$ (M + H) 559,2144, encontrado 559,2146.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 47 y 48 (de referencia)

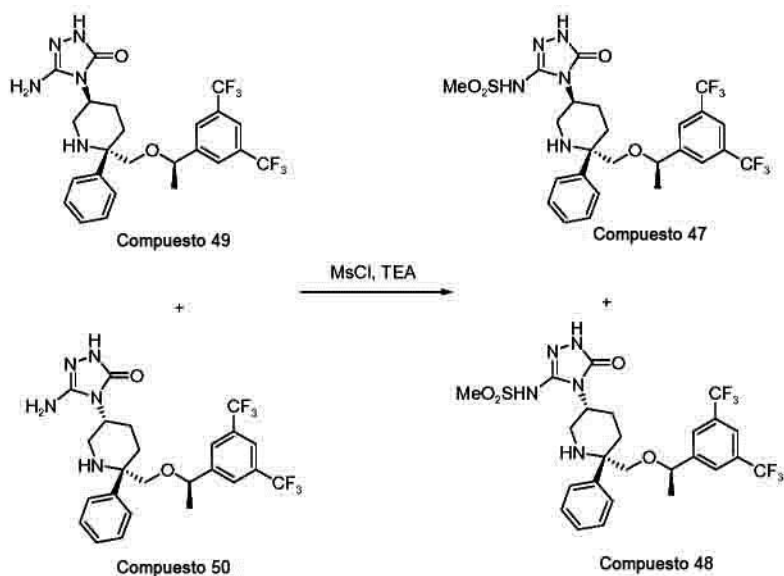
5

[0543]



10 Etapa A:

[0544]



15

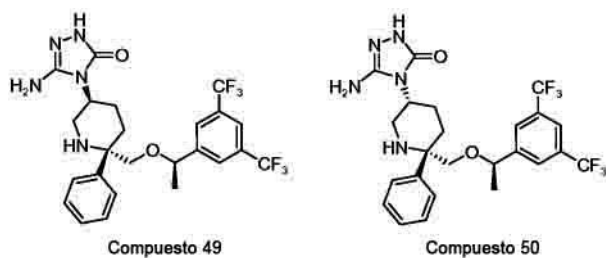
[0545] En un matraz de fondo redondo de 10 ml se disolvió una mezcla de **Compuestos 49 y 50** (0,025 g, 0,047 mmol, 1,0 equiv.) en 2 ml de DCM y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (0,0073 ml, 0,052 mmol, 1,1 equiv.), seguida de $MeSO_2Cl$ (0,004 ml, 0,052 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (4:1 de EtOAc/hexanos) para dar 0,028 g (100 %) de una mezcla de **Compuestos 47 y 48**. HRMS calculado para $C_{25}H_{27}F_6N_5O_4S$ (M + H) 608,1766, encontrado 608,1785.

20

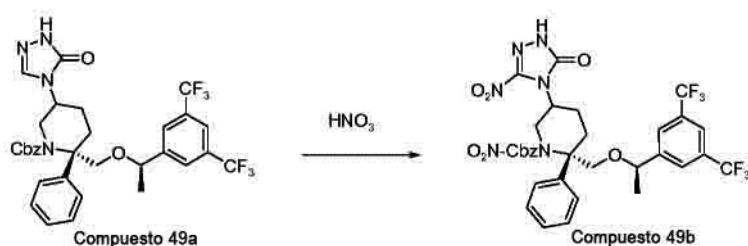
EJEMPLO DE PREPARACIÓN 49 y 50 (de referencia)

25

[0546]

Etapa A:

5 [0547]



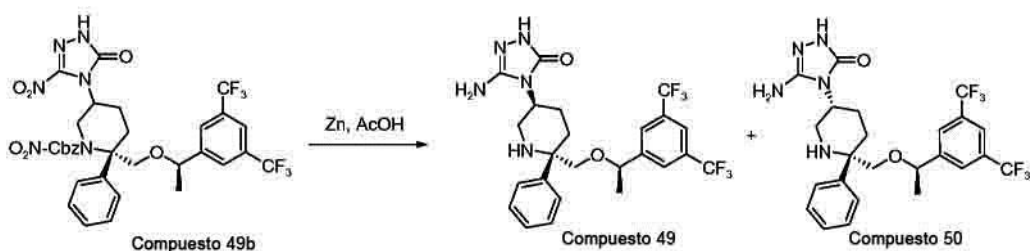
[0548] Se añadió el **Compuesto 49a** (0,50 g, 0,77 mmol, 1,0 equiv.) a un matraz de fondo redondo de 50 ml.

10 A continuación se añadió HNO₃ fumante (3 ml) al matraz, y la mezcla de reacción resultante se dejó reposar durante 1 h. Después de que la reacción se hubo completado, se añadió hielo (10 g). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se neutralizó con NaOH saturado (3 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía Biotage (7:3 de EtOAc:hexanos) para dar 0,45 g (79 %) de **Compuesto 49b**.

