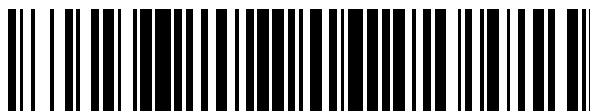


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 175**

51 Int. Cl.:

C07D 307/937 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 307/84 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2013 PCT/US2013/035396**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13152269**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2013 E 13716709 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2834234**

54 Título: **Antagonistas de ciclopentilo fusionados de CCR2**

30 Prioridad:

06.04.2012 US 201261621138 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**WINTERS, MICHAEL P.;
BRANUM, SHAWN;
FAWZY, NAGY E.;
KANG, FU-AN;
REUMAN, MICHAEL;
RUSSELL, RONALD K.;
SUI, ZHIHUA y
TELEHA, CHRISTOPHER A.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 648 175 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).

Antagonistas de ciclopentilo fusionados de CCR2**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a compuestos de ciclopentilo fusionados sustituidos, que son antagonistas al receptor de citoquina de quimiotácticos 2 (CCR2), composiciones farmacéuticas, y métodos para uso de los mismos. Más particularmente, los antagonistas de CCR2 son compuestos útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por CCR2. La presente invención está dirigida adicionalmente a una sal de succinato de cristalina ((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)amino) hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo) metanona y composiciones farmacéuticas que contienen dicha sal, que son útiles en el tratamiento de trastornos, como la diabetes tipo II, la obesidad y el asma. También se describe un nuevo procedimiento para la preparación de dicha sal de succinato cristalino.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CCR2 es un miembro de la familia GPCR de los receptores, como lo son todos los receptores de quimiocinas conocidos, y se expresan por monocitos y linfocitos T de memoria. La cascada de señalización CCR2 implica la activación de fosfolipasas (PLC β 2), proteínas quinasas (PKC), y quinasas de lípidos (PI-3 quinasa).

Citoquinas de quimiotácticos (es decir, quimiocinas) son relativamente pequeñas proteínas (8-10 kD), que estimulan el migración de las células. La familia de quimioquinas se divide en cuatro subfamilias en función del número de residuos de aminoácidos entre la primera y la segunda cisteínas altamente conservadas.

Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimioquinas CC (en la que CC representa la subfamilia que tiene primera y segunda cisteínas adyacentes) y se une a la superficie celular del Receptor de Quimiocina 2 (CCR2). MCP-1 es un potente factor quimiotáctico que, después de unirse a CCR2, media la migración de monocitos y linfocitos (es decir, quimiotaxis) hacia un sitio de inflamación. MCP-1 también se expresa mediante células musculares cardíacas, células endoteliales de vasos sanguíneos, fibroblastos, condrocitos, células de músculo liso, células mesangiales, células alveolares, linfocitos T, marcos alfa, y similares.

Después de entrar los monocitos en el tejido inflamatorio y se diferencian en macrófagos, la diferenciación de monocitos proporciona una fuente secundaria de varios moduladores proinft inflamatorias, incluyendo factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), IL-8 (un miembro de la subfamilia de quimioquinas CXC, en la que CXC representa un residuo de aminoácido entre la primera y segunda cisteínas), IL-12, metabolitos de ácido araquidónico (por ejemplo, PGE 2 y LTB 4), los radicales libres derivados del oxígeno, metaloproteinasas de la matriz y componentes del complemento.

Los estudios en modelos animales de enfermedades inflamatorias crónicas han demostrado que la inhibición de la unión entre MCP-1 y CCR2 por un antagonista suprime la respuesta inflamatoria. La interacción entre MCP-1 y CCR2 ha sido implicada (véase Rollins B J, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, Mol. Med. Today, 1996, 2:198; and Dawson J, et al., Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, Expect Opin. Ther. Targets, 2003 Feb. 7 (1): 35-48) en patologías inflamatorias tales como psoriasis, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, nefritis, rechazo de órganos de aloinjerto, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes tipo II y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, la tuberculosis, la sarcoidosis, estafilococias invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angiostenosis, reestenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de la vejiga, mama, cuello uterino, colon, pulmón, próstata y estómago.

Migración de monocitos es inhibida por antagonistas de MCP-1 (anticuerpos o fragmentos inactivos solubles de MCP-1), que se han demostrado para inhibir el desarrollo de la artritis, el asma, y la uveítis. Tanto los ratones knockout MCP-1 como CCR2 (KO) han demostrado que la infiltración de monocitos en las lesiones inflamatorias se reduce significativamente. Además, dichos ratones KO son resistentes al desarrollo de la encefalomielitis alérgica experimental (EAE, un modelo de MS humano), asma inducida por alergenos de cucaracha, la aterosclerosis, y la uveítis. La artritis reumatoide y los pacientes con enfermedad de Crohn han mejorado durante el tratamiento con antagonistas TNF- α (por ejemplo., anticuerpos monoclonales y receptores solubles) a niveles de dosis correlacionados con disminuciones en expresión de MCP-1 y el número de macrófagos infiltrantes.

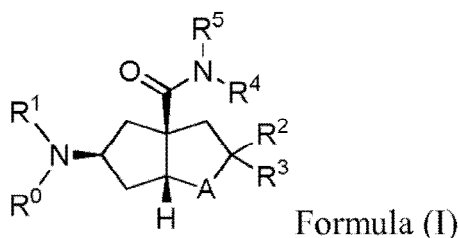
MCP-1 se ha implicado en la patogénesis de la rinitis alérgica estacional y crónica, habiendo sido

encontrado en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias de ácaros del polvo. También se ha encontrado que MCP-1 induce la liberación de histamina de basófilos in vitro. Durante condiciones alérgicas, se ha demostrado que tanto alérgenos como histaminas desencadenan (es decir, regulan positivamente) la expresión de MCP-1 y otras quimioquinas en la mucosa nasal de personas con rinitis alérgica, lo que sugiere la presencia de un circuito de retroalimentación positiva en tales pacientes.

Sigue existiendo una necesidad para pequeñas antagonistas de CCR2 de molécula para prevenir, tratar o mejorar un síndrome inflamatorio mediado por CCR2, trastorno o enfermedad resultante de migración de monocitos y linfocitos inducida por MCP-1 a un sitio de inflamación.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



donde:

A es O, o S;

R⁰ es H, o C₍₁₋₄₎alquilo;

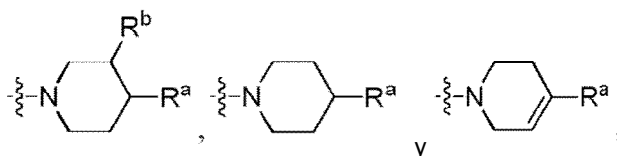
en el que dicho C₍₁₋₄₎alquilo está opcionalmente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎alquilo (OCH₂CH₂)_n-OCH₃, OCH₃, CO₂H, C(O)NH₂, SO₂NH₂, o CO₂C₍₁₋₄₎alquilo;

n es 1, 2 O₃;

R¹ es ciclohexilo o tetrahidropirano;

en el que dichos ciclohexilo o tetrahidropirano pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OCH₃, OH, CH₂CH₃, -CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, y OCF₃;

alternativamente, R⁰ y R¹ se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en



R^a es fenilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con C(O)NH₂, C(O)NHC₍₁₋₄₎alquilo, SO₂NH₂, C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, OCH₃, CO₂CH₃, o CO₂H;

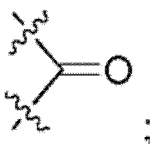
R^b es C₍₁₋₄₎alquilo, o OC₍₁₋₄₎alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste de H, C₍₁₋₄₎alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, y tiofenilo;

en el que dicho fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tiofenilo o está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en NH₂, NHC₍₁₋₃₎alquilo, N(C₍₁₋₃₎alquilo)₂, C₍₁₋₃₎alquilo, -CN, -CH = CH₂, -CONH₂, -CO₂H, -NO₂, -CONHC₍₁₋₄₎alquilo, CON(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, C₍₁₋₄₎alquilCONH₂, -NH-COC₍₁₋₄₎alquilo, -CO₂C₍₁₋₄₎alquilo, CF₃, SO₂C₍₁₋₄₎alquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₍₁₋₄₎alquilo), y -SO₂N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂;

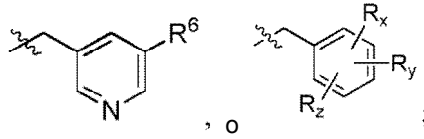
R³ es H o CH₃;

alternativamente, R³ y R² se toman junto con su carbono unido para formar



R⁴ es

5

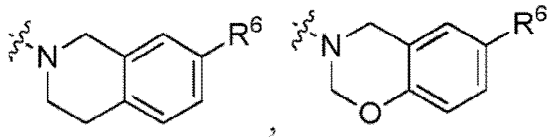


R⁵ es H, o CH₃;

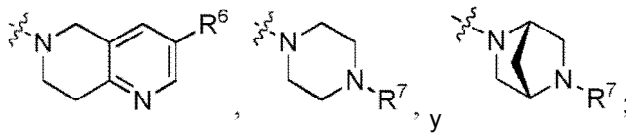
10

alternativamente, R⁴ y R⁵ se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

15



20



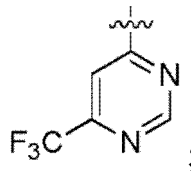
25

R₆ es CF₃, o OCF₃;

30

R⁷ es un CF₃ heteroarilo sustituido, siempre que R⁷ no es

35



40

R_x es CF₃, F, Cl, CN, o OCH₃;

R_y es H, F, Cl, o CF₃;

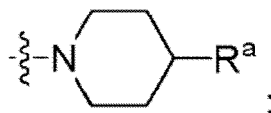
R_z es H, o F;

45

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que cuando R⁰ y R¹ se toman junto con su nitrógeno unido para formar

50



55

A es O, o S;

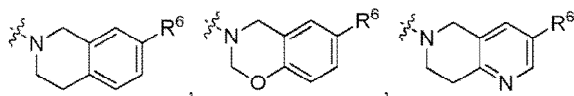
R^a es fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, SO₂NH₂, C(O)_n(CH₃)₂, OCH₃, CO₂CH₃, o CO₂H;

R² es H, C₍₁₋₄₎alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tiazol-2-ilo, 1-metilo-imidazol-2-ilo, 1-metilo-pirazol-5-ilo, o fenilo;

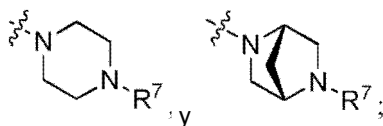
60

R⁴ y R⁵ se toman junto con sus nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

5

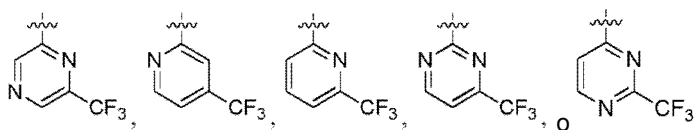


10



15 R⁶ es CF₃, o OCF₃; y
R⁷ es

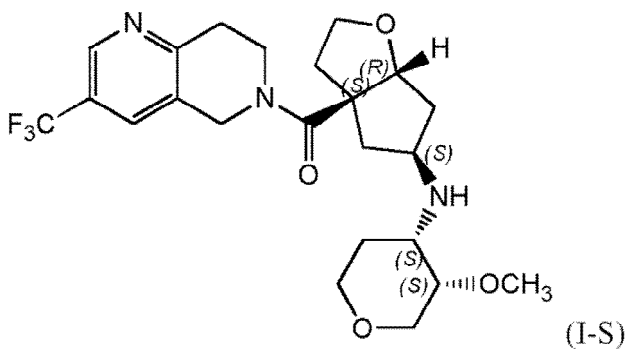
20



25

La presente invención se dirige además a una sal succinato de un compuesto de fórmula (I-S)

30



35

40

también conocido como ((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona. En una realización de la presente invención, la sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S) es cristalina. En otra realización, la presente invención se refiere a una sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S), en el que la sal es una forma de hidrato cristalino; preferiblemente, el hidrato contiene aproximadamente 0,6 moles de agua por mol del compuesto de fórmula (I-S). En aún otra realización de la presente invención, la sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S) es una forma de hidrato cristalino que contiene aproximadamente 0,6 moles de agua por mol del compuesto de fórmula (I-S) y además es higroscópico.

50

También se describe un procedimiento para la preparación de una sal succinato del compuesto de fórmula (I-S), preferiblemente una sal succinato cristalina del compuesto de fórmula (I-S), como se describe en más detalle más adelante.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra un espectro de pXRD representativo para la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S).

La Figura 2 ilustra un barrido de DSC representativo para la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S).

La Figura 3 ilustra un barrido de TGA representativo para la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S).

La Figura 4 ilustra una isoterma de humedad representativa para la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S).

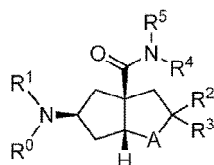
La Figura 5 ilustra un termograma de DSC que muestra la conversión de una muestra representativa de la sal de

succinato amorfo del compuesto de fórmula (I-S) en una sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S); y un termograma de TGA para una muestra representativa de sal de succinato amorfo del compuesto de fórmula (I-S).

5 **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I)

10



Formula (I)

15 donde:

A, R⁰, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente.

20

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A es O.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

A es O, o S;

R⁰ es H, o C₍₁₋₄₎alquilo;

en la que dicho C₍₁₋₄₎alquilo está opcionalmente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎alquilo (OCH₂CH₂)_n-OCH₃, o OCH₃;

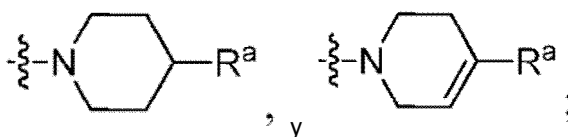
25

n es 1, 2 o 3;

R¹ es ciclohexilo, 1-metoxi ciclohex-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, O₃-metoxi tetrahidropiran-4-ilo;

alternativamente, R⁰ y R¹ se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

30



35

R^a es fenilo;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, SO₂NH₂, C(O)N(CH₃)₂, OCH₃, CO₂CH₃, o CO₂H;

40

R² se selecciona del grupo que consiste de H, C₍₁₋₄₎alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, y tiofenilo;

en el que dicho fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tiofenilo o está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en NH₂, NHC₍₁₋₃₎alquilo,

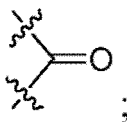
45

N(C₍₁₋₃₎alquilo)₂, C₍₁₋₃₎alquilo, -CN, -CH = CH₂, -CONH₂, -CO₂H, -NO₂, -CONHC₍₁₋₄₎alquilo, CON(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, C₍₁₋₄₎alquilCONH₂, -NH-COC₍₁₋₄₎alquilo, -CO₂C₍₁₋₄₎alquilo, CF₃, SO₂C₍₁₋₄₎alquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₍₁₋₄₎alquilo), y -SO₂N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂;

R³ es H o CH₃;

alternativamente, R³ y R² se toman junto con su carbono unido para formar

50



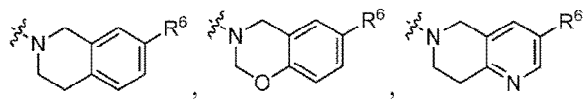
55

R⁴ y R⁵ se toman junto con sus nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

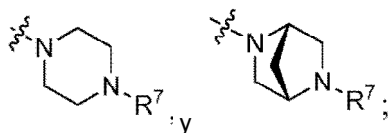
60

65

5



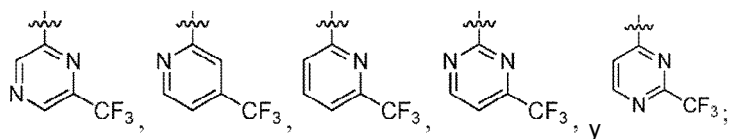
10



15

R⁶ es CF₃, o OCF₃;
R⁷ es

20



25

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención

A es O, o S;

R⁰ es H, CH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃OCH₃, o CH₂CH₂OCH₃;

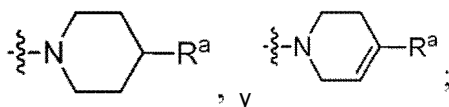
30

R¹ es tetrahidropiran-4-ilo, O₃-metoxi tetrahidropiran-4-ilo;

alternativamente, R⁰ y R¹ se toman junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que

consiste en

35



40

R^a es fenilo;

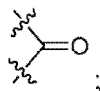
en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con C(O)N(CH₃)₂, OCH₃, o CO₂H;

R² es H, C₍₁₋₄₎alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tiazol-2-ilo, 1-metilo-imidazol-2-ilo, 1-metilo-pirazol-5-ilo, o fenilo;

R³ es H o CH₃;

alternativamente, R³ y R² se toman junto con su carbono unido para formar

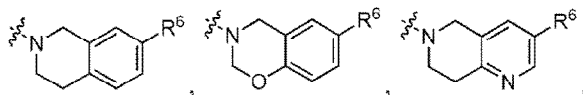
45



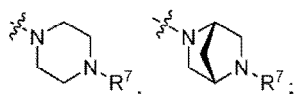
50

R⁴ y R⁵ se toman juntos con sus nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

55



60

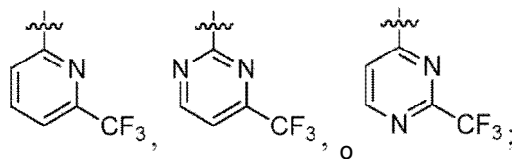


65

R⁶ es CF₃, o OCF₃;

R⁷ es

5



10

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que

A es O;

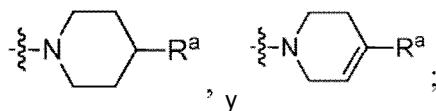
15

R⁰ es H, CH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃OCH₃, o CH₂CH₂OCH₃;