15

Etapa B:

[0549]

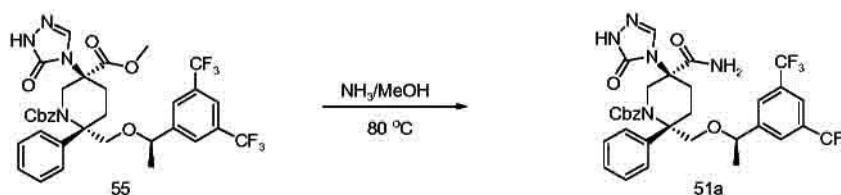


20

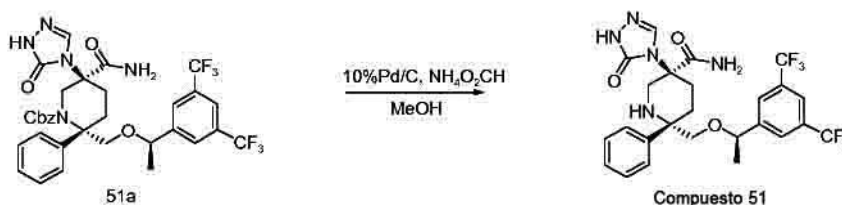
[0550] Los **Compuestos 49** y **50** se prepararon mediante un procedimiento similar al procedimiento para la preparación del **Compuesto 44b**. HRMS calculada para C₂₄H₂₅F₆N₅O₂ (M + H) 530,1991, encontrado 530,1977.

25 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 51**

[0551]



[0552] El **Compuesto 55** (0,078 g, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en amoníaco 7 M en MeOH (3,0 ml) y se añadió a una pequeña bomba Parr, que se calentó a 80 °C durante 2 días. El progreso de la reacción se controló por TLC (9/1 de CH₂Cl₂/MeOH). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar un producto en bruto en forma de sólido blanco. El producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (2:1 a 4:1 de EtOAc/hexano) para dar el **Compuesto 51a** como un sólido blanco (0,48 g). MS de electropulverización [M + 1] 692,2.



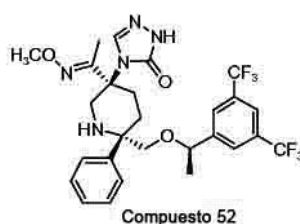
10

[0553] El **Compuesto 51a** (0,045 g, 0,065 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH seco (2,0 ml) y se trató con Pd/C al 10 % (40 % en peso), seguido de formiato de amonio (0,02 g, 0,03 mmol, 5,0 equiv.) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y el progreso de la reacción se controló por TLC (100 % de EtOAc). La reacción se completó en 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, seguido de salmuera y H₂O para dar el producto deseado, el **Compuesto 51** en forma de sólido blanco, que se convirtió en su sal de HCl (0,034 g, 94 %). HRMS (FAB) calculado para C₂₆H₂₈F₆N₃O₂ (M + 1) 558,19242, encontrado 558,19398.

20

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 52

[0554]

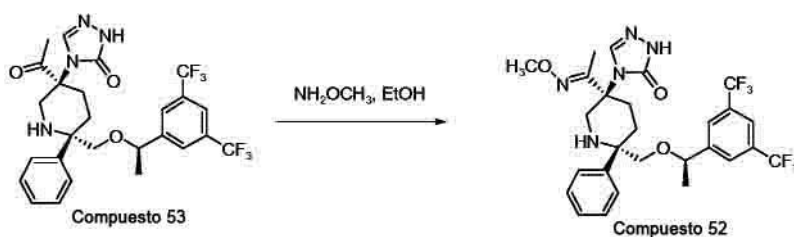


25

Etapa A:

[0555]

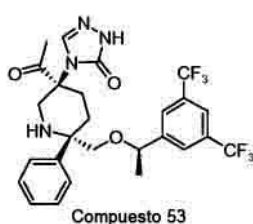
30



[0556] El **Compuesto 53** (18,1 mg, 0,0325 mmol) en EtOH (2,5 ml) se trató con MeONH₂-HCl (24,4 mg, 0,292 mmol) y NaOAc (12,0 mg, 0,146 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h, a continuación se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 1/1 a 1/9) para dar el **Compuesto 52** (16 mg, 84 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 586,1.

10 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 53

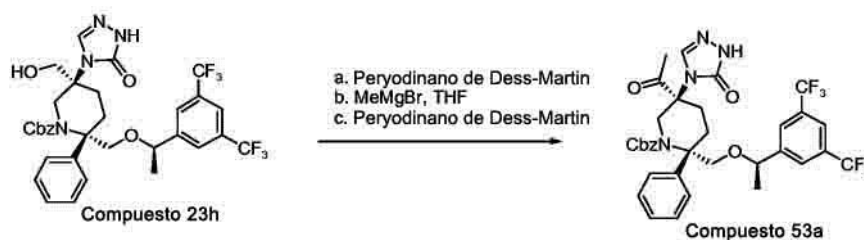
[0557]



15

Etapa A:

[0558]



20

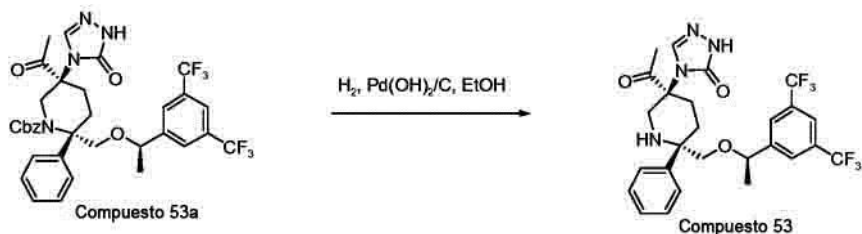
[0559] Se añadió peryodiano de Dess-Martin (0,234 g, 0,553 mmol) a una mezcla de **Compuesto 23h** (0,25 g, 0,369 mmol) y NaHCO₃ (0,232 g, 2,76 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de diluir con EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ (3 x 15 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH (15 ml, 1,0 N), agua (10 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el alcohol secundario en bruto (0,26 g) se recogió en CH₂Cl₂ (5,0 ml) y se trató con peryodiano de Dess-Martin (0,468 g, 1,11 mmol) y NaHCO₃ (0,466 g, 5,55 mmol) a temperatura ambiente.

35 La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de diluir con EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ (3 x 15 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH (15 ml, 1,0 N), agua (10 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar el **Compuesto 53a** (0,11 g, 43 % para 3

40 etapas).

Etapa B:

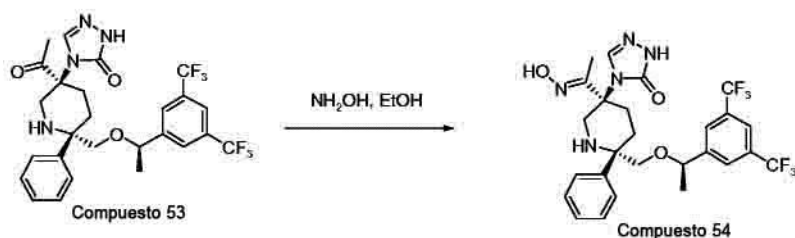
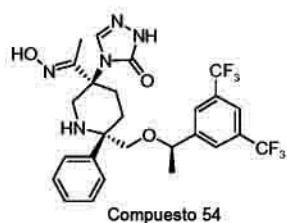
[0560]



[0561] El **Compuesto 53a** (107 mg, 0,155 mmol) en EtOH (5,0 ml) se trató a temperatura ambiente con 5 Pd(OH)₂/C (21,5 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó con un balón de H₂ durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 1/3 a 1/9) para dar el **Compuesto 53** (66 mg, 76 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 557,3.

10 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 54

[0562]

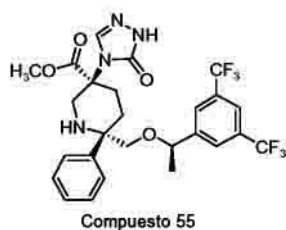


15

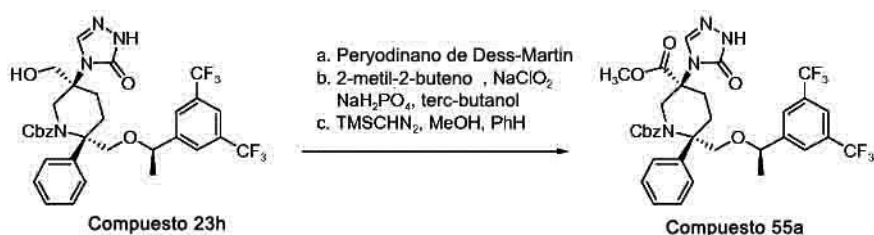
[0563] El **Compuesto 53** (14,3 mg, 0,0257 mmol) en EtOH (2,5 ml) se trató con HONH₂·HCl (10,7 mg, 0,154 mmol) y NaOAc (6,3 mg, 0,077 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h, a continuación se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 1/2) para dar el **Compuesto 54** (11 mg, 75 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 572,1.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 55

25 **[0564]**

Etapa A:

5 [0565]