R¹ es tetrahidropiran-4-ilo, O₃-metoxi tetrahidropiran-4-ilo;

alternativamente, R⁰ y R¹ pueden ser tomados juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

20



25

R^a es fenilo;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con C(O)N(CH₃)₂, OCH₃, o CO₂H;

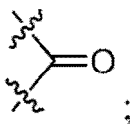
30

R² es H, C₍₁₋₄₎alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tiazol-2-ilo, 1-metilo-imidazol-2-ilo, 1-metilo-pirazol-5-ilo, o fenilo;

R³ es H o CH₃;

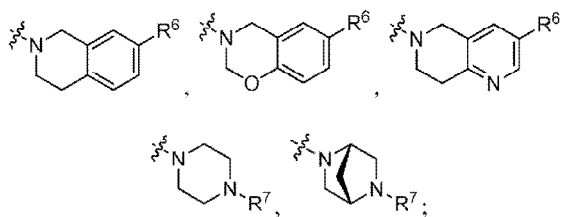
alternativamente, R³ y R² se toman juntos con su carbono unido para formar

35



40 R⁴ y R⁵ se toman juntos con sus nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

45

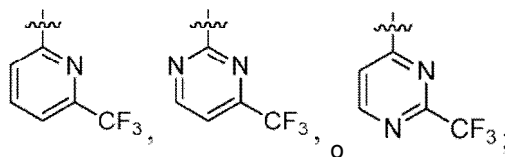


50

R⁶ es CF₃, o OCF₃;

R⁷ es

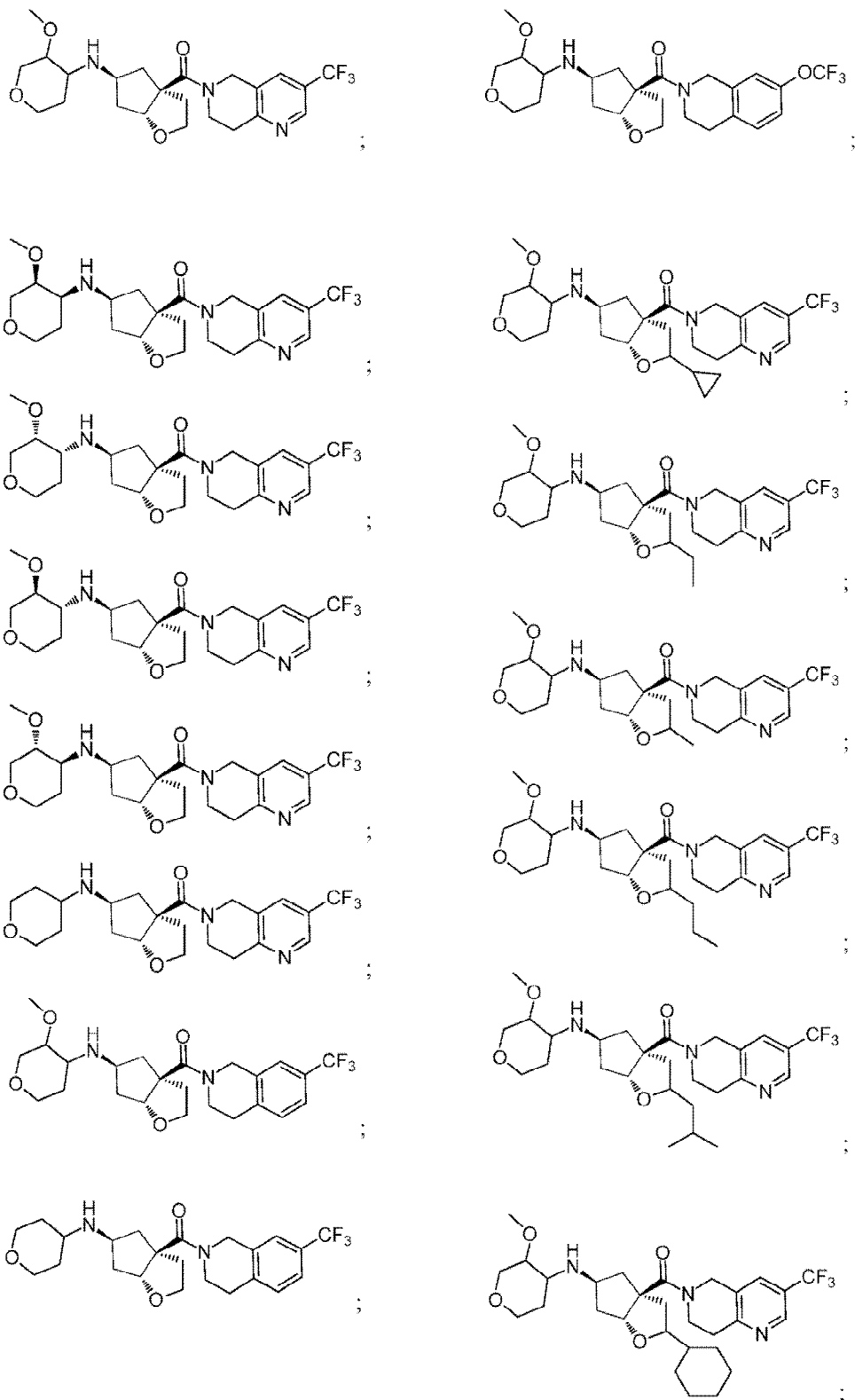
55

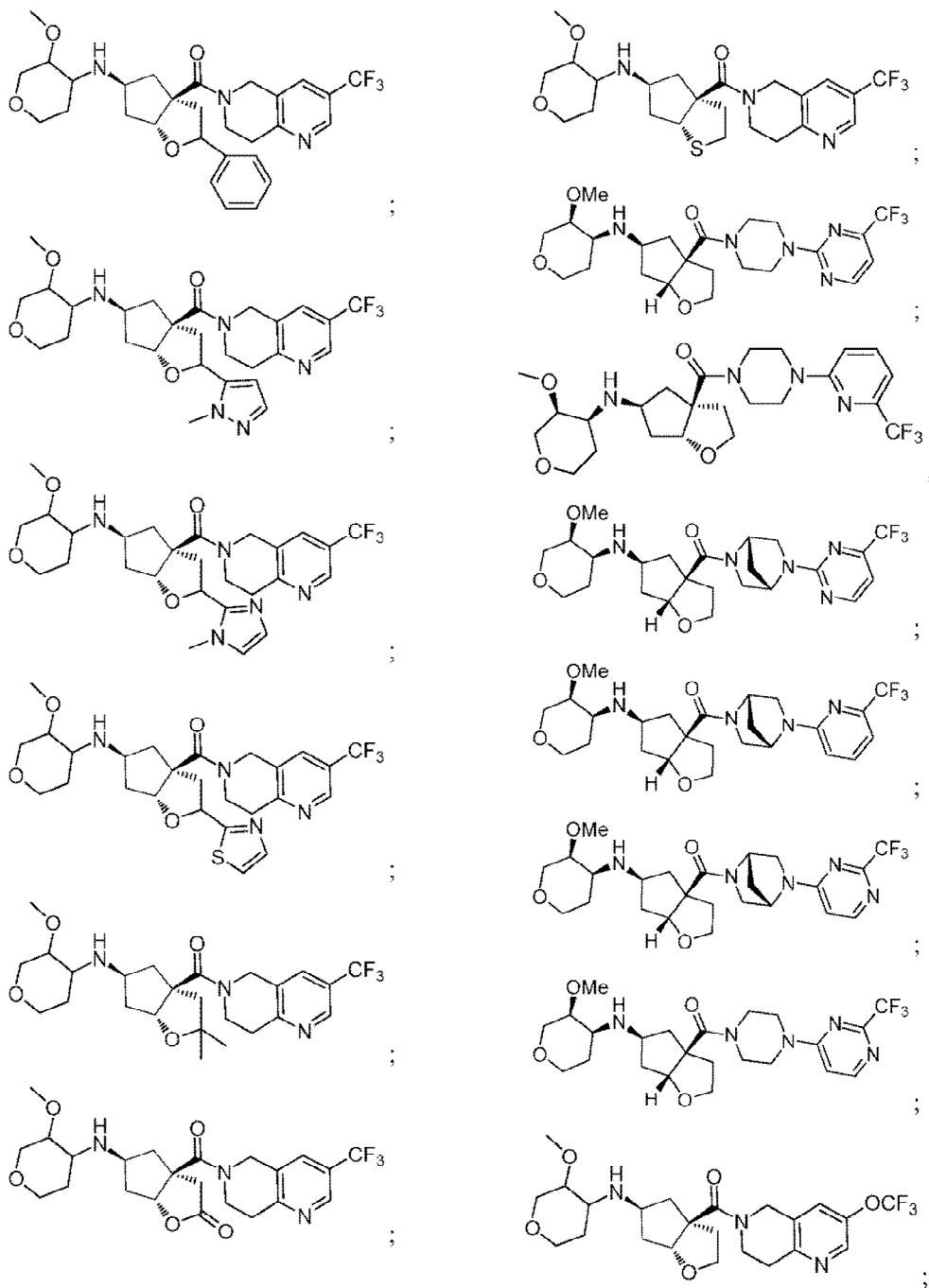


60

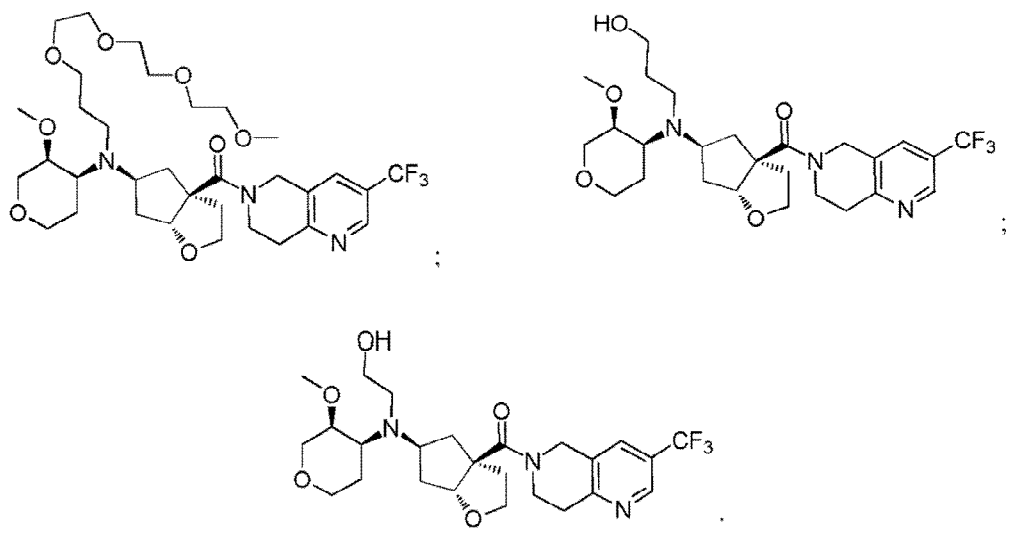
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 En otra realización, la presente invención se refiere a una cualquiera o más compuestos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en:



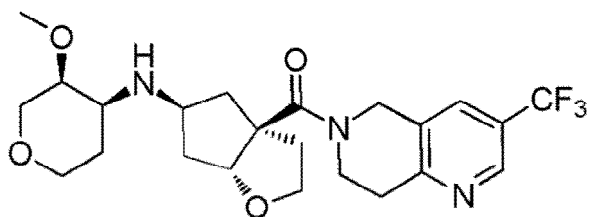


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de la fórmula



una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica preparada mezclando un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

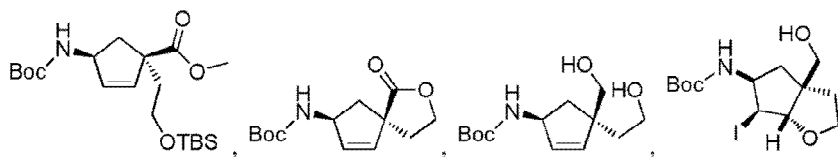
La presente invención se dirige además a un producto de la invención preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento. En otra realización, la invención se refiere al producto preparado de acuerdo con el proceso como se describe en el Ejemplo 31, que sigue a continuación.

También se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se describe con más detalle en los Esquemas y Ejemplos que siguen en el presente documento. También se describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe con más detalle en el Ejemplo 31, que sigue a continuación.

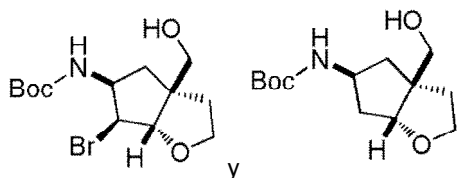
En otra realización, la presente invención se refiere a

También se describe un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

5



10



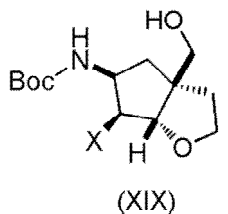
15 estos

compuestos son útiles como productos intermedios para la preparación de compuestos de fórmula (I).

20

También se describen compuestos intermedios útiles para la preparación de un compuesto de fórmula (I), más particularmente, los compuestos de fórmula (XIX)

25



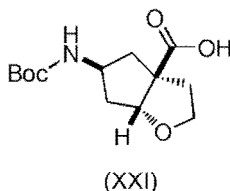
30

en donde X es Br, PhSe, o I.

35

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (XXI)

40



45

útil como intermedio para la preparación de compuestos de fórmula (I).

50

También se describe un proceso para la fabricación de (S)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol que comprende

55



60

reaccionando 4, 4-dimetoxidihidro-2H-piran-3(4H)-ona con un agente reductor de boro y R(+)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina, durante un período de al menos seis horas para proporcionar (S)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol en al menos un 60% de exceso enantiomérico.

65

También se describe un proceso para la fabricación de (S)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol que comprende

5



10

reaccionando 4,4-dimetoxidihidro-2H-piran-3 (4H)-ona con un agente reductor de boro y R-(+)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina durante un período de al menos seis horas para proporcionar el (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol en al menos un 90% de exceso enantiomérico.

15

También se describen procedimientos para preparar (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol, como se describe anteriormente, en el que el complejo de la reducción de borano se selecciona de complejo de borano-sulfuro de dimetilo o complejo de borano-N,N-dietilanilina.

20

También se describen procedimientos para preparar (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol, como se describe anteriormente, en el que una solución THF de dicho complejo reductor de borano y R-(+)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina se añadió a una solución de 4-dimetoxidihidro-2H-piran-3 (4H)-ona en THF.

25

También se describen procedimientos para preparar (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol, como se ha descrito anteriormente, en donde la reacción se lleva a cabo en un ambiente inerte; por ejemplo, el entorno inerte es nitrógeno gaseoso.

30

También se describen procedimientos para preparar (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol, como se ha descrito anteriormente, que comprende además hacer reaccionar (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol con sulfato de dimetilo para proporcionar (R)-3, 4, 4-trimetoxitetrahidro-2H-pirano. También se describen procesos para preparar (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol, como se describió anteriormente, que comprenden además hacer reaccionar (R)-3, 4, 4-trimetoxi-tetrahidro-2H-pirano con ácido para proporcionar (R)-3-metoxidihidro-2H-piran-4 (3H)-ona. Por ejemplo, el ácido es ácido clorhídrico concentrado.

35

También se describen procesos para la fabricación de (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol que comprende

40



45

reaccionando 4,4-dimetoxidihidro-2H-piran-3 (4H)-ona con un agente reductor de boro y R-(+)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina, durante un período de al menos seis horas para proporcionar (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol en al menos un 60% de exceso enantiomérico, donde la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 20°C a 60°C.

55

También se describen procesos para la fabricación de (R)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol que comprende

60

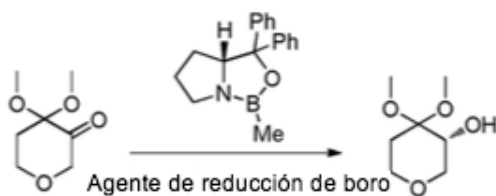


65

reaccionando 4,4-dimetoxidihidro-2H-piran-3 (4H)-ona con un agente reductor de boro y S-(-)-2-metilo-CBS-

oxazaboro-lidina, durante un período de al menos seis horas para proporcionar la (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol en al menos un 60% de exceso enantiomérico.

También se describe un proceso para la fabricación de (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol que comprende



reaccionando 4, 4-dimetoxidihidro-2H-piran-3(4H)-ona con un agente reductor de boro y S-(-)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina, durante un período de al menos seis horas para proporcionar la (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol, en donde (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol se forma al menos en un 90% de exceso enantiomérico.

También se describen procesos para la fabricación de (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol, como se describe anteriormente, en el que el complejo reductor de borano se selecciona del complejo borano-dimetilsulfuro o el complejo de borano-N,N-dietilanilina.

También se describen procesos para la fabricación de (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol, como se ha descrito anteriormente, en donde la solución de THF de dicho complejo reductor de borano y S-(-)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina se añadió a una solución de 4-dimetoxidihidro-2H-piran-3 (4H)-ona en THF.

También se describen los procesos para la fabricación de (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol, como se ha descrito anteriormente, en donde la reacción se lleva a cabo en un ambiente inerte; por ejemplo, el entorno inerte es nitrógeno gaseoso.

También se describen procesos para preparar (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol, como se describió anteriormente, que comprende además la reacción del (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano-3-ol con sulfato de dimetilo para proporcionar (S)-3, 4, 4-trimetoxi-2H-pirano.