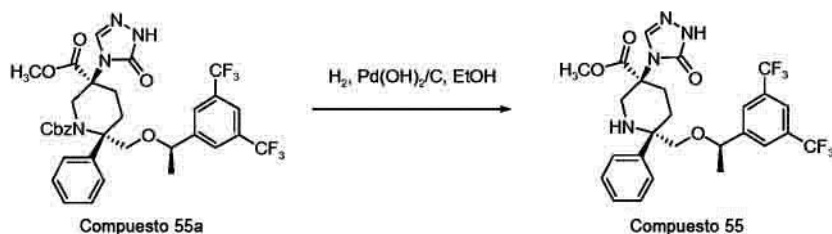


[0566] Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,12 g, 0,284 mmol) a una mezcla de **Compuesto 23h** (96,3 mg, 0,142 mmol) y NaHCO₃ (0,12 g, 1,42 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de diluir con la adición de EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ (3 x 15 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH (15 ml, 1,0 N), agua (10 ml), salmuera (15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el aldehído en bruto (96,3 mg) se recogió en *tert*-butanol (2,0 ml) y agua (0,5 ml) y se trató sucesivamente con NaH₂PO₄·H₂O (39,2 mg, 0,284 mmol), NaClO₂ (44,9 mg, 0,497 mmol) y 2-metil-2-buteno (0,105 ml, 0,994 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y a continuación se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el ácido en bruto (95 mg) se disolvió en benceno (2,8 ml) y MeOH (0,7 ml). La solución resultante se trató con TMSCHN₂ (82,2 l, 0,164 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando cromatografía Biotage (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar el **Compuesto 55a** (70 mg, 35 % para 3 etapas).

Etapa B:

25

[0567]

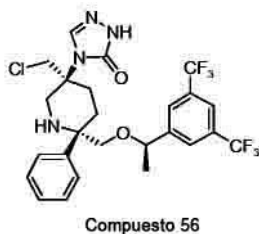


[0568] El **Compuesto 55a** (38 mg, 0,0537 mmol) en EtOH (3,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (7,6 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó con un balón de H₂ durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar el **Compuesto 55** (24 mg, 78 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 573,1.

35

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 56

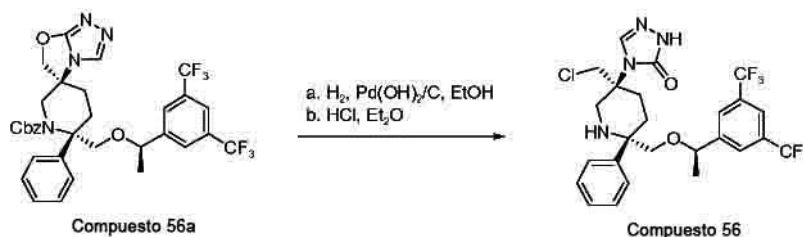
[0569]



5

Etapa A:

[0570]



10

[0571] El **Compuesto 56a** (15 mg, 0,0227 mmol) en EtOH (2,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (3,6 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó con un balón de H₂ durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se recogió en Et₂O (0,5 ml) y se trató con HCl en éter (0,23 ml, 0,23 mmol, 1,0 M en éter). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaOH acuoso (5 ml, 0,5 N). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar el **Compuesto 56** (8,5 mg, 67 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 563,1.

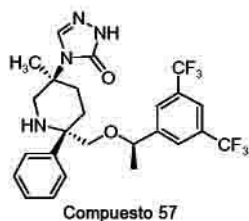
15

20

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 57

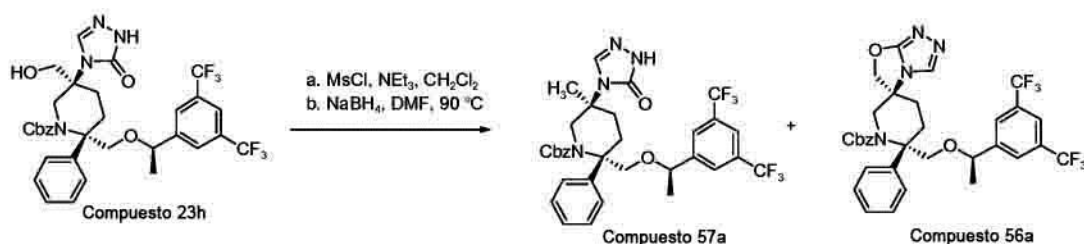
[0572]

25



Etapa A:

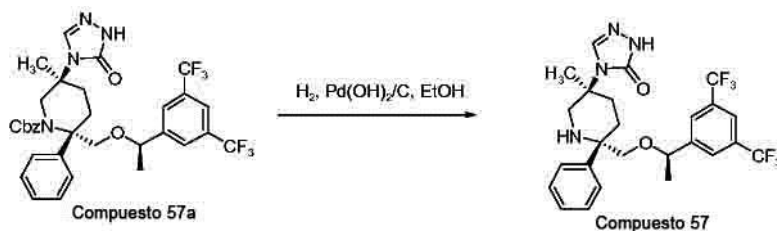
30 [0573]



[0574] Se añadió MsCl (11,7 μ l, 0,151 mmol) a una solución de **Compuesto 23h** (42,8 mg, 0,063 mmol) y Et₃N (26,4 l, 0,189 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5,0 ml) después de 30 minutos y se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el mesilato en bruto (44 mg, 0,0582 mmol) se recogió en DMF anhidro (2,0 ml) y se trató con NaBH₄ (11,0 mg, 0,291 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl acuoso (5 ml, 1,0 M). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 3/2) para dar el **Compuesto 57a** (18 mg, 43 %) y el **Compuesto 56a** (15 mg, 36 %).

15 Etapa B:

[0575]

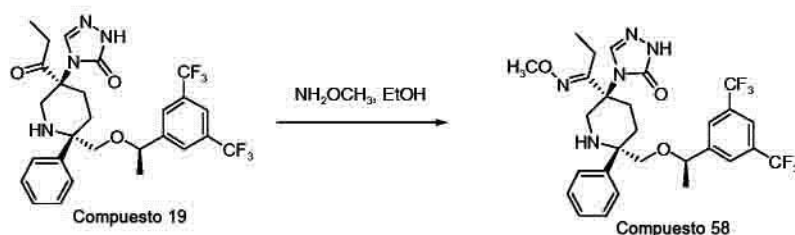
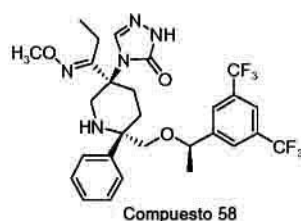


[0576] El **Compuesto 57a** (18 mg, 0,027 mmol) en EtOH (3,0 ml) se trató a temperatura ambiente con Pd(OH)₂/C (3,6 mg, 10 % en peso) y se hidrogenó con un balón de H₂ durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con EtOH (15 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 1/1) para dar el **Compuesto 57** (10 mg, 70 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 529,1.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 58

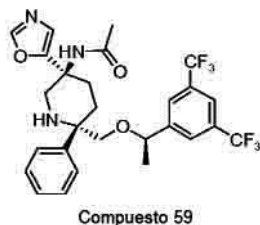
[0577]

30



[0578] El **Compuesto 19** (10,0 mg, 0,0175 mmol) en EtOH (1,5 ml) se trató con MeONH₂-HCl (14,6 mg, 0,175 mmol) y NaOAc (7,2 mg, 0,0876 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h, y a continuación se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, el producto en bruto se purificó usando TLC preparativa (hexano/EtOAc, v/v = 2/3) para dar el **Compuesto 58** (10,5 mg, 100 %). MS de electropulverización [M + 1]⁺ 600,1.

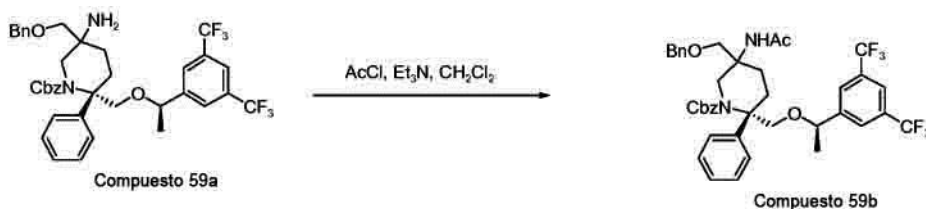
10

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 59**[0579]**

15

Etapa A:**[0580]**

20

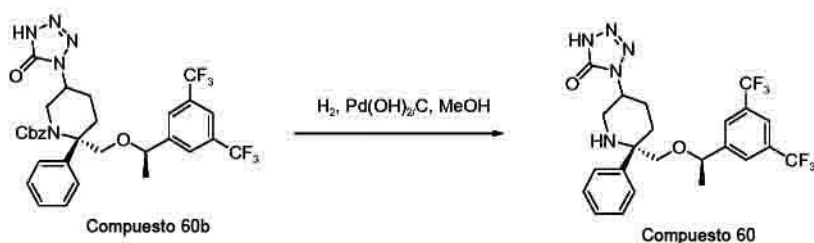


[0581] A una solución de **Compuesto 59a** (0,53 g, 0,76 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió Et₃N (0,14 ml, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió cloruro de acetilo (0,065 ml, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Se añadió Et₃N (0,068 ml) y cloruro de acetilo (0,033 ml) adicional a la mezcla de reacción, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó con cromatografía Biotage

25

Etapa B:

[0593]