También se describen procesos para la fabricación de (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol, como se describe anteriormente, que comprende además hacer reaccionar el (S)-3, 4, 4-trimetoxitetrahydro-2H-piran con ácido para proporcionar (S)-3-metoxidihidro-2H-piran-4 (3H)-ona. Por ejemplo, el ácido es ácido clorhídrico concentrado.

También se describen los procesos para la fabricación de (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol, como se ha descrito anteriormente, que comprende



reaccionando 4, 4-dimetoxidihidro-2H-piran-3(4H)-ona con un agente reductor de boro y S-(-)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina, durante un período de al menos seis horas para proporcionar la (R)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol en al menos 60% de exceso enantiomérico, donde la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 20°C a 60°C.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome mediado por CCR2, trastorno o enfermedad se describe en las reivindicaciones que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I).

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome mediado por CCR2 inflamatorio, trastorno o enfermedad indicada en las reivindicaciones, en las que el síndrome, trastorno o enfermedad se asocia con expresión elevada de MCP-1 o

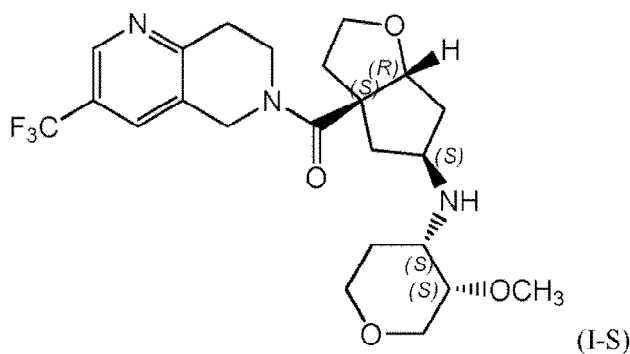
sobreexpresión de MCP-1, o es una afección inflamatoria que acompaña síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

5 Se describe un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, rechazo de aloinjerto de
10 órganos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes tipo I, diabetes tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, la tuberculosis, sarcoidosis, estafilococia invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, miocardiopatías diastólicas, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angiostenosis, reestenosis, trastornos de
15 reperfusión, aneurisma aórtico abdominal, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de vejiga, mama y cuello uterino, colon, pulmón, próstata o estómago y trastornos neuroinflamatorios crónicos que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular isquémico, lesión de la médula espinal, lesión por aplastamiento nervioso y lesión cerebral traumática que comprende administrar a un sujeto que lo
20 necesita una cantidad efectiva de compuesto de fórmula (I).

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dichos síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: diabetes tipo I, diabetes tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía
25 diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, obesidad, resistencia a la insulina asociada a la obesidad, síndrome metabólico, asma y asma alérgica, que comprende administrar a un sujeto necesitado de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I).

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de
30 tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad y asma que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

35 La presente invención se dirige además a una sal de succinato de un compuesto de fórmula (I-S)



40 donde el compuesto de fórmula (I-S) también se conoce como ((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-
45 ilo)metanona. En una realización, la sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S) es cristalina. En otra realización, la sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S) es una forma de hidrato cristalino; en el que el hidrato contiene aproximadamente 0,6 moles de agua por mol del compuesto de fórmula (I-S). En otra realización de la presente invención, la sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S) es una forma de hidrato cristalino que
50 contiene aproximadamente 0,6 moles de agua por mol del compuesto de fórmula (I-S); en el que la forma de hidrato cristalino es además higroscópica.

La presente invención también está dirigida a una sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S), en el que el contraión ácido es ácido succínico. Se realizó un cribado de sal adicional sobre el compuesto de fórmula (I-S), usando los siguientes contraiones adicionales: ácido HCl, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido maleico, ácido L-tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fosfórico y ácido acético. El análisis por
65 rayos X de los residuos sólidos resultantes indicó estructuras cristalinas para las sales de sulfato, maleato y fosfato; y estructuras amorfas de las sales de HCl, citrato, malonato, tartrato y tosilato.

El fosfato cristalino, sales de sulfato y de maleato del compuesto de fórmula (I-S) se ensayaron en DSC, TGA y de sorción/desorción de humedad adicional. La sal de sulfato mostró interconversión entre las formas de sal y el aumento de peso higróptico de 1,6% hasta 60% de HR y un total de 26.5% hasta 90% de HR, con fuerte histéresis. La sal de maleato mostró un cambio de forma e incremento de peso higroscópico de 18,3% hasta 70% de HR y un total de 79.9% hasta 90% de HR. La sal de fosfato mostró un aumento de peso higroscópico de 3,3% hasta 60% de HR y un total de 69,4% hasta 90% de HR, con fuerte histéresis y delicuescencia.

DEFINICIONES

10 El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineales como ramificados de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

15 El término " $C_{(a-b)}$ " (donde a y b son números enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o radical de cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el que alquilo aparece como la raíz del prefijo que contiene átomos de carbono de a a b inclusive. Por ejemplo, $C_{(1-4)}$ denota un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado o un radical de anillo de hidrocarburo bicíclico derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. Los ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos adicionales incluyen $C_{(3-8)}$ cicloalquilo, $C_{(5-8)}$ cicloalquilo, $C_{(3-12)}$ cicloalquilo, $C_{(3-20)}$ cicloalquilo, decahidronaftalenilo, y 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indenilo.

25 El término "agente de reducción de boro" se refiere a un hidruro de boro, a menudo con estabilizadores tales como éteres, aminas o sulfuros. Los ejemplos de agentes reductores de boro incluyen, pero no se limitan a, complejo de borano-tetrahidrofurano, complejo de catecol-borano, borano-dimetilo-anilina y complejo de sulfuro de borano-dimetilo.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un radical derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo de un sistema de anillo heteroaromático. Un sistema de anillo heteroaromático indicará monocíclicos aromáticos de cinco o seis miembros de estructura de anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo pueden estar unidos a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable. Los ejemplos de radicales de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo.

45 El término "ee" o "exceso enantiomérico" es el valor absoluto de la diferencia de fracciones molares de una mezcla de enantiómeros. La fracción molar de los enantiómeros (+) y (-) se expresa como F (+) y F (-) (donde F (+) + F (-) = 1). El exceso enantiomérico se define como |F (+) - F (-)|. El porcentaje de exceso enantiomérico es el ee * 100. Por ejemplo, una mezcla 50/50 de enantiómeros (+) y (-) tiene 0% ee, una mezcla 5/95 de enantiómeros (+) y (-) tiene un ee 90%, y una mezcla 70/30 de enantiómeros (+) y (-) tiene un 40% de ee.

50 El término "medio ambiente inerte" es un entorno local para las reacciones químicas que se agota sustancialmente del oxígeno del aire y vapor de agua. Por ejemplo, una reacción realizada en un entorno inerte incluye, pero no se limita a, reacciones que se realizan bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

55 El término "forma aislada" significa que el compuesto está presente en una forma que es independiente de cualquier mezcla sólida con otro compuesto, disolvente o sistema de entorno biológico. En una realización, la presente invención está dirigida a una sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S), preferiblemente una sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S), en el que la sal está presente y/o preparada como una forma aislada.

60 El término "sustancialmente libre de otra forma de sal" cuando se usa para describir la sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S) significará que el por ciento en moles de cualquier otra forma de sal en la sal de succinato aislada del compuesto de fórmula (I-S) es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, la presente invención está dirigida a una sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S),

preferiblemente una sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S), en el que la sal está presente y/o preparado como forma que es sustancialmente libre de otra forma de sal.

El término "forma sustancialmente pura" significa que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, la presente invención está dirigida a una sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S), preferiblemente una sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S), en el que la sal está presente y/o preparada como una forma sustancialmente pura.

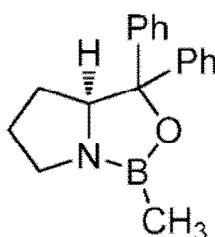
Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. FDA aprobó formas de sal farmacéuticamente aceptables (Ref. Internacional J. Pharm 1986, 33, 201-217; J. Pharm Sci, 1977, Jan, 66 (1), p1) incluyen sales farmacéuticamente aceptables ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas.

En toda esta memoria, los compuestos se describen por estar separados, por lo general mediante columna de gel de sílice, aunque cromatografía en capa fina preparatoria, o cromatografía alta o baja presión de líquido también se pueden usar. Se acepta en general que cuando compuestos de elución a través de un medio de separación de sílice de tipo gel, que eluyen los compuestos menos polares antes de los compuestos más polares. Por lo tanto, el término "isómero menos polar", se refiere al isómero que se eluye primero desde un medio de separación de tipo gel de sílice.

ABREVIATURAS

En este documento y en toda esta solicitud, las siguientes abreviaturas pueden ser utilizadas.

AIBN azobisisobutironitrilo
 BOC o Boc terc-butiloxycarbonilo
 DCC dicitclohexilcarbodiimida
 DCM diclorometano
 EDCI o EDC 1-etilo-3-(3'-dimetilaminopropilo)carbodiimida
 DIAD azodicarboxilato de diisopropilo
 DIEA diisopropiletilamina
 DSC calorimetría diferencial de barrido
 Et etilo
 EtOAc acetato de etilo
 ee exceso enantiomérico
 eq equivalentes
 HOBT hidroxibenzotriazol
 LiHMDS litio bis(trimetilsililo)amida
 M moles/litro
 Me metilo
 MIBK cetona de isobutilo de metilo
 min. minutos
 n-BuLi n-butilo litio
 NBS o NIS succinimida de N-bromo o succinimida de N-yodo
 OAc acetato
 Ph fenilo
 PyBrop bromo-tris-pirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
 RH humedad relativa
 ta temperatura ambiente
 TBAF fluoruro de tetrabutylamonio
 TFA ácido trifluoroacético
 THF tetrahidrofurano
 TBS o TBDMS terc-butildimetilsililo
 TLC cromatografía de capa fina S-(-)-2-metilo-CBS-oxazaborolidina



Las sales farmacéuticamente ácidas/aniónicas aceptables incluyen, y no se limitan a acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocilato, tosilato y trietiduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácido ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

Las sales farmacéuticamente básicas/catiónicas aceptables incluyen, y no están limitadas a aluminio, 2-amino-2-hidroximetilo-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetilo)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzoato, t-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metilo-D-glucamina, piperidina, potasio, potasio-*t*-butóxido, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, sodio-2-etilhexanoato (SEH), hidróxido de sodio, trietanolamina o zinc.

MÉTODOS DE USO

Se describe un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno mediado por CCR2 o enfermedad que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo.

Los ejemplos de un síndrome mediado por CCR2, trastorno o enfermedad para la que los compuestos de Fórmula (I) son útiles incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriática, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, pulmón fibroide, insuficiencia renal ulcerosa, diabetes tipo I, diabetes tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, la tuberculosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, *staphylococia* invasiva, inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de goma, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia crónica cardíaca, angioestenosis, restenosis, trastornos por reperfusión, aneurisma de aorta abdominal, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, tumores y cánceres sólidos, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, carcinomas de vejiga, mama, cuello uterino, colon, pulmón, próstata, o el estómago y trastornos neuroinflamatorios crónicos, incluyendo, pero no limitado a, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular isquémico, lesión de la médula espinal, lesión por aplastamiento del nervio y la lesión cerebral traumática.

Algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse tanto al valor dado real y la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se infiere en base a la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Además, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se recitan como un intervalo de aproximadamente cantidad X a aproximadamente cantidad Y. Se entiende que cuando un intervalo es recitado, el rango no se limita a los límites superior e inferior mencionados, sino que incluye el completo intervalo de aproximadamente cantidad X a aproximadamente la cantidad Y, o cualquier intervalo dentro del mismo.

El término "administrar" con respecto a los métodos de la descripción, significa un método para prevenir terapéuticamente o profilácticamente, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en el presente documento mediante el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo. Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o al mismo tiempo en una forma de combinación. Los métodos de la descripción han de entenderse por abarcar todos los regímenes de tratamiento conocidos terapéuticos.

El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser animal, típicamente un mamífero, típicamente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. En un aspecto de la invención, el sujeto está en riesgo de (o susceptible a) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad que se asocia con expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o un paciente con una condición inflamatoria que acompaña síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con niveles elevados de expresión de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico, u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

El término "uveítis" se refiere genéricamente a cualquier enfermedad inflamatoria que involucra el ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos en función de la parte del ojo en la que la inflamación está presente (porcentajes que corresponden a pacientes que se sabe para se adaptan a estas categorías): anterior (51%), intermedio (13%), posterior (20%) o panuveítis (16%) y, de acuerdo con el curso de la enfermedad, como agudo (16%), que se repite (26%), o crónico (58%). Las personas con uveítis anterior (19%) con el tiempo desarrollan daño de visión irreparable a pesar del tratamiento agresivo, como la ceguera unilateral (9%), ceguera bilateral (2%), o trastorno de la visión unilateral o bilateral (8%). La mayoría de los casos de uveítis son idiopáticos, pero las causas conocidas incluyen la infección (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus, y similares) o el desarrollo como un componente de un trastorno inflamatorio y/o sistémico autoinmune (por ejemplo, RA juvenil, espondiloartropatías asociados a HLA-B27, sarcoidosis, y similares). (HLA-B27: antígeno leucocitario humano B*27- es un antígeno de superficie de clase I codificado por el locus B en el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) en el cromosoma 6 y presenta antígenos micobiales a las células T. HLA-B27 se asocia fuertemente con un cierto conjunto de enfermedades autoinmunes denominadas espondiloartropatías seronegativas.)

Cuando se emplean como inhibidores de CCR2, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, en dosis diarias únicas o divididas. La dosis administrada se verá afectada por factores tales como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados.

También es evidente para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, y el avance de la condición de enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluyendo la edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son, pues, a modo de ejemplo del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formular en composiciones farmacéuticas que comprenden cualesquiera portadores farmacéuticamente aceptables conocidos. Ejemplos de vehículos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los disolventes adecuados, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes isotónicos. Excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, agentes disgregantes y lubricantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, hidrocloreuro, hidrobromuro, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamino sales y sales con aminoácidos tales como arginina. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con, por ejemplo, haluros de alquilo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio que cumpla su propósito previsto. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Alternativa o simultáneamente, la administración puede ser por la ruta oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa en agua, soluciones de carbohidratos isotónicos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

La presente invención también abarca un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas formuladas por la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

POLIMORFOS Y SOLVATOS

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas cristalinas o amorfas y como tales se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal como se utiliza aquí, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto la solución de fase como solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente descripción, el término "administrar" comprenderá los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrita en este documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato de la misma, lo que obviamente sería incluido dentro del alcance de la invención aunque no descrito específicamente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en los Ejemplos de la fórmula (I) para uso como un medicamento como se define en las reivindicaciones.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en los Ejemplos de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad definida en las reivindicaciones asociados con una actividad CCR2 elevada o inapropiada.

La presente descripción incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Es de entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar bien por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tales como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

Preparación de sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S)

La sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) de la presente invención pueden prepararse a partir de la correspondiente sal de succinato amorfa del compuesto de fórmula (I-S) por calentamiento a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 140°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente a aproximadamente 140°C y, a continuación, enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente para efectuar la cristalización, como se describe en más detalle en el Ejemplo 52, que sigue en el presente documento.

Alternativamente, la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) de la presente invención

pueden prepararse a partir de la correspondiente sal de succinato amorfa del compuesto de fórmula (I-S) por cristalización en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cetona de isobutilo de metilo (MIBK), como se describe en más detalle en el Ejemplo 53, que siguen en el presente documento. Para la cristalización de la sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S) el disolvente adecuadamente seleccionado es distinto de agua, metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, acetato de isopropilo, nitrometano, tetrahidrofurano, metilo etil cetona, diclorometano, tolueno, cetona de isopropilo de metilo (MIPK).

La sal de succinato amorfa del compuesto de fórmula (I-S) se puede preparar, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 53, que sigue en el presente documento.

Difracción de rayos X en polvo (pXRD)

La sal de succinato del compuesto de fórmula (I-S) se caracterizó en cuanto a su patrón de difracción de rayos X en polvo (pXRD), en el ejemplo de la siguiente manera. La muestra se examinó usando un difractómetro de rayos X (Philips Modelo X'PERT PRO PW3040) con detector X'Celerator y el espejo de rayos X parabólico de capas múltiples graduado. Las muestras fueron escaneadas de 3 a 40°2θ, en un tamaño de Paso 0,0165°2θ y un tiempo por etapa de 2000,025 segundos. El voltaje del tubo y la corriente fueron 45 KV y 40 mA, respectivamente. La muestra estaba se colocó de un fondo cero XRD-soporte y se examinó en condiciones de temperatura ambiente y humedad.

Un espectro pXRD se midió para una muestra representativa de la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S), como se muestra en la Figura 1. En una realización, la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X en polvo, que comprendía los picos enumerados en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1: Picos de pXRD:

Sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S)		
Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad relativa [%]
7,27	12,17	3
10,03	8,82	4
10,51	8,42	4
11,27	7,85	8
12,26	7,22	2
13,87	6,38	67
14,34	6,18	21
14,63	6,05	16
15,96	5,55	17
16,73	5,30	11
17,66	5,02	13
18,33	4,84	16
19,22	4,62	100
19,78	4,49	36
20,11	4,42	36
20,86	4,26	26
21,34	4,16	20
22,01	4,04	50
22,67	3,92	16
23,62	3,77	15
24,14	3,69	8
25,78	3,46	17
27,07	3,29	14
27,64	3,23	7
28,40	3,14	6
28,97	3,08	4
30,30	2,95	4
31,91	2,80	3
33,34	2,69	4
35,91	2,50	4

En una realización, la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) se caracteriza por su patrón de PXRD que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 3%, que se enumeran en la Tabla 2, a continuación.

5

Tabla 2: Picos pXRD:

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S)		
Posición [°2 θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad relativa [%]
10,03	8,82	4
10,51	8,42	4
11,27	7,85	8
12,26	7,22	2
13,87	6,38	67
14,34	6,18	21
14,63	6,05	16
15,96	5,55	17
16,73	5,30	11
17,66	5,02	13
18,33	4,84	16
19,22	4,62	100
19,78	4,49	36
20,11	4,42	36
20,86	4,26	26
21,34	4,16	20
22,01	4,04	50
22,67	3,92	16
23,62	3,77	15
24,14	3,69	8
25,78	3,46	17
27,07	3,29	14
27,64	3,23	7
28,40	3,14	6
28,97	3,08	4
30,30	2,95	4
33,34	2,69	4
35,91	2,50	4

En una realización, la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) se caracteriza por su patrón de PXRD que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 5%, que se enumeran en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3: Picos de PXRD:

Sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S)		
Posición [°2 θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad relativa [%]
11,27	7,85	8
12,26	7,22	2
13,87	6,38	67
14,34	6,18	21
14,63	6,05	16
15,96	5,55	17
16,73	5,30	11
17,66	5,02	13
18,33	4,84	16
19,22	4,62	100
19,78	4,49	36
20,11	4,42	36
20,86	4,26	26
21,34	4,16	20
22,01	4,04	50
22,67	3,92	16
23,62	3,77	15
24,14	3,69	8
25,78	3,46	17
27,07	3,29	14
27,64	3,23	7
28,40	3,14	6

En una realización, la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) se caracteriza por su patrón de PXRD que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 10%, que se enumeran en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4: Picos de PXRD:

Sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S)		
Posición [°2 θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad relativa [%]
13,87	6,38	67
14,34	6,18	21
14,63	6,05	16
15,96	5,55	17
16,73	5,30	11
17,66	5,02	13
18,33	4,84	16
19,22	4,62	100
19,78	4,49	36
20,11	4,42	36
20,86	4,26	26
21,34	4,16	20
22,01	4,04	50
22,67	3,92	16
23,62	3,77	15
25,78	3,46	17
27,07	3,29	14

En otra realización, la presente invención se refiere a una sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) como se caracteriza por el siguiente pico pXRD, enumerados en 2θ : 10,03, 10,51, 11,27, 13,87, 19,22 y 22,01. En otra realización, la presente invención está dirigida a una sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) como se caracteriza por el siguiente pico pXRD, enumerados en 2θ : 11,27, 13,87, 19,22 y 22,01.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

La sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) se sometió adicionalmente al análisis DSC. Una muestra representativa se ensayó usando un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Model Q1000. La muestra se analizó como se recibió en una bandeja de aluminio abierta. El DSC se programó para calentar desde 25°C a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min con una purga de nitrógeno.

El análisis térmico (a través de la exploración DSC) se completó para una muestra representativa de la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S), como se muestra en la Figura 2. La sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) exhibió una temperatura de fusión de inicio de aproximadamente 156°C, una temperatura pico de fusión de aproximadamente 158°C y una entalpía 68,3 J/g.

Análisis termogravimétrico (TGA)

La sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) se sometió adicionalmente a un análisis TGA. Una muestra representativa se puso a prueba, tal como se recibió, para la pérdida de peso total utilizando calorímetro termogravimétrico TA Instruments Model Q5000IR TGA. La muestra se colocó en un recipiente de aluminio alquitranado, se pesó de forma automática y se insertó en el horno TGA. La muestra se escaneó desde 25°C a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min con una purga de nitrógeno de 90 ml/min y una purga de equilibrio de helio de 10 mL/min.

Una traza de TGA se midió para una muestra representativa de la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S), como se muestra en la Figura 3. Se observó una pérdida de peso del 1,8% entre temperatura ambiente y 144°C, debido a la deshidratación/desolvatación; seguido por descomposición a 151°C. Estos resultados indican que la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) es hidrato; en el que el hidrato contiene aproximadamente 0,6 moles de agua por mol del compuesto de fórmula (I-S).

Análisis de humedad isotérmica

La sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) se sometió adicionalmente al análisis de sorción de humedad. El análisis de sorción de humedad se llevó a cabo utilizando el sistema de Hiden Isochema Model IGAsorp. La muestra (~ 5 mg) se llevó a cabo en un crisol de malla de acero inoxidable. La muestra se secó inicialmente a 60°C durante 30 minutos, a continuación, el perfil de humedad se evaluó por adsorción de vapor de monitorización/desorción en el rango de 0% de HR a 90% HR a 25°C. El perfil de humedad consistía en 2 ciclos de vapor de adsorción/desorción.

La Figura 4 ilustra dos ciclos de sorción de vapor/desorción para una muestra representativa de la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S). El peso de la muestra se aumentó 3,8% hasta 70% de HR, con un total de absorción de 70% hasta 90% de HR. Además, se observó una fuerte histéresis en los múltiples ciclos de sorción/desorción con aproximadamente 2,7% de humedad (equivalente a 0,9 moles de agua) retenida en el final de la fase de desorción. Por lo tanto, la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) es higroscópico.

Solubilidad

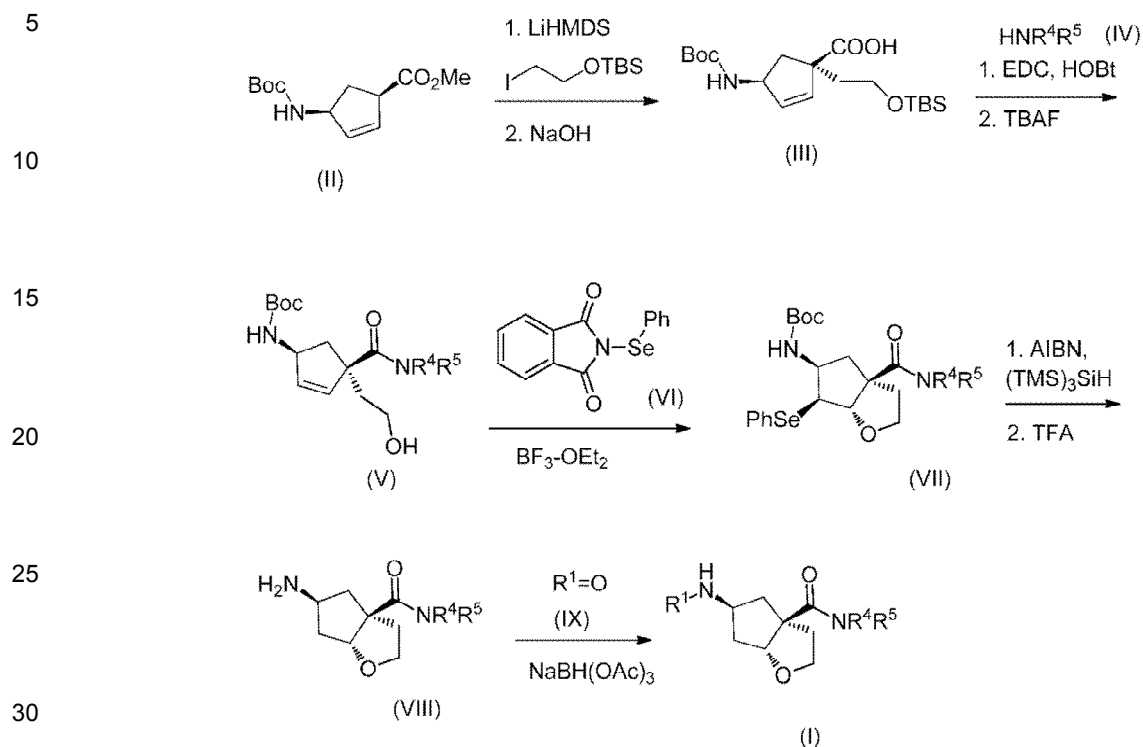
La sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) se ensayó para la solubilidad solución y se midió como soluble a >50 mg/ml en agua y a >100 mg/ml en tampones de citrato 0,1 N NaOH, pH 2, pH₄ y pH 6; en tampones de borato pH 8 y pH 10; fluido intestinal simulado, fluido gástrico simulado; 0,5% methocel y 20% HpbCD.

ESQUEMA DE REACCIÓN GENERAL

Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos por aquellos que son expertos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción solamente se supone que representan ejemplos de la invención y no se destinan de ninguna manera a ser un límite de la invención.

Los compuestos de Fórmula (I) en la que A es O y en el que R⁰, R² y R³ son cada uno hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con los procesos descritos en el Esquema 1.

Esquema 1



El Esquema 1 ilustra una ruta sintética que conduce a compuestos de Fórmula (I) en la que R^0 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno. Ésteres comercialmente disponibles de fórmula (II) se alquilan por reacción con una base seleccionada adecuada tal como LiHMDS, y similares; y luego se hace reaccionar con *t*-butilo(2-yodoetoxi)dimetilsilano, en un disolvente orgánico tal como THF o éter dietílico, a una temperatura en el intervalo de -78°C a 20°C . El éster alquilado resultante es entonces saponificado por reacción con una base acuosa tal como NaOH, KOH, o LiOH, en un disolvente tal como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 60°C , para dar el correspondiente ácido, un compuesto de fórmula (III).

El ácido de fórmula (III) se hace reaccionar luego con una amina adecuadamente seleccionada, disponible comercialmente de fórmula (IV), en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C , para producir la amida correspondiente; que luego se hace reaccionar para desproteger la funcionalidad de alcohol, por reacción con una fuente de fluoruro tal como TBAF, en un disolvente tal como THF, a un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 60°C , para dar el correspondiente alcohol, desililado de fórmula (V).

El alcohol de fórmula (V) se hace reaccionar con un reactivo tal como N-(fenilseleno)ftalimida (VI) o cloruro de fenilselenilo, y un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro eterato, en un disolvente tal como DCM o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de 0°C a 50°C , para producir el éter cíclico correspondiente de fórmula (VII).

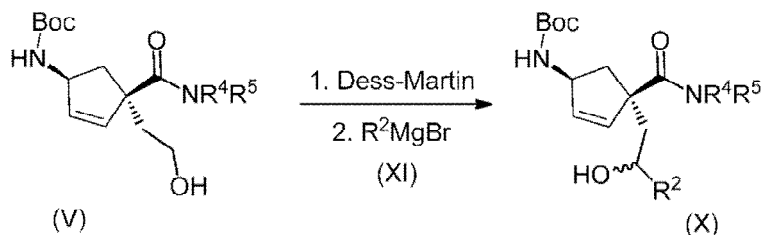
El éter cíclico (VII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como tri-*n*-butilstanano o tris(trimetilsililo)silano, en presencia de un iniciador de radicales tal como AIBN, en un disolvente tal como benceno o tolueno, a una temperatura de 60°C a 120°C ; y el compuesto intermedio resultante, desprotegido en el carbamato de N-Boc por reacción con un ácido tal como TFA o HCl, en un disolvente tal como DCM, acetonitrilo, THF, o dioxano, a una temperatura de 0°C a 80°C , para producir la amina correspondiente de fórmula (VIII).

La amina de fórmula (VIII) se hace reaccionar con una cetona adecuadamente sustituida de fórmula (IX), en presencia de un reactivo reductor adecuadamente seleccionado, tal como NaBH_4 , NaBH_3CN o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina o N-metilmorfolina, con o sin tamices de molécula, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 25°C , para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que R^0 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno.

Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de fórmula (1) donde R^0 no es H se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula (I) donde R^0 es H, por procedimientos de alquilación estándar. Tales procedimientos de alquilación incluyen, pero no se limitan a la alquilación reductora. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) donde R^0 es H se puede disolver en un disolvente, tal como THF, y se hace reaccionar con un aldehído y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. Las temperaturas adecuadas incluyen una gama que se extiende desde aproximadamente 25°C a 50°C.

Los compuestos de Fórmula (X) se pueden preparar según los procedimientos esbozados en el Esquema 2.

Esquema 2

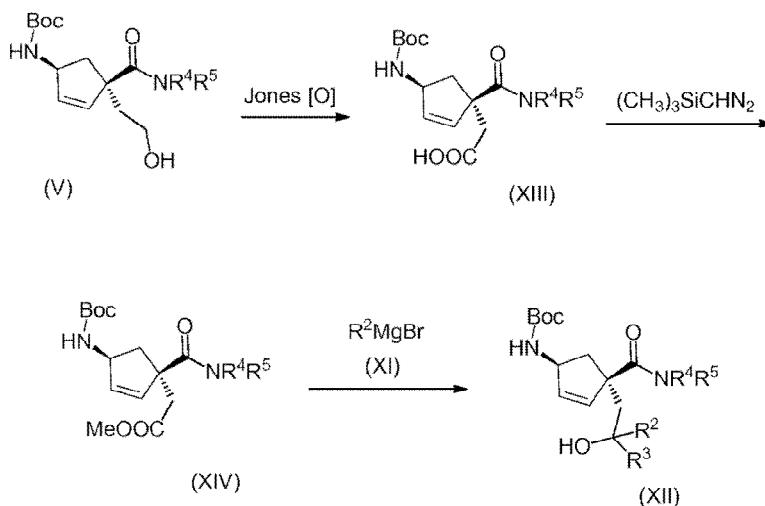


Un alcohol de fórmula (V), preparado por ejemplo, como se describe en el Esquema 1 anterior, se convierte en el aldehído correspondiente mediante la reacción con un oxidante seleccionado adecuadamente tal como peryodinano de Dess-Martin, Swern, o clorocromato de piridinio, en un disolvente tal como DCM o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de 0°C a 50°C. El compuesto intermedio resultante se hace reaccionar luego con un reactivo de Grignard adecuadamente seleccionado o reactivo de litio de fórmula (XI), en un disolvente tal como éter dietílico, THF, o tolueno, a una temperatura de -78°C a 25°C, para producir el alcohol de fórmula (X) correspondiente.

Los compuestos de fórmula (I) en la que A es O y en la que R^2 es distinto de hidrógeno pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de Fórmula (X), mediante la sustitución de dicho compuesto de fórmula (X) para el compuesto de fórmula (V) en el Esquema 1, anteriormente.

Los compuestos de Fórmula (XII) se pueden preparar según los procedimientos esbozados en el Esquema 3.

Esquema 3



Un alcohol de fórmula (V), preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 1, anteriormente, se hace reaccionar con un oxidante seleccionado adecuadamente tal como CrO_3 , $Ru/NaIO_4$, o $KMnO_4$, en un disolvente tal como acetona o agua, a una temperatura de 0°C a 50°C, para producir el ácido carboxílico correspondiente de fórmula (XIII).

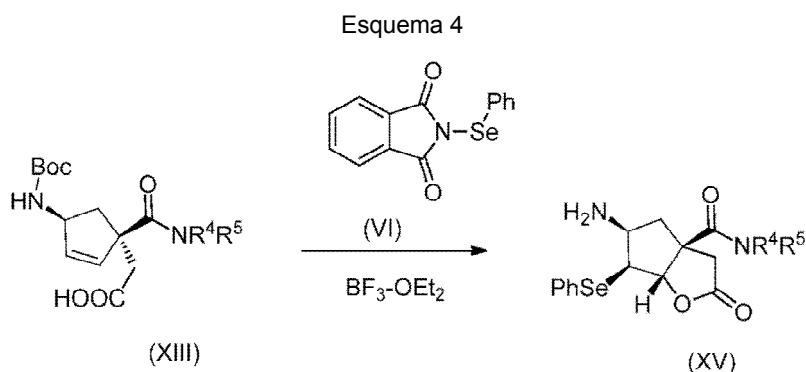
El ácido de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un agente alquilante adecuadamente seleccionado tal como trimetilsililo (diazometano) en un disolvente tal como metanol o etanol, a una temperatura de -20°C a 25°C,

para dar el correspondiente éster metílico de fórmula (XIV).

El éster metílico de fórmula (XIV) se hace reaccionar con un litio o reactivo de Grignard (XI) en un disolvente tal como éter de dietilo, THF, o tolueno, a una temperatura de -78°C a 25°C, para producir el alcohol sustituido (XII).

Los compuestos de fórmula (I) en la que A es O y en el que R² y R³ son distintos de hidrógeno pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de Fórmula (XII), mediante la sustitución de dicho compuesto de fórmula (XII) para el compuesto de fórmula (V) en el Esquema 1, anteriormente.

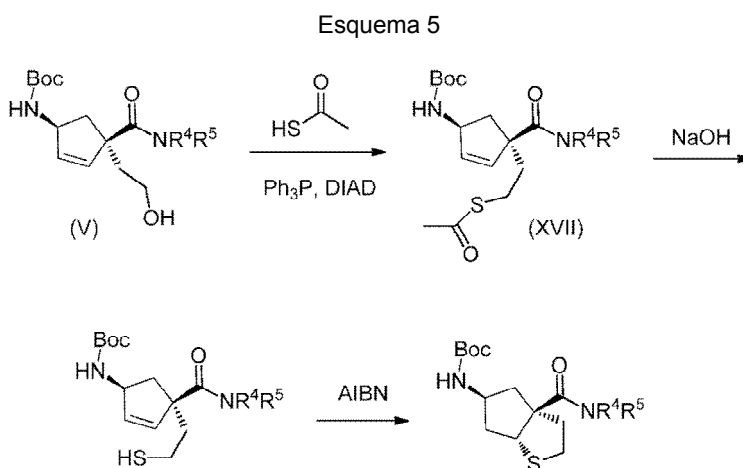
Los compuestos de Fórmula (XV) se pueden preparar según los procedimientos esbozados en el Esquema 4.