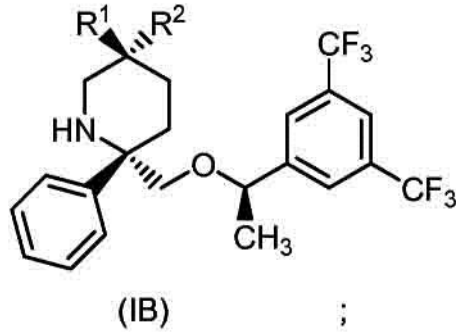


5

[0594] El **Compuesto 60b** (0,17 mg, 0,26 mmol) en MeOH (10,0 ml) se trató a temperatura ambiente con $Pd(OH)_2/C$ (15 mg, 20 % en peso) y se hidrogenó con un balón de H_2 durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y el residuo se lavó con MeOH (30 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía Biotage (EtOAc/MeOH, v/v = 98/2) para dar el **Compuesto 60** (20 mg).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula IB:

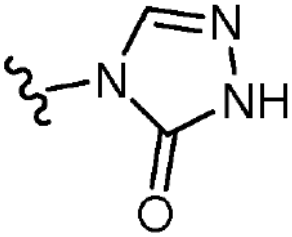
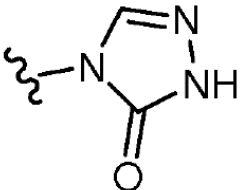
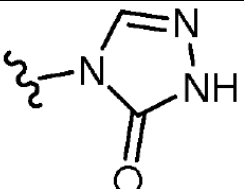
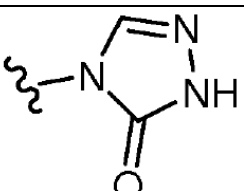
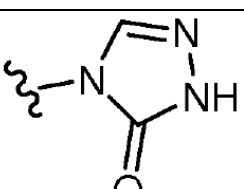
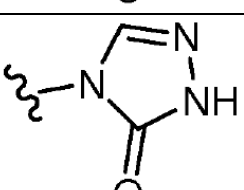
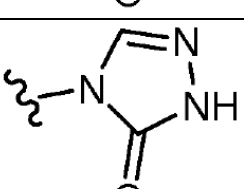


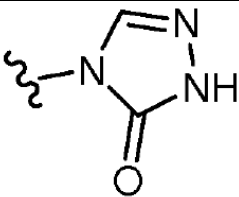
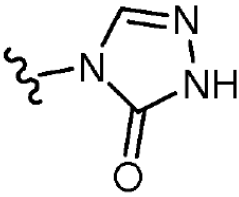
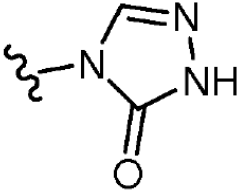
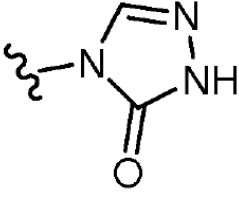
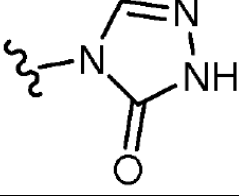
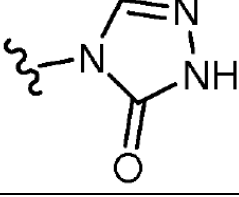
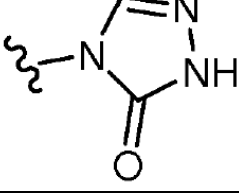
5

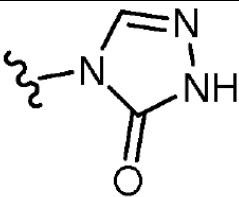
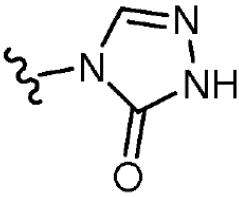
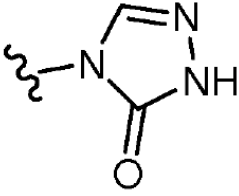
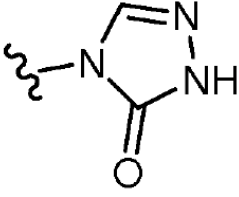
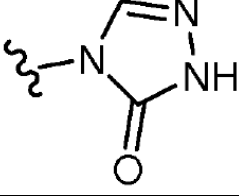
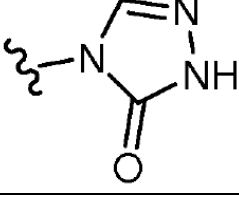
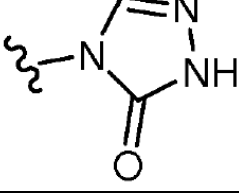
o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que R¹ y R² se seleccionan del grupo que consiste en:

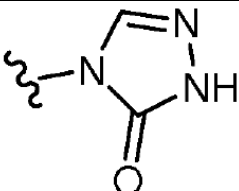
10

| Compuesto | R ¹ | R ² |
|-----------|----------------|---|
| 3 | | |
| 4 | | |
| 11 | | -CH ₂ C(OH)(CH ₃) ₂ |