Un ácido seleccionado adecuadamente de fórmula (XIII), preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 3 anterior, se hace reaccionar con un reactivo tal como N-(fenilseleno)ftalimida (VI) o cloruro de fenilselenilo, y un ácido de Lewis tal como eterato de borontrifluoruro, en un disolvente tal como DCM o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de 0°C a 50°C, para producir la correspondiente lactona bicíclica de fórmula (XV).

Los compuestos de fórmula (I) en la que A es O y en el que R² y R³ se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar C = O pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de Fórmula (XV) mediante la sustitución de dicho compuesto de fórmula (XV) por el compuesto de fórmula (V) en el Esquema 1, anteriormente.

Los compuestos de Fórmula (XVI) se pueden preparar según los procedimientos esbozados en el Esquema 5.



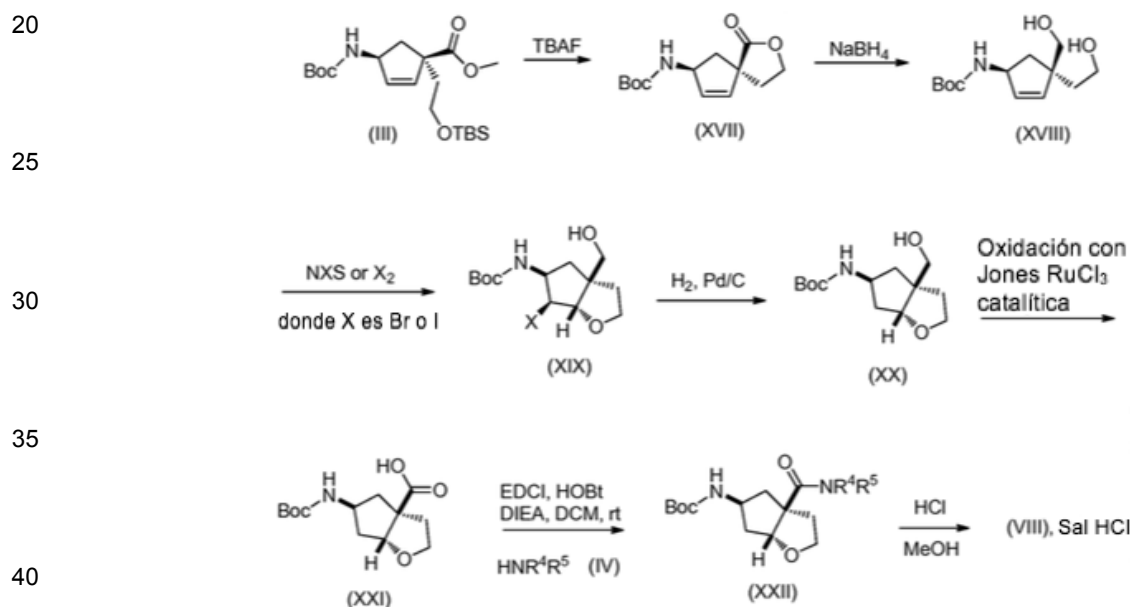
Un alcohol de fórmula (V), preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 1, anteriormente, se hace reaccionar con un tioácido, tal como ácido tioacético, en presencia de una fosfina tal como trifetilfosfina o tributilfosfina y en presencia de un activador agente tal como azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de dietilo (DEAD), en un disolvente tal como THF, éter dietílico, DCM o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de 0°C a 60°C (es decir, en condiciones de Mitsunobu), para producir el tioéster correspondiente de fórmula (XVII).

El tioéster de fórmula (XVII) se hace reaccionar con una base acuosa tal como NaOH, LiOH o KOH, en un disolvente tal como metanol o etanol, a una temperatura de 0°C a 60°C, para producir el correspondiente tiol de fórmula (XVIII).

5 El tiol de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un iniciador de radicales tal como AIBN, en un disolvente tal como benceno o tolueno, a una temperatura de 60°C a 120°C, para producir el tioéter bicíclico correspondiente de fórmula (XVI).

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que A es S, R⁰ es hidrógeno, y en el que R² y R³ son distintos de hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos del Esquema 5, comenzando con el compuesto (XII) (como preparado en el Esquema 3) en lugar del compuesto (V). Además, la alquilación reductora como se describe en el Esquema 1 se puede emplear por un experto ordinario en la técnica como un medio para la transformación de estos compuestos de fórmula (I) en la que A es S y R⁰ es H a compuestos de fórmula (I) donde A es S y R⁰ es distinto de H.

15 Los compuestos de Fórmula (VIII) se pueden preparar alternativamente de acuerdo con el procedimiento del Esquema 6.



45 Un compuesto de fórmula (III), preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 1 anterior, se cicla por reacción con un agente seleccionado adecuadamente de-sililante, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, y similares, en un disolvente tal como THF, y similares, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C para dar la correspondiente lactona de fórmula (XVII).

50 La lactona de fórmula (XVII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como NaBH₄, LiAlH₄, y similares, en un disolvente adecuadamente seleccionado, tal como THF, y similares, en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C, para producir el diol correspondiente de fórmula (XVIII).

55 El diol de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un reactivo de halogenación seleccionado adecuadamente tal como N-bromo-succinimida, N-yodo-succinimida, Br₂, y similares, en un disolvente tal como THF, EtOAc, CH₂Cl₂, y similares, en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, para producir el correspondiente compuesto intermedio de fórmula (XIX).

60 El intermedio de fórmula (XIX) se hidrogena por reaccionar con gas hidrógeno, en un disolvente o mezcla de disolventes, tales como THF, EtOAc, metanol, y similares, en presencia de un catalizador seleccionado adecuadamente, tal como Pd/C, Pt/C, y similares, a aproximadamente temperatura ambiente, para producir el alcohol correspondiente de fórmula (XX).

65 Alternativamente, el compuesto intermedio de fórmula (XIX) se puede hacer reaccionar con un agente reductor tal como tri-*n*-butilstanano, tris(trimetilsililo)silano, y similares, en presencia de un iniciador de radicales tal como AIBN, y similares, en un disolvente tal como benceno, tolueno, y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C para producir el alcohol de fórmula (XX) correspondiente.

El alcohol de fórmula (XX) se hace reaccionar con un oxidante seleccionado adecuadamente tal como CrO_3 , Ru/NaIO_4 , KMnO_4 y similares, en un disolvente tal como acetona, agua, y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C , para producir el ácido carboxílico correspondiente de fórmula (XXI).

El ácido carboxílico de fórmula (XXI) se hace reaccionar con una amina adecuadamente seleccionada de la fórmula (IV), en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop, DCC, y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano, 1,2-dicloroetano, y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C , para producir la correspondiente amida de fórmula (XXII).

La amida de fórmula (XXII) se desprotege por reacción bajo condiciones ácidas, tales como HCl en MeOH, a temperatura que varía de aproximadamente 25°C a aproximadamente 80°C , para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII), que luego se puede hacer reaccionar, como se describe en el Esquema 1 anterior, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que A es O, y en el que R^0 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (XVIII) se puede hacer reaccionar con N-(fenilseleno)ftalimida (VI) o cloruro de feniloselenilo, en presencia de un ácido de Lewis seleccionado adecuadamente tal como éterato de trifluoruro de boro, y similares, en un disolvente tal como DCM, 1,2-dicloroetano, y similares, a una temperatura en el intervalo de forma aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C , para producir el éter cíclico correspondiente de fórmula (XIX), donde X es ph-Se.

El éter cíclico de fórmula (XIX) se hace reaccionar después con un agente seleccionado adecuadamente reductor tal como tri-*n*-butilstanano, tris(trimetilsililo)silano, y similares, en presencia de un iniciador de radicales tal como AIBN, y similares, en un disolvente tal como benceno, tolueno, y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C para dar el correspondiente compuesto intermedio de fórmula (XX).

El intermedio de fórmula (XX) se hace reaccionar como se describe anteriormente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que A es O, y en el que R^0 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno.

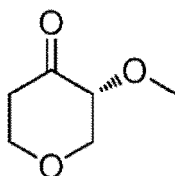
Además, la alquilación reductora como se describe en el Esquema 1 puede ser empleada por un experto ordinario en la técnica como un medio para la transformación de estos compuestos de fórmula (I) donde A es O y R^0 es H a compuestos de fórmula (I) donde A es O y R^0 es otro que H.

EJEMPLOS

Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos por aquellos que son expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos están pensados para representar ejemplos de la invención y no se destinan de ninguna manera a ser un límite de la invención.

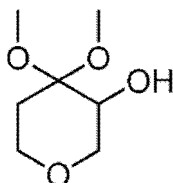
Intermedio 1

(R)-3-metoxidihidro-2H-piran-4(3H)-ona



Paso A

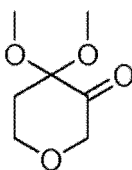
4,4-Dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol



Un matraz de fondo redondo de 12-L de 4 bocas con un agitador superior, se cargó con MeOH (8,18 L) y hidróxido de potasio (400,5 g, 2,4 mol) mientras se agitaba a temperatura ambiente hasta que la base se disolvió completamente (se observó una reacción exotérmica). La mezcla homogénea se enfrió a 0°C con un baño de hielo-acetona. Para un embudo de adición de 500 ml se cargó con tetrahidro-4H-piran-4-ona (250 g, 2,5 mol) y después de que la temperatura de la solución de KOH-metanol alcanzó 0°C, la piranona se añadió gota a gota mientras que se mantenía la temperatura a < 5°C. Después de agitarse durante 1,5 h, se añadió yodo (704 g, 1,1 mol) en porciones durante un periodo de 1,5 h manteniendo la temperatura a <5°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo remanente se trató con tolueno (1,5 L) y se agitó durante 1/2 h. Un sólido precipitado, se separó por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (330 g, 81%) como un aceite de color ámbar.

Paso B

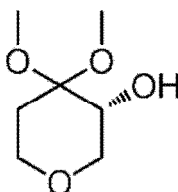
4, 4-Dimetoxidihidro-2H-piran-3(4H)-ona



Un matraz Morton de 12-L de 4 bocas matraz equipado con un agitador aéreo, termopar, y dos embudos de adición se cargó con cloruro de oxalilo (130 ml, 1,49 mol) y CH₂Cl₂ (2,5 L). La solución se enfrió con baño de hielo seco/acetona a -72°C. DMSO (178 ml, 2,50 mol) se añadió a través de embudo de adición en CH₂Cl₂ (530 ml) durante un periodo de 1/2 h mientras que se mantenía la temperatura a o por debajo de -70°C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 30 min adicionales y 4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol (preparado como la Etapa A, 200 g, 1,23 mol) en CH₂Cl₂ (630 ml) se añadió lentamente (~ 1/2 h) a partir de un embudo de adición manteniendo la temperatura a o por debajo de -70°C. Después de agitarse durante 30 min adicionales, Et₃N (870 ml, 6,24 mol) se añadió, la temperatura alcanzó -42°C y se dejó caer hacia abajo a aprox. -70°C. La mezcla agitada se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto crudo más sólido Et₃N·HCl. La mezcla se filtró y se aclaró con EtOAc (2 x 500 ml). El filtrado se concentró de nuevo hasta una suspensión. La suspensión se diluyó con EtOAc (aprox 1 L), se filtró, y se concentró de nuevo para dar un aceite ámbar que contiene el producto y DMSO residual como los componentes primarios. Después de la purificación sobre gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo en heptanos, el compuesto del título (285 g, 90%) se produjo como un sólido marrón.

Paso C1

(R)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol

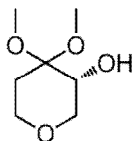


Un matraz de fondo redondo de 12-L de 4 bocas equipado con un agitador de cabeza de aire, embudo de adición con adaptador de entrada de nitrógeno, condensador y termopar, se cargó con S-(-)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina (40 g, 0,12 mol) y THF (2,2 L). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 40°C, entonces Me₂S·BH₃ se añadió (108 ml, 1,15 mol) a la mezcla de THF-catalizador a través de una jeringa. Un embudo de adición cargado con 4, 4-dimetoxidihidro-2H-piran-3(4H)-ona (como se ha preparado en la etapa anterior, 165 g, 0,59 mol) en THF (2,1 L) se añadió gota a gota durante un periodo de 7 h. Después de completarse la adición, la reacción se dejó en agitación durante 18 h a 40°C. La reacción se enfrió a 10°C en un baño de hielo-acetona y se extinguió mediante la adición lenta de MeOH (1,1 L) durante un periodo de 1 h. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de cesarse la evolución de gas, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio para dar 188 g. La purificación sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y heptanos proporcionó el compuesto del título (166 g, 99%, GC quiral 93% ee) como un aceite amarillo.

Paso C (alternativo)

(R)-4, 4-Dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol

5



10

15

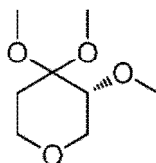
20

Un matraz de fondo redondo de 12-L de 4 bocas equipado con un agitador de cabeza de aire, embudo de adición con adaptador de entrada de nitrógeno, condensador y termopar, se cargó con S-(-)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina (78 g, 0,28 mol) y THF (2,7 L). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 40°C mientras que el complejo de borano-N,N-dietilanilina (280 ml, 1,57 mol) se añadió a la mezcla de catalizador de THF a través de embudo de adición durante 40 min. Un matraz Erlenmeyer de 4 L se cargó con una mezcla de 4, 4-dimetoxidihidro-2H-piran-3-(4H)-ona (como se ha preparado en la Etapa B, 225 g, 1,4 mol) en THF (2,7 L) y se añadió gota a gota durante un período de 8 h a través de la bomba dosificadora. Después de la adición, la reacción se dejó en agitación durante 18 h a 40°C. La reacción se enfrió a 10°C en un baño de hielo-acetona y se extinguió mediante la adición lenta de MeOH (1,35 l) durante un período de 1 h; después de completarse la adición de MeOH, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de cesarse la evolución de gas, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio para dar 365 g. Después de la purificación sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc en heptanos el compuesto del título (157 g, 69%, GC quiral 95,5% ee) se produjo como un aceite amarillo.

25 Etapa D

(R)-3, 4, 4-Trimetoxitetrahidro-2H-pirano

30



35

40

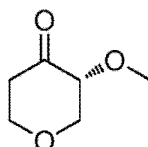
45

Un matraz de fondo redondo de 12-L de 4 bocas equipado con un agitador de aire elevado, embudo de adición con adaptador de entrada de nitrógeno, condensador y termopar, se cargó CON(R)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol (tal como se preparó en la etapa anterior, 163 g, 1,0 mol) en THF (2,4 L) y se agitó en baño de hielo/acetona hasta <0°C. Se añadió KOtBu (113 g, 1,0 mol) en una porción, y después de agitarse 45 min, sulfato de dimetilo (95 ml, 1,0 mol) se añadió a través de embudo de adición durante 15 min. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en un matraz de separación que contenía H₂O (1,2 L) y CH₂Cl₂ (1,2 L) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (900 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,0 L; Nota: la capa orgánica estaba en la parte superior), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (177,1 g, 99%, GC quiral 94,4% ee) como una luz aceite de color amarillo.

Etapa E

50 (R)-3-metoxidihidro-2H-piran-4(3H)-ona

55



60

65

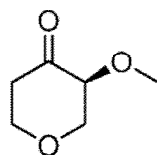
Una mezcla agitada de (R)-3, 4, 4-trimetoxitetrahidro-2H-pirano (como se ha preparado en la etapa anterior, 141 g, 0,80 mol), en THF (3,6 L) y H₂O (1,1 L) en un baño de hielo/acetona a <0°C, se trató con una solución de HCl (conc., 595 ml, 7,21 mol) añadido a través de un embudo de adición durante 45 min, manteniendo la temperatura <3°C. Después de completarse la adición, la reacción se dejó en agitación durante 1,5 h a 0°C. La reacción se evaporó hasta mantenerse ~ 1,9 L de concentrado. El concentrado se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 1 L). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. NaHCO₃ (1 L),

salmuera (1 L), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (71,4 g, 69%, GC quiral 92% ee) como un aceite que se solidificó al reposar. La rotación óptica: $[\alpha]^{25}_D$ $-6,97^\circ$ ($c = 0,8222$, MeOH); Análisis elemental calc de $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 53,59; H, 7,58; Encontrado: C, 53,64; H, 7,65.

5 Intermedio 2

(S)-3-metoxidihidro-2H-piran-4(3H)-ona

10

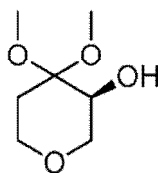


15

Paso A

20 (S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol

25



30

Un matraz de fondo redondo de 5-L de 4 bocas equipado con un agitador superior de aire, embudo de adición con adaptador de entrada de nitrógeno, condensador y un termopar, se cargó CON(R)-(+)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina (34 g, 0,12 mol) y THF (1,2 L). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 40°C , entonces $\text{Me}_2\text{S-BH}_3$ se añadió (63 ml, 0,67 mol) a la mezcla de catalizador de THF a través de una jeringa. Un embudo de adición se cargó con 4, 4-dimetoxidihidro-2H-piran-3(4H)-ona (como se ha preparado en el Intermedio 1, Paso B, 96 g, 0,59 mol) en THF (1,2 L) se añadió gota a gota durante un período de 8 h. Después de la adición, la reacción se dejó en agitación durante 18 h a 40°C . La reacción se enfrió a 10°C en un baño de hielo-acetona y se extinguió mediante la adición lenta de MeOH (600 ml) durante 45 min. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de cesarse la evolución de gas, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio para dar 132 g. La purificación sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y heptanos proporcionó el compuesto del título (80,5 g, 83%, GC quiral 95% ee) como un aceite amarillo.

35

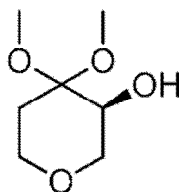
40

Paso A (alternativa 1)

45

(S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol

50



55

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 2, Paso A, usando 0,1 equivalentes de (R)-(+)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina, y sustituyendo complejo de BH_3 -THF de $\text{Me}_2\text{S-BH}_3$. El producto (S)-4, se obtuvo 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol con un rendimiento del 88% y 60% ee.

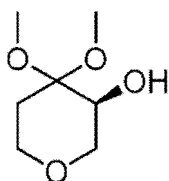
60

Paso A (alternativa 2)

(S)-4, 4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol

65

5



10

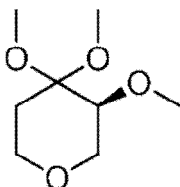
La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 2, Paso A, usando 0,1 equivalentes de (R)-(+)-2-metilo-CBS-oxazaboro-lidina, y sustituyendo catecolborano for $\text{Me}_2\text{S-BH}_3$. El producto (S)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol se obtuvo en <20% de rendimiento y 60% ee.

15

Paso B

(S)-3, 4, 4-trimetoxitetrahydro-2H-pirano

20



25

Un matraz de fondo redondo de 3-L de 4 bocas equipado con un agitador de aire superior, embudo de adición con adaptador de entrada de nitrógeno, condensador y termopar, se cargó CON(S)-4, 4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol (tal como se preparó en el Paso anterior, 80 g, 0,49 mol) en THF (1,1 L) y se agitó en baño de hielo/acetona hasta $<0^\circ\text{C}$. Se añadió K₂CO₃ (56 g, 0,49 mol) en una porción, y después de agitarse durante 45 min, sulfato de dimetilo (47 ml, 0,49 mol) se añadió a través de embudo de adición durante 15 min. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en un matraz de separación que contenía H₂O (1,25 L) y CH₂Cl₂ (1,25 L) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (750 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L; Nota: capa orgánica estaba en la parte superior), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (83,5 g, 96%, GC quiral 94,6% ee) como un aceite de color amarillo ligero.

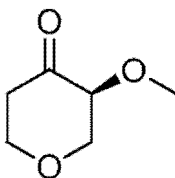
35

40

Paso C

(S)-3-metoxidihidro-2H-piran-4(3H)-ona

45



50

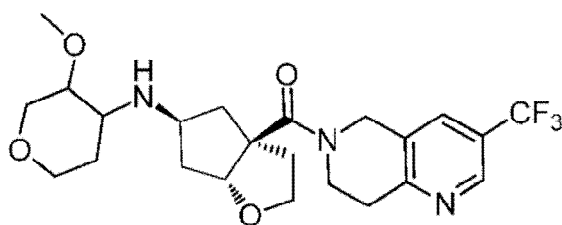
Un matraz de fondo redondo de 5-L de 4 bocas equipado con un agitador de cabeza de aire, adaptador de entrada de nitrógeno, termopar, y el tabique, se cargó con (S)-3, 4, 4-trimetoxitetrahydro-2H-pirano (como se preparó en el Paso anterior, 83 g, 0,47 mol), THF (2,1 L), H₂O (670 ml), y se agitó en baño de hielo/acetona hasta $<0^\circ\text{C}$, en donde una solución de HCl (conc., 350 ml, 4,24 mol) se añadió a través de embudo de adición durante 30 min, manteniendo la temperatura $<2^\circ\text{C}$. Después de completarse la adición, la reacción se dejó en agitación durante 1 h a 0°C . La reacción se evaporó hasta ~ 1,2 L de concentrado se mantuvo. El concentrado se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 750 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. NaHCO₃ (500 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (46,9 g, 77%, GC quiral 91% ee) como un aceite que se solidificó después de sentarse. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} +3,65^\circ$ (c = 1,020, MeOH); Análisis elemental calc para C₆H₁₀O₃: C, 53,39; H, 7,57; Encontrado: 53,59; H, 7,62.

60

65

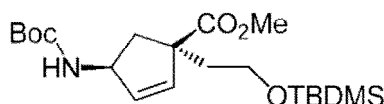
Ejemplo 1

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



Paso A

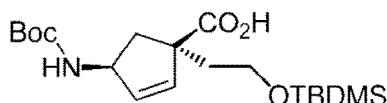
(1S, 4S)-metilo 4-((terc-butoxicarbonilo)amino)-1-(2-((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)ciclopent-2-enocarboxilato



A una solución de LiHMDS en THF (72,9 ml de una solución 1 M, 72,9 mmol, 2,2 ec) a -78°C en atmósfera de Ar se le añadió una solución de (1R, 4S)-metilo 4-((*t*-butoxicarbonilo)amino)ciclopent-2-enocarboxilato (preparado de acuerdo con el procedimiento de US 20050101628 A1 (véase la página 31, columna 1, Procedimiento B, Paso B)), 8,00 g, 33,2 mmol, 1 eq) en THF (40 ml) gota a gota durante 1 h. Después de agitarse durante 30 min, una solución de *t*-butilo (2-yodoetoxi)dimetilsilano (13,29 g, 46,4 mmol, 1,4 ec) en THF (20 ml) se añadió. La solución se mantuvo a -78°C durante 15 min, después se calentó gradualmente a 0°C durante 2 horas, y se mantuvo a 0°C durante 1 h. IN HCl y agua se añadieron, la solución se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La purificación por cromatografía (400 g de columna) eluyendo con EtOAc del 5 al 20%/heptano proporcionó el compuesto del título del Paso A. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 5,76 - 5,85 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,72 - 4,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,57 - 3,64 (m, 2H), 2,24 (dd, $J = 13,9, 8,0$ Hz, 1H), 2,14 (dd, $J = 14,1, 3,5$ Hz, 2H), 1,71 - 1,82 (m, 1H), 1,40 - 1,50 (m, 9H), 0,84 - 0,90 (m, 9H), 0,03 (s, 6H). ESI-MS (m/z): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$: 422,2 (M + 23); encontrado: 422,2.

Paso B

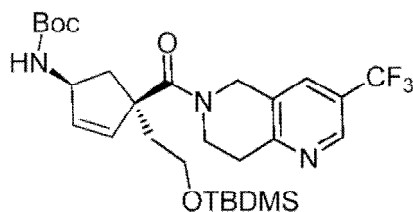
Ácido (1S, 4S)-4-((terc-butoxicarbonilo)amino)-1-(2-((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)ciclopent-2-enocarboxílico



A una solución de producto del Paso A (7,89 g, 19,74 mmol, 1 ec) en metanol (100 ml) a ta se añadió 1 N NaOH (59,2 ml, 59,2 mmol, 3,0 eq). Después de agitarse durante la noche, se eliminó el metanol, se añadió 1 N HCl hasta que la solución era ácida, la solución se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso B. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 5,85 (br s, 2H), 4,97 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 3,71 (br s, 2H), 1,99 - 2,41 (m, 3H), 1,92 (br. s., 1H), 1,44 (br. s., 9H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (br. s., 6H). ESI-MS (m/z): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}$: 408,2 (M + 23); encontrado: 408,3.

Paso C

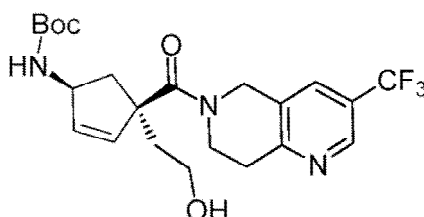
terc-butilo ((1S, 4S)-4-(2-((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)ciclopent-2-en-1-ilo)carbamato



A una solución del producto del Paso B (3,47 g, 8,99 mmol, 1 ec) en DCM (40 ml) a ta se añadió hidrato de HOBt (2,34 g, 15,3 mmol, 1,7 ec) y EDCI (2,58 g, 13,5 mmol, 1,5 ec). Después de 15 min, DIEA (7,8 ml, 45,3 mmol, 5 ec) y 3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-2 HCl (3,71 g, 13,5 mmol, 1 ec) fueron añadidos y la solución se agitó durante la noche a ta. Se añadió NaHCO₃ saturada, la solución se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (columna de 120 g) eluyendo con EtOAc del 25 al 60%/heptano proporcionó el compuesto del título del Paso C. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 4,68 - 4,86 (m, 4H), 3,85- 4,07 (m, 2H), 3,54 - 3,65 (m, 2H), 3,13 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (dd, J = 13,3, 7,7 Hz, 1H), 1,98 -2,16 (m, 2H), 1,85- 1,97 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), -0,02 (d, J = 4,4 Hz, 6H). Calculado para C₂₈H₄₂F₃N₃O₄Si: 570,3 (M+1); encontrado: 570,3.

Paso D

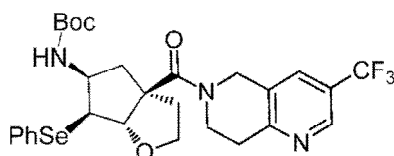
terc-butilo ((1S, 4S)-4-(2-hidroxietilo)-4-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)ciclopent-2-en-1-ilo)carbamato



A una solución del producto del Paso C (3,52 g, 6,18 mmol, 1 ec) en THF (50 ml) a ta se añadió TBAF en THF (12,36 ml de una solución 1 M, 12,36 mmol, 2 ec). Después de 1 h, se añadió agua, la solución se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (80 g de columna) eluyendo con 2 a 6% de metanol/DCM con amoníaco proporcionó el compuesto del título de la Etapa D. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,71 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,28 (dd, J = 5,9, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 5,9, 2,0 Hz, 1H), 4,70 - 4,95 (m, 4H), 3,99 - 4,10 (m, 1H), 3,85- 3,96 (m, 1H), 3,68 (br s, 2H), 3,09 - 3,18 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 12,9, 7,4 Hz, 1H), 1,99 -2,21 (m, 3H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,38 - 1,49 (m, 9H). Calculado para C₂₂H₂₈F₃N₃O₄: 456,2 (M+1); encontrado: 456,2.

Paso E

terc-butilo ((3aS, 5S, 6S, 6aS)-6-(feniloselaniilo)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)carbamato

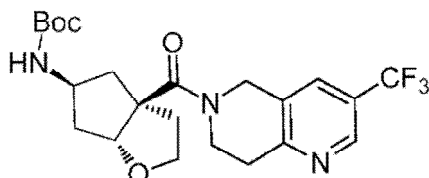


A una solución del producto del Paso D (1,51 g, 3,32 mmol, 1 ec) en DCM (40 ml) a ta bajo Ar se añadió N-(fenilseleno)ftalimida (1,60 g, 4,97 mmol, 1,5 ec) y BF₃-eterato (0,042 ml, 0,33 mmol, 0,1 ec). Después de 2 horas, se añadió 1 N NaOH y se agitó 5 min., se añadió agua, la solución se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (80 g de columna) eluyendo con 50 a 100% EtOAc/heptano proporcionó el compuesto del título de Paso E. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 2H), 7,22 - 7,27 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 5,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,79 -

5,01 (m, 1H), 4,66 - 4,78 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 3,78 - 4,06 (m, 4H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 3,05 - 3,19 (m, 2H), 2,32 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 2H), 2,16 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H). Calculado para C₂₈H₃₂F₃N₃O₄Se: 634,2 (M + 23); encontrado: 634,1.

5 Paso F

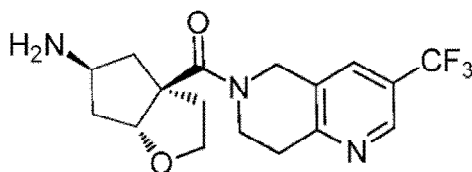
terc-butilo ((3aS, 5S, 6aR)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)carbamato



20 A una solución de producto del Paso E (1,51 g, 2,67 mmol, 1 ec), tris(trimetilsililo)silano (1,72 ml, 5,34 mmol, 2 ec) y AIBN (438 mg, 2,67 mmol, 1 ec) en benceno (20 ml) se calentó a 80°C bajo Ar. Después de 3 horas, se concentró la solución. La purificación por cromatografía (80 g de columna) eluyendo con 50 al 100% EtOAc/heptano proporcionó el compuesto del título del Paso F. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: (br s, 1H) 8,72, 7,71 (br. s., 1H), 4,97 - 5,09 (m, 1H), 4,70 - 4,91 (m, 2H), 4,56 - 4,69 (m, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,80 - 4,07 (m, 3H), 3,71 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,13, 2,07 (br s, 2H)-(br s, 1H) 2,53 (m, 4H), 1,81, 1,61 - 1,72 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). Calculado para C₂₂H₂₈F₃N₃O₄: 478,2 (M + 23); encontrado: 478,2.

Paso G

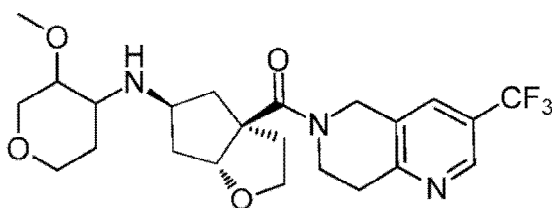
30 ((3aS, 5S, 6aR)-5-aminohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



45 A una solución de producto del Paso F (12,54 g, 24,8 mmol, 1 ec) en DCM (100 ml) a ta se adde d TFA (20 ml, 261 mmol, 10,6 ec). Después de 1 h, se concentró la solución. Se añadió NaOH₃ M y la solución se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso G. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (s, 1H), 7,69, 5,07 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,71 (br s, 1H). - 4,90 (m, 2H), 3,84 - 4,03 (m, 3H), 3,58 - 3,71 (m, 2H), 3,09 - 3,20 (m, 2H), 2,14 - 2,41 (m, 3H), 1,99 - 2,13 (m, 1H), 1,65 - 1,75 (m, 1H), 1,43 - 1,58 (m, 1H). Calculado para C₁₇H₂₀F₃N₃O₂: 356,2 (M+1); encontrado: 356,3.

50 Paso H

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



65 A una solución de producto del Paso G (119 mg, 0,33 mmol, 1 ec) en DCM a temperatura ambiente se añadió ácido acético (0,01 ml, 0,17 mmol, 0,5 ec), 3-metoxitetrahidro-4H-piran-4-ona (131 mg, 1,0 mmol, 3 ec) y

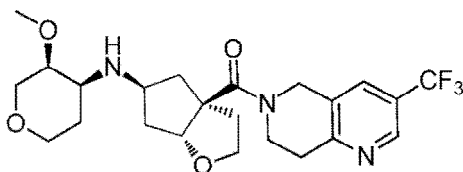
triacetoxiborohidruo de sodio (355 mg, 1,67 mmol, 5 ec). Después de agitarse durante la noche, se añadió solución saturada de NaHCO₃, la solución se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (12 g) eluyendo con 4 a 8% de metanol/DCM con amonía produjo el compuesto del título del Ejemplo 1. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: (Br s, 1H) 8,72, 7,70 (br. s, 1H), 4,98 - 5,14 (m, 1H), 4,70 - 4,89 (m, 2H), 3,80 - 4,18 (m, 5H), 3,25 - 3,75 (m, 8H), 3,07 - 3,24 (m, 2H), 2,53 - 2,89 (m, 1H), 2,01 - 2,48 (m, 4H), 1,39 - 1,88 (m, 5H). Calculado para C₂₃H₃₀F₃N₃O₄: 470,2 (M+1); encontrado: 470,2.

Separación del Ejemplo 1 por HPLC quiral dio 4 productos, Ejemplo 2, Ejemplo 3, Ejemplo 4 y el Ejemplo 5.

10 Ejemplo 2

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

15



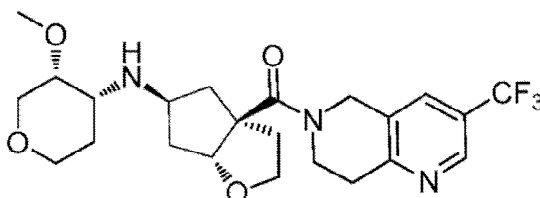
20

25 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,71 (s, 1H), 7,70, 5,05 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,88 (m, 2H), 4,08 ((br s, 1H). dd, J = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 3,81 - 4,04 (m, 4H), 3,66 (td, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 4H), 3,24 - 3,34 (m, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,14 - 2,46 (m, 3H), 1,99 - 2,14 (m, 1H), 1,45 - 1,86 (m, 5H). Calculado para C₂₃H₃₀F₃N₃O₄: 470,2 (M+1); encontrado: 470,2.

30 Ejemplo 3

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3R, 4R)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

35



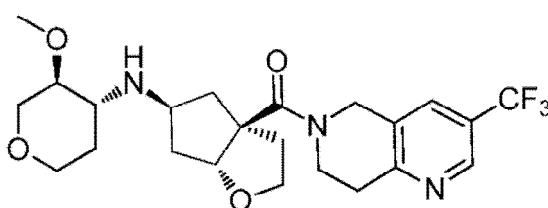
40

45 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: (Br s, 1H) 8,72 (s, 1H), 7,70, 5,06 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,78, 4,05 (br s, 2H). (dd, J = 12,6, 4,0 Hz, 1H), 3,84 - 4,02 (m, 4H), 3,65 (td, J = 8,9, 7,0 Hz, 1H), 3,55 (dt, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 4H), 3,27 - 3,35 (m, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,75 - (br s, 1H) 2,85 (m, 1H), 2,35, 2,24 (dd, J = 13,0, 5,4 Hz, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 1H), 1,59 - 1,85 (m, 4H), 1,48 (ddd, J = 13,2, 10,8, 4,9 Hz, 1H). Calculado para C₂₃H₃₀F₃N₃O₄: 470,2 (M+1); encontrado: 470,2.