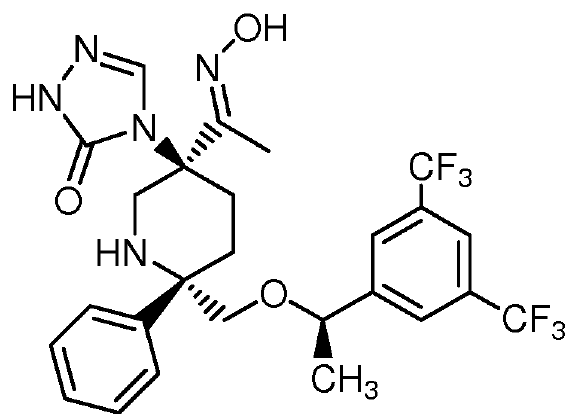
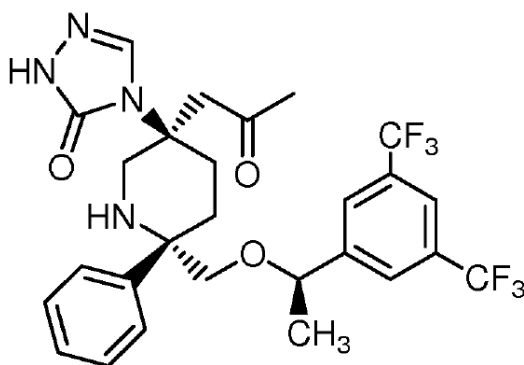
| | | |
|----|---|--|
| 15 |  | -CH ₂ -NH-S(O ₂)-(CH ₃) |
| 16 |  | -CH ₂ C(O)-NH(CH ₂ CH ₃) |
| 17 |  | -CH ₂ C(O)O-CH ₂ CH ₃ |
| 18 |  | -C(=N-OH)-CH ₂ CH ₃ |
| 19 |  | -C(O)-CH ₂ CH ₃ |
| 21 |  | -C(O)-NH(CH ₃) |
| 23 |  | -CH ₂ OH |

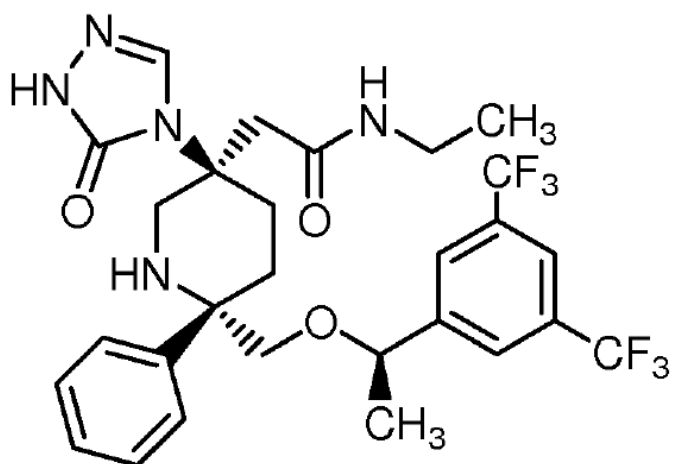
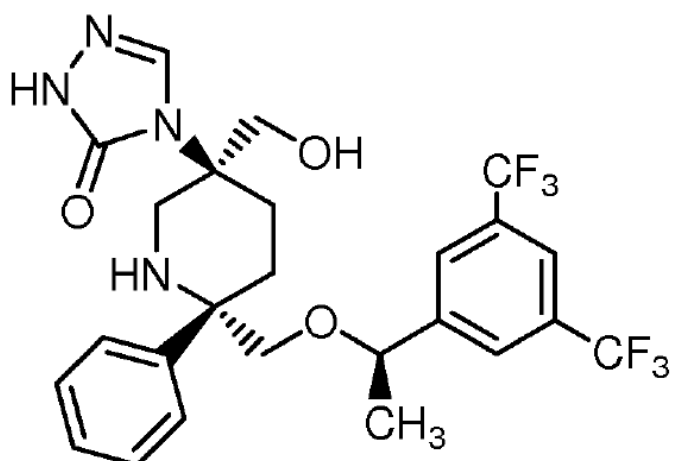
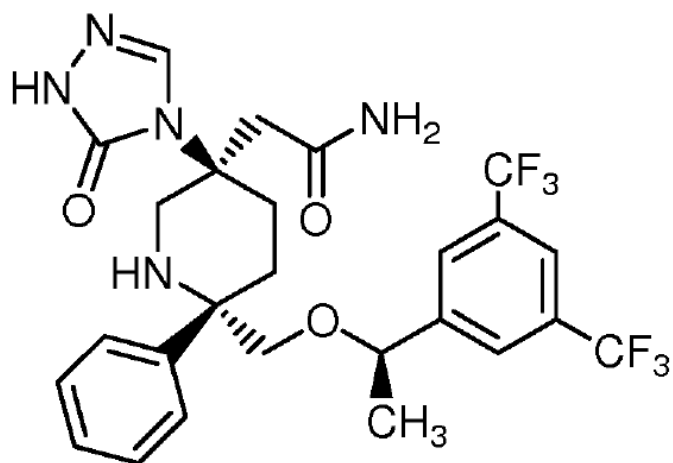
| | | |
|----|---|--|
| 24 |  | -CH ₂ CH ₂ OH |
| 25 |  | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 26 |  | -CH ₂ OCH ₃ |
| 29 |  | -CH ₂ C(O)-NH ₂ |
| 30 |  | -CH ₂ C(O)-CH ₃ |
| 31 |  | -CH ₂ -C(O)O-CH ₃ |
| 38 |  | -CH ₂ CN |