50 Ejemplo 4

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4R)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona (la estereoquímica relativa del anillo metoxipiran es trans, la estereoquímica absoluta es desconocida, pero en frente del Ejemplo 5)

55



60

65

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: (Br s, 1H) 8,72 (s, 1H), 7,70, 5,01 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,78, (br s, 2H). 4,04 - 4,16 (m, 1H), 3,81 - 4,04 (m, 4H), 3,49 - 3,70 (m, 2H), 3,27 - 3,44 (m, 4H), 3,15 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,96 - 3,09 (m, 2H), 2,59 (br s, 1H), 2,19 - 2,44 (m, 3H), 2,00 - 2,13 (m, 1H), 1,95 (dt, J = 13,4, 2,1 Hz, 1H), 1,62 - 1,87 (m, 2H), 1,57 (ddd, J = 13,4, 10,9, 5,0 Hz, 1H), 1,38 - 1,51 (m, 1H). Calculado para C₂₃H₃₀F₃N₃O₄: 470,2 (M+1); encontrado: 470,2.

5

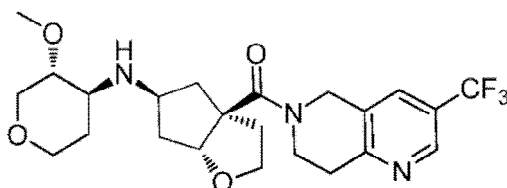
Ejemplo 5

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3R, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

10

(la estereoquímica relativa del anillo de metoxipiran es trans, la estereoquímica absoluta es desconocida, pero opuesta a la del Ejemplo 4)

15



20

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (s, 1H), 7,69, 5,06 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,67 - 4,93 (m, 2H), 4,10 ((br s, 1H). d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,79 - 4,04 (m, 4H), 3,48 - 3,69 (m, 2H), 3,29 - 3,42 (m, 4H), 3,14 (br s, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 2,21 - 2,43 (m, 3H), 2,02 - 2,15 (m, 1H), 1,98 (d, J = 24,5 Hz, 1H), 1,57 - 1,81 (m, 2H), 1,30 - 1,48 (m, 2H). Calculado para C₂₃H₃₀F₃N₃O₄: 470,2 (M+1); encontrado: 470,2.

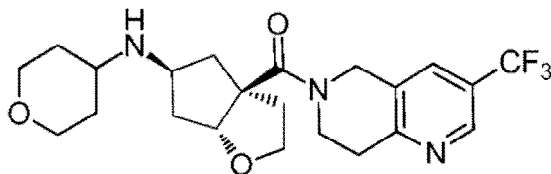
25

Ejemplo 6

((3aS, 5S, 6aR)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

30

35



40

El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 1, Etapa G y tetrahydro-4H-piran-4-ona siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa H. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (br s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 5,04 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,78 (br s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,53 - 3,75 (m, 2H), 3,28 - 3,49 (m, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,62 - 2,81 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 12,8, 5,5 Hz, 3H), 1,99 - 2,17 (m, 1H), 1,60 - 1,92 (m, 3H), 1,18 - 1,57 (m, 5H). Calculado para C₂₂H₂₈F₃N₃O₃: 440,2 (M+1); encontrado: 440,2.

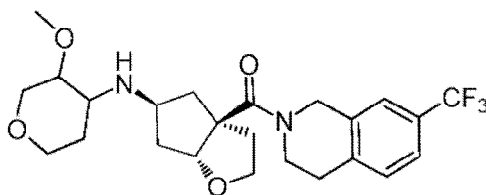
45

Ejemplo 7

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(7-(trifluorometilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-ilo)metanona

50

55



60

El compuesto del título se preparó de la reacción del producto del Paso B del Ejemplo 1 y 7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, y luego siguiendo Ejemplo 1 Pasos D a través de H.

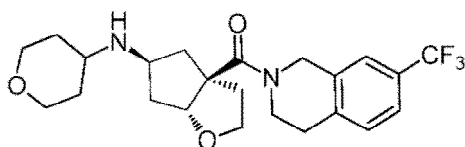
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 4,99 - 5,10 (m, 1H), 4,72 (br s, 2H), 4,02 - 4,16 (m, 1H), 3,70 - 4,02 (m, 4H), 3,47 - 3,59 (m, 1H), 3,22 - 3,46 (m, 6H), 2,86 - 3,09 (m, 3H), 2,77 (br s, 1H),

65

2,13 - 2,44 (m, 3H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 1,35- 1,88 (m, 5H). Calculado para C₂₄H₃₁F₃N₂O₄: 470,2 (M+1); encontrado: 470,2.

Ejemplo 8

((3aS, 5S, 6aR)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(7-(trifluorometilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2-(1H)-ilo)metanona

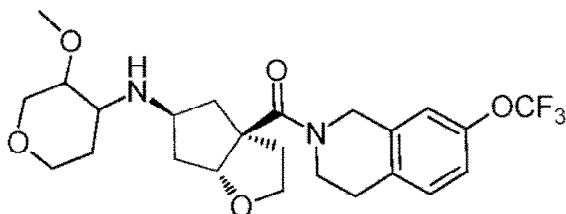


El compuesto del título se preparó a partir reacción del producto del Paso B del Ejemplo 1 y 7-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, siguiendo pasos D a través de G y, a continuación, utilizando tetrahydro-4H-piran-4-ona siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso H.

JNJ46713953, ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,31 - 7,50 (m, 2H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 5,05 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,72 (br s, 2H), 3,90 - 4,05 (m, 3H), 3,70 - 3,85 (m, 2H), 3,52 - 3,70 (m, 2H), 3,30 - 3,45 (m, 2H), 2,95 (br s, 2H), 2,70 (br s, 1H), 2,18 - 2,44 (m, 3H), 2,00 - 2,12 (m, 1H), 1,60-1,89 (m, 2H), 1,23 - 1,53 (m, 5H). Calculado para C₂₃H₂₉F₃N₂O₃: 439,2 (M+1); encontrado: 439,2.

Ejemplo 9

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(7-(trifluorometoxi)-3,4dihidroisoquinolina-2(1H)-ilo)metanona

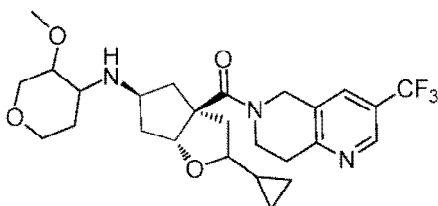


El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Paso B del Ejemplo 1 y 7-(trifluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, y luego siguiente Ejemplo 1 Pasos D a través de H.

Calculado para C₂₄H₃₁F₃N₂O₅: 485,2 (M+1); encontrado: 485,2.

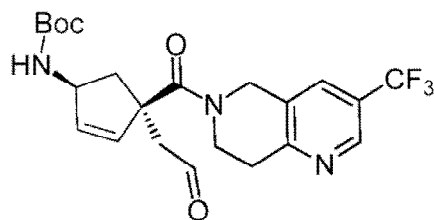
Ejemplo 10

((3aS, 5S, 6aR)-2-ciclopropilo-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



Paso A

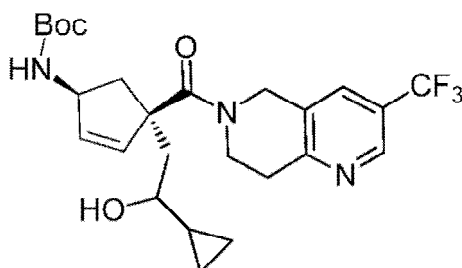
terc-butilo ((1S, 4S)-4-(2-oxoetilo)-4-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)ciclopent-2-en-1-ilo)carbamato



A una solución del producto del Ejemplo 1, Etapa D (417 mg, 0,92 mmol, 1 ec) en DCM (20 ml) a 0°C se le añadió peryodinato de Dess-Martin (427 mg, 1,01 mmol, 1,1 ec). Después de 1 hora, se añadieron bicarbonato sódico saturado y tiosulfato de sodio, después de 10 minutos, la acuosa se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (columna de 12 g) eluyendo con EtOAc del 30 al 60%/heptano proporcionó el compuesto del título del Paso A. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,31 (dd, J = 5,6, 1,7 Hz, 1H), 5,91 (dd, J = 5,6, 1,5 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,65 - 4,87 (m, 3H), 4,07 - 4,21 (m, 1H), 3,79 - 3,95 (m, 1H), 3,10 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 16,6, 1,5 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 13,1, 7,7 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). Calculado para C₂₂H₂₆F₃N₃O₄: 454,2 (M+1); encontrado: 454,2.

Paso B

terc-butilo ((1S, 4S)-4-(2-ciclopropilo-2-hidroxi-etilo)-4-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)ciclopent-2-en-1-ilo)carbamato



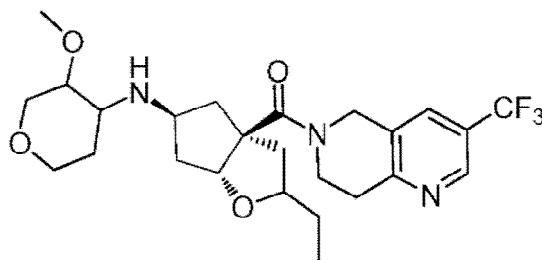
A una solución de bromuro de magnesio de ciclopropilo (6,88 ml de una solución 0,5 M en THF, 3,44 mmol, 8 ec) en THF (5 ml) a 0°C bajo Ar se añadió una solución del producto del Paso A (195 mg, 0,43 mmol, 1 ec) en THF (17 ml) gota a gota durante 30 min. Después de 45 min, NH₄Cl saturada se añadió, se extrajo la solución con acetato de etilo, los orgánicos combinados, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (columna de 12 g) eluyendo con 30 a 100% EtOAc/heptano proporcionó el compuesto del título del Paso B como una mezcla de diastereómeros. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,70 (br s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 6,11 - 6,42 (m, 1H), 5,77 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 12,2 Hz, 4H), 4,03 (dt, J = 12,8, 6,2 Hz, 1H), 3,81 - 3,98 (m, 1H), 3,59 - 3,75 (m, 2H), 3,03 - 3,25 (m, 2H), 2,69 - 3,00 (m, 2H), 2,19 - 2,67 (m, 3H), 1,91 - 2,18 (m, 3H), 1,55 - 1,88 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 0,88 - 0,99 (m, 1H), 0,42 - 0,56 (m, 2H), 0,14 - 0,35 (m, 2H). Calculado para C₂₅H₃₂F₃N₃O₄: 496,2 (M+1); encontrado: 496,2.

El compuesto del título del Ejemplo 10 se hizo tomando el producto del Ejemplo 10, Paso B y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos E a través de H.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 5,01 - 5,29 (m, 1H), 4,65 - 4,90 (m, 2H), 3,74 - 4,15 (m, 5H), 3,70 (dd, J = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 3,23 - 3,55 (m, 7H), 3,14 (br s, 2H), 3,05 (ddd, J = 10,0, 8,2, 6,0 Hz, 1H), 2,69 - 2,87 (m, 1H), 2,36 - 2,52 (m, 1H), 2,06 - 2,36 (m, 3H), 1,66 - 1,97 (m, 2H), 1,33 - 1,52 (m, 1H), 0,83 - 0,98 (m, 1H), 0,43 - 0,66 (m, 2H), 0,36 (dt, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 0,10 - 0,24 (m, 1H). Calculado para C₂₆H₃₄F₃N₃O₄: 510,3 (M+1); encontrado: 510,3.

Ejemplo 11

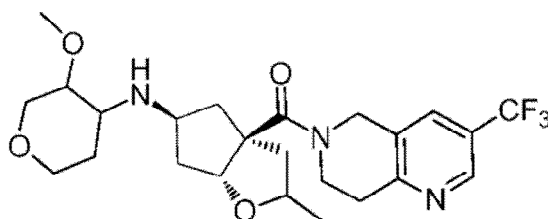
((3aS, 5S, 6aR)-2-etilo-5-((3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



15 El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 10, Paso A y bromuro de magnesio etílico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso B, y luego tomar ese producto y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, etapas E a través de H. ^1H RMN (MeOD) δ : 8,72 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 4,94 - 5,13 (m, 1H), 4,70 - 4,86 (m, 2H), 4,25 (br. s, 1H), 3,76 - 4,14 (m, 4H), 3,62 - 3,75 (m, 1H), 3,35 - 3,60 (m, 7H), 3,13 (dd, J = 3,3, 1,6 Hz, 2H), 2,33 - 2,75 (m, 3H), 1,69 - 2,10 (m, 5H), 1,39 - 1,69 (m, 2H), 0,87 - 1,01 (m, 3H). Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 498,3 (M+1); encontrado: 498,2.

20 Ejemplo 12

25 ((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-metilhexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

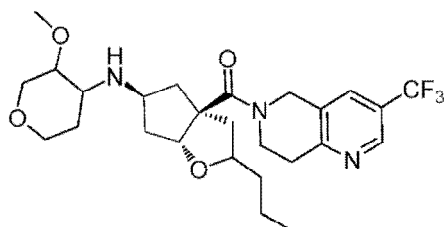


40 El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 10, Paso A y bromuro de magnesio de metilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso B, y luego tomar ese producto y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos E a través H.

^1H RMN (MeOD) δ : 8,72 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H.), 4,96 - 5,21 (m, 1H), 4,70 - 4,87 (m, 2H), 4,21 - 4,36 (m, 1H), 3,77 - 4,18 (m, 5H), 3,32 - 3,62 (m, 7H), 3,00 - 3,23 (m, 2H), 2,32 - 2,76 (m, 3H), 1,68 - 2,06 (m, 5H), 1,16 - 1,29 (m, 3H). Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 484,2 (M+1); encontrado: 484,2.

45 Ejemplo 13

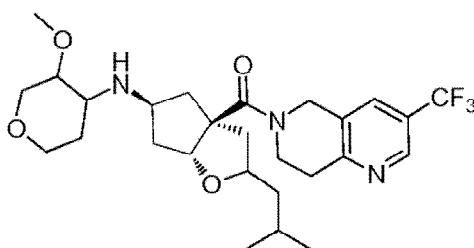
50 ((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-propilhexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



65 El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 10, Paso A y bromuro de magnesio de propilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso B, y luego tomar ese producto y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos E a través H. Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 512,3 (M+1); encontrado: 512,2.

Ejemplo 14

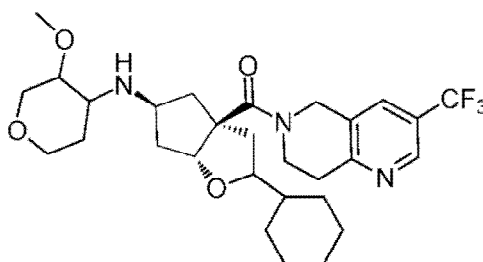
((3aS, 5S, 6aR)-2-isobutilo-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 10, Paso A y bromuro de magnesio de isobutilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso B, y luego tomar ese producto y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos E a través de H. Calculado para C₂₇H₃₈F₃N₃O₄: 526,3 (M+1); encontrado: 526,3.

Ejemplo 15

((3aS, 5S, 6aR)-2-ciclohexilo-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

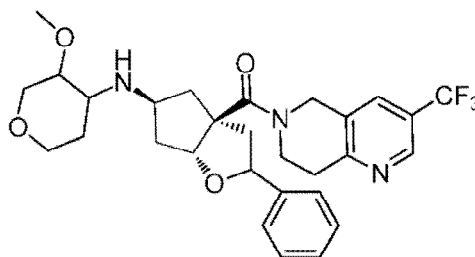


El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 10, Paso A y bromuro de magnesio de ciclohexilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso B, y luego tomar ese producto y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos E a través de H.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,71 (br s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 4,98 - 5,21 (m, 1H), 4,65 - 4,94 (m, 2H), 3,68 - 4,17 (m, 5H), 3,23 - 3,64 (m, 8H), 3,13, (br s, 2H) 2,69 - 2,86 (m, 1H), 1,86 - 2,35 (m, 6H), 1,32 - 1,79 (m, 8H), 1,10 - 1,30 (m, 3H), 0,86 - 1,06 (m, 2H). Calculado para C₂₉H₄₀F₃N₃O₄: 552,3 (M+1); encontrado: 553,2.

Ejemplo 16

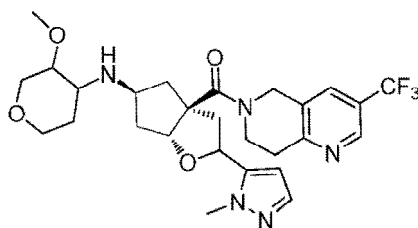
((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-fenilohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 10, Paso A y bromuro de magnesio de fenilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso B, y luego tomar ese producto y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos E a través de H. Calculado para C₂₉H₃₄F₃N₃O₄: 546,3 (M+1); encontrado: 546,3.

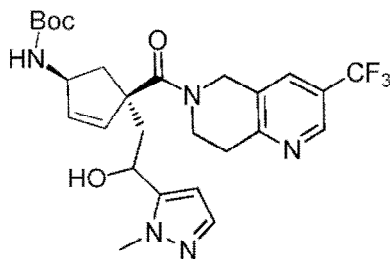
Ejemplo 17

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



Paso A

terc-butilo ((1S, 4S)-4-(2-hidroxi-2-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)etilo)-4-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)ciclopent-2-en-1-ilo)carbamato

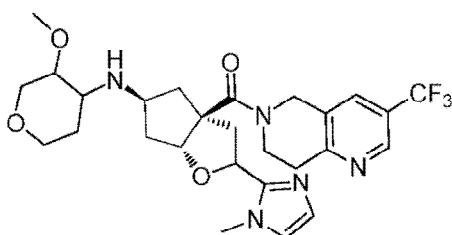


A una solución de 1-metilpirazol (0,165 mmol, 1,98 mmol, 3 ec) en THF (8 ml) a -78°C bajo Ar se añadió *n*-BuLi (0,77 ml de una solución de 2,5 M en hexano, 1,92 mmol, 2,9 ec) y la solución se agitó durante 1 h. A continuación, una solución del producto del Ejemplo 10, Paso A (300 mg, 0,66 mmol, 1 ec) en THF (8 ml) se añadió durante 5 min. Después de 1 hora, Se añadió NH_4Cl saturada, se extrajo la solución con acetato de etilo, se combinaron los orgánicos, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La purificación por cromatografía (columna de 12 g) eluyendo con EtOAc del 50 al 100%/heptano al 5 a 10% de metanol/DCM proporcionó el compuesto del título del Paso A como una mezcla de diastereómeros. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 8,70 (s, 1H), 7,62 - 7,80 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,19 - 6,49 (m, 1H), 6,09 (br. s, 1H), 5,87 (dd, $J = 17,9, 5,6$ Hz, 1H), 4,54 - 5,03 (m, 5H), 3,74 - 3,96 (m, 4H), 3,48 (s, 1H), 2,90 - 3,23 (m, 2H), 2,46 - 2,87 (m, 2H), 2,06 - 2,39 (m, 2H), 1,73 - 1,98 (m, 1H), 1,43 (br s, 9H). Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: 558,2 (M + 23); encontrado: 558,2.

El compuesto del título del Ejemplo 17 se hizo tomando el producto del Ejemplo 17, Paso A y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos E a través de H. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 8,73 (br. s., 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,32 - 7,48 (m, 1H), 5,90 - 6,28 (m, 1H), 5,08 - 5,36 (m, 1H), 4,64 - 4,98 (m, 2H), 3,76 - 4,17 (m, 7H), 3,50 - 3,74 (m, 1H), 3,23 - 3,50 (m, 6H), 3,16 (br s, 2H), 2,66 - 2,86 (m, 1H), 2,15 - 2,64 (m, 4H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 1,42 - 1,91 (m, 3H). Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: 550,3 (M+1); encontrado: 550,2.

Ejemplo 18

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



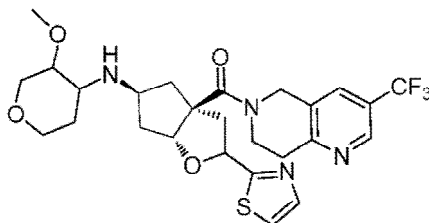
El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 10, Paso A y 1-metilimidazol siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, Paso A, y luego tomar ese producto y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos E a través de H. Calculado para C₂₇H₃₄F₃N₅O₄: 550,3 (M+1); encontrado: 550,2.

5

Ejemplo 19

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2-(tiazol-2-ilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

10



15

20

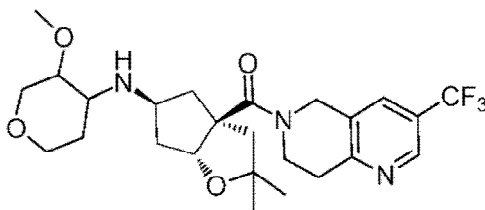
El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 10, Paso A y tiazol siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, Paso A y, a continuación, tomando dicho producto y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos E a H. Calculado para C₂₆H₃₁F₃N₄O₄S: 553,3 (M+1); encontrado: 553,3.

25

Ejemplo 20

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)-2,2-dimetilhexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

30



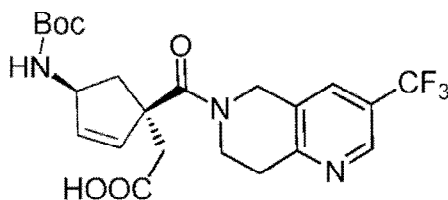
35

40

Paso A

2-((1S,4S)-4-((terc-butoxicarbonilo)amino)-1-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)ciclopent-2-en-1-ilo)ácido acético

45



50

55

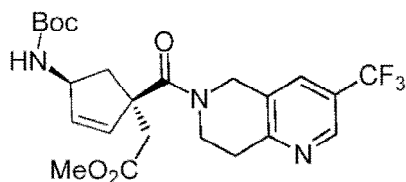
A una solución del producto del Ejemplo 1, Paso D (508 mg, 1,12 mmol, 1 ec) en acetona (10 ml) a 0°C se añadió solución de oxidación de Jones (0,46 ml, 1,23 mmol, 1,1 ec). Después de 2 h, se añadió agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto del Paso A que se utilizó sin purificar en la siguiente etapa. Calculado para C₂₂H₂₆F₃N₃O₅: 492,2 (M + 23); encontrado: 492,1.

60

Paso B

metilo 2-((1S, 4S)-4-((terc-butoxicarbonilo)amino)-1-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)ciclopent-2-en-1-ilo)acetato

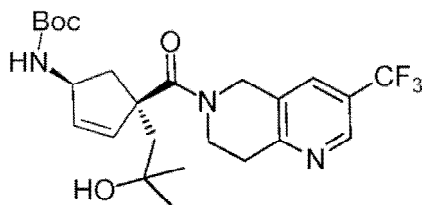
65



A una solución del producto del Paso A (436 mg, 0,84 mmol, 1 ec) en metanol (20 ml) a 0°C se añadió diazometano de trimetilsililo (5 ml de una solución de 2 M en hexanos, 10 mmol, 11,9 ec) hasta persistir el color amarillo. La solución amarilla se concentró. La purificación por cromatografía (24 g de columna) eluyendo con EtOAc del 40 al 80%/heptano proporcionó el producto del Paso B. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,83 (m, 3H), 4,07 - 4,20 (m, 1H), 3,79 - 3,93 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,08 - 3,19 (m, 2H), 3,04 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). Calculado para C₂₃H₂₈F₃N₃O₅: 506,2 (M + 23); encontrado: 506,2.

Paso C

terc-butilo ((1S, 4S)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-4-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbono - ilo)ciclopent-2-en-1-ilo)carbamato

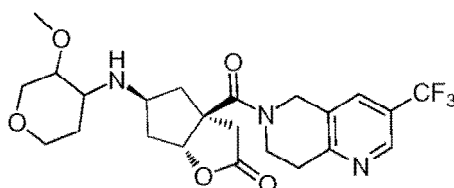


A una solución de cloruro de metilo magnesio (2,62 ml de una solución 0,3 M en THF, 7,86 mmol, 20 ec) en THF (6 ml) a 0°C bajo Ar se añadió una solución del producto del Paso B (190 mg, 0,39 mmol, 1 ec) en THF (6 ml) gota a gota durante 30 min. Después de 30 min, se añadió NH₄Cl saturada, se extrajo la solución con acetato de etilo, los orgánicos combinados, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (columna de 12 g) eluyendo con 40 a 100% EtOAc/heptano proporcionó el producto del Paso C. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 5,6, 1,5 Hz, 1H), 4,60 - 4,96 (m, 4H), 4,05 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,89 (dt, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 12,6, 6,5 Hz, 1H), 2,10 - 2,27 (m, 2H), 1,80 - 1,96 (m, 2H), 1,35 - 1,49 (m, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). Calculado para C₂₄H₃₂F₃N₃O₄: 506,2 (M + 23); encontrado: 506,2.

El compuesto del título del Ejemplo 20 se hizo tomando el producto del Paso C y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos E a través de H. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (br s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 5,16 - 5,27 (m, 1H), 4,78 (br s, 2H), 4,01 - 4,13 (m, 1H), 3,75 - 3,99 (m, 4H), 3,53 - 3,67 (m, 1H), 3,22 - 3,48 (m, 6H), 3,12 (br s, 2H), 2,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,09 - 2,40 (m, 3H), 1,84 - 2,00 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 1,42 - 1,53 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). Calculado para C₂₅H₃₄F₃N₃O₄: 498,2 (M+1); encontrado: 498,2.

Ejemplo 21

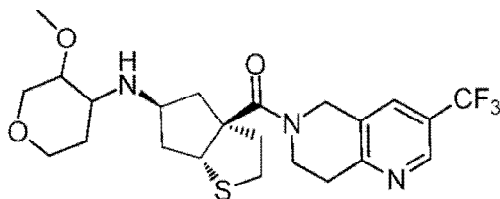
(3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona



El compuesto del título del Ejemplo 21 se hizo tomando el producto del Ejemplo 20, Paso A y siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplo 1, Pasos E a través de H. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,74 (br. s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 5,70 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,88 (m, 2H), 4,08 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,80 (br s, 1H), 3,47 - 3,61 (m, 2H), 3,24 - 3,46 (m, 5H), 3,15 (br s, 2H), 3,03 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,83 (br s, 2H), 2,23 - 2,47 (m, 2H), 1,53 - 1,76 (m, 6H). Calculado para C₂₃H₂₈F₃N₃O₅: 484,2 (M+1); encontrado: 484,2.

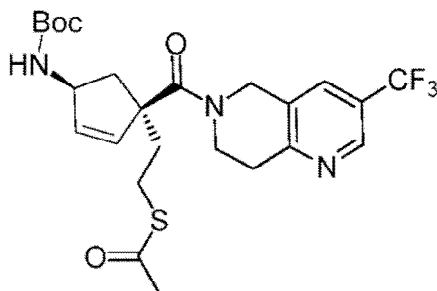
Ejemplo 22

((3aR, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]tiofen-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



Paso A

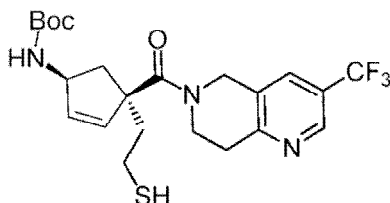
S-(2-((1S, 4S)-4-((terc-butoxicarbonilo)amino)-1-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)ciclopent-2-en-1-ilo)etilo) etanotioato



A una solución del producto del Ejemplo 1, Paso D (1,950 mg, 3,98 mmol, 1 ec) en THF (40 ml) a ta bajo Ar se añadió trifenilfosfina (2,09 g, 7,96 mmol, 2 ec), azodicarboxilato de diisopropilo (1,55 ml, 7,96 mmol, 2 ec) y ácido tioacético (0,59 ml, 7,96 mmol, 2 ec). Después de 2 h, el agua y NaHCO₃ saturada se añadieron, la acuosa se extrajo con éter, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (80 g de columna) eluyendo con 30 a 60% ETOAc/heptano proporcionó el producto del Paso A. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,71 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,21 (dd, J = 5,6, 1,7 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 4,75 - 4,94 (m, 3H), 4,64 - 4,75 (m, 1H), 3,96 - 4,07 (m, 1H), 3,86 - 3,96 (m, 1H), 3,14 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,69 - 2,79 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,95 - 2,13 (m, 2H), 1,81 - 1,94 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). Calculado para C₂₄H₃₀F₃N₃O₄S: 536,2 (M + 23); encontrado: 536,2.

Paso B

terc-butilo ((1S, 4S)-4-(2-mercaptoetilo)-4-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)ciclopent-2-en-1-ilo)carbamato

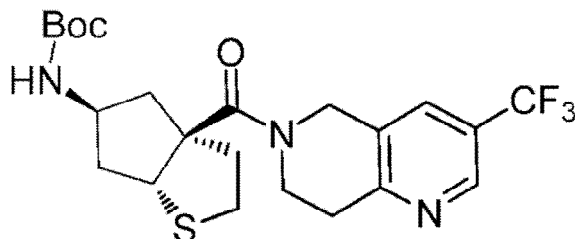


A una solución de producto del Paso A (1,74 g, 3,39 mmol, 1 ec) en metanol (100 ml) a ta bajo Ar

(desgasificado) se añadió 0,2 N de NaOH (85 ml, 85 mmol, 5 ec) que se desgasificó por burbujeo de Ar a través de la solución antes de la adición. Después de 2 h, se concentró el metanol, se añadió 6 N HCl hasta que la solución era ácida, la acuosa se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto del Paso B, que se utilizó sin purificar en el próximo paso. Calculado para C₂₂H₂₈F₃N₃O₃S: 494,2 (M + 23); encontrado: 494,1.

Paso C

terc-butilo ((3aR, 5S, 6aR)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]tiofen-5-ilo)carbamato

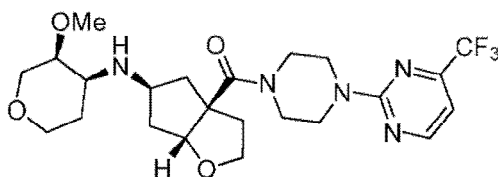


A una solución del producto del Paso B (1,25 g, 2,65 mmol, 1 ec) en benceno (300 ml) a ta bajo Ar (desgasificado) se añadió AIBN (435 mg, 2,65 mmol, 1 ec) y la solución se calentó a 85°C durante 3 días, concentrándose a continuación. La purificación por cromatografía (columna de 40 g) eluyendo con EtOAc del 25 al 60 a 100%/heptano proporcionó el producto del Paso C. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,65 - 4,90 (m, 3H), 4,23 - 4,60 (m, 2H), 3,87 - 4,06 (m, 2H), 3,10 - 3,16 (m, 2H), 2,99 - 3,09 (m, 1H), 2,87 - 2,98 (m, 1H), 1,95 - 2,38 (m, 6H), 1,40 (s, 9H). Calculado para C₂₂H₂₈F₃N₃O₃S: 494,2 (M + 23); encontrado: 494,1.

El compuesto del título del Ejemplo 22 se hizo tomando el producto del Ejemplo 22, Paso C y siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos G y H. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,73 - 4,93 (m, 2H), 4,67 (br s, 1H), 4,04 - 4,17 (m, 1H), 3,94 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 3,61 - 3,77 (m, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 4H), 3,26 - 3,36 (m, 2H), 3,06 - 3,19 (m, 2H), 2,80 - 3,05 (m, 3H), 2,31 (br. s., 2H), 2,05 - 2,21 (m, 3H), 1,83 - 1,99 (m, 1H), 1,60 - 1,83 (m, 2H). Calculado para C₂₃H₃₀F₃N₃O₃S: 486,2 (M+1); encontrado: 486,2.

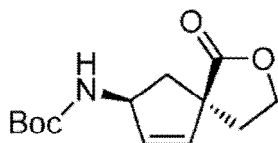
Ejemplo 23

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(4-(4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)piperazina-1-ilo)metanona



Paso A

terc-butilo ((5S, 7S)-1-oxo-2-oxaespиро[4.4]non-8-en-7-ilo)carbamato

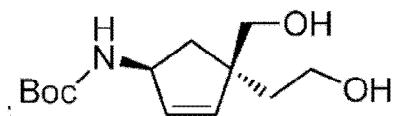


Un matraz de fondo redondo de 12-L de tres bocas con una agitador mecánico superior, embudo de adición de 2-L y nitrógeno, se cargó el producto del Ejemplo 1, Paso A (1,149 g, 2,875 mol, 1 ec) y THF (5,75 l). El embudo de adición se cargó con TBAF (solución 1 M en THF, 2,875 L, 2,875 mol, 1 ec) y se añadió esta solución

gota a gota durante ~ 1 h. La temperatura aumentó del 17 al 21°C y la reacción era clara naranja al final. La reacción se agitó durante 1 h a ta, cuando se juzgó completa por TLC y HPLC. La reacción se vertió en un matraz de decantación de 22-L cargado con EtOAc (4 L) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 L). La capa orgánica se lavó con salmuera adicional (3 x 2 L) y se desecharon estas fracciones acuosas. Se añadió heptano (4 L) y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 2 L), salmuera (2 x 2 L) y la capa orgánica transparente se comprobó por RMN para la eliminación de n-Bu₄NX. La capa orgánica se evaporó a 45°C a aproximadamente 750 ml, cuando la solución se volvió turbia, se añadió heptano (800 ml) y resultó la cristalización instantánea de un sólido blanco. Se añadió más heptano (300 ml) y la mezcla se arremolinó a 40°C durante 10 min en el baño rotavapor. Se añadió hielo a la bañera y la suspensión se agitó a 13°C durante 10 min. El sólido se filtró en un embudo Buchner, se lavó con heptano (3 x 100 ml) y se proporciona el producto del Paso A. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6,02 (dd, J = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 6,5 Hz, 2H), 2,21 - 2,39 (m, 3H), 2,07 (dd, J = 13,8, 2,6 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). Calculado para C₁₃H₁₉NO₄: 276,1 (M + 23); encontrado: 276,1.

Paso B

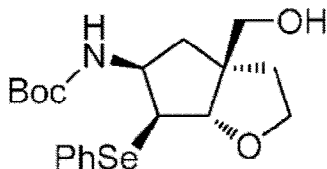
terc-butilo ((1S, 4S)-4-(2-hidroxiethyl)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ilo)carbamato



Un matraz de fondo redondo de 5-L de tres bocas equipado con un agitador mecánico, adaptador Claisen con sonda de temperatura y entrada de nitrógeno, y N 2 de salida se purgó con nitrógeno durante 2 h antes de su uso. Se añadieron el producto del Paso A (255,9 g, 1,01 mol, 1 ec) y MeOH (2 L) y la solución se enfrió a 2°C en un baño de hielo. NaBH₄ se añadió (75 g, 1,98 mol, 2 ec) en ~ 5 porciones iguales; la temperatura exotérmica a 17°C antes de volver a 6°C, cuando se añadió la siguiente parte. La adición tomó ~ 2,5 h y la reacción se juzgó completa por HPLC después de la última adición. La reacción se inactivó a 7°C por adición de NH₄Cl acuosa (saturado, 1 L), en la que la temperatura se elevó a aproximadamente 10°C. La mezcla turbia blanca se concentró en un evaporador rotatorio a aproximadamente 1 L (45°C baño) cuando dio como resultado un sólido blanco con un poco de líquido. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc (1 L cada uno), se transfirió a un embudo