| | | |
|----|---|--|
| 51 |  | -C(O)-NH ₂ |
| 52 |  | -C(=N-OCH ₃)-CH ₃ |
| 53 |  | -C(O)-CH ₃ |
| 54 |  | -C(=N-OH)-CH ₃ |
| 55 |  | -C(O)OCH ₃ |
| 56 |  | -CH ₂ Cl |
| 57 |  | -CH ₃ |

| | | |
|----|---|--|
| 58 |  | -C(=N-OCH ₃)-CH ₂ CH ₃ |
|----|---|--|

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está representado por una de las siguientes fórmulas:





o, en cada caso, una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Composición farmacéutica, que comprende:

un compuesto, según la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Compuesto, según la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de un trastorno, síntoma o enfermedad fisiológica en un paciente, en el que el trastorno, síntoma o enfermedad fisiológica se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, enfermedades inflamatorias, trastornos de la piel, trastornos oftalmológicos, trastornos del sistema nervioso central, depresión, ansiedad, fobia, trastorno bipolar, adicciones, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, epilepsia, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Towne, trastornos relacionados con el estrés, trastornos obsesivos/compulsivos, trastornos de la alimentación, bulimia, anorexia nerviosa, ingesta compulsiva, trastornos del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastornos gastrointestinales, aterosclerosis, trastornos fibrosantes, obesidad, diabetes tipo II, trastornos relacionados con el dolor, dolor de cabeza, dolor neuropático, dolor post-operatorio, síndrome de dolor crónico, trastornos de la vejiga, trastornos genitourinarios, tos, emesis y náuseas.

5. Compuesto para su uso, según la reivindicación 4, en el que el trastorno, síntoma o enfermedad fisiológica es emesis y/o náuseas.

6. Compuesto, según la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para antagonizar un efecto de la sustancia P en un sitio receptor de neuroquinina-1 o para bloquear al menos un receptor de neuroquinina-1, en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

7. Compuesto, según la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de emesis y/o náuseas en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente al menos un compuesto, según la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un antagonista de los receptores de serotonina 5-HT₃ y/o al menos un glucocorticoide.

8. Kit, que comprende:

dos o más recipientes separados en un solo envase, en el que cada recipiente comprende una composición farmacéutica;

en el que un primer recipiente de dicho envase comprende una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto, según la reivindicación 1, y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable,

un segundo recipiente de dicho envase comprende una segunda composición farmacéutica que comprende otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ISRS, otros tipos de antagonistas de los receptores de NK₁, prostanoideos, antagonistas de receptores H₁, agonistas de los receptores α -adrenérgicos, agonistas de los receptores de dopamina, agonistas de los receptores de melanocortina, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertora de endotelina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutros, antagonistas de ETA, inhibidores de renina, antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, agonistas de los receptores de nociceptina, glucocorticoides, inhibidores de la rho quinasa, moduladores de los canales de potasio e inhibidores de la proteína 5 de resistencia a múltiples fármacos.

9. Utilización de un compuesto, según la reivindicación 1, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, síntoma o enfermedad fisiológica en un paciente, en el que el trastorno, síntoma o enfermedad fisiológica se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, enfermedades inflamatorias, trastornos de la piel, trastornos oftalmológicos, trastornos del sistema nervioso central, depresión, ansiedad, fobia, trastorno bipolar, adicciones, dependencia del alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, epilepsia, nocicepción, psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Towne, trastornos relacionados con el estrés, trastornos obsesivos/compulsivos, trastornos de la alimentación, bulimia, anorexia nerviosa, ingesta compulsiva, trastornos del sueño, manía, síndrome premenstrual, trastornos gastrointestinales, aterosclerosis, trastornos fibrosantes, obesidad, diabetes tipo II, trastornos relacionados con el dolor, dolor de cabeza, dolor neuropático, dolor post-operatorio, síndrome de dolor crónico, trastornos de la vejiga, trastornos genitourinarios, tos, emesis y náuseas.

10. Utilización, según la reivindicación 9, en la que el trastorno, síntoma o enfermedad fisiológica es emesis y/o náuseas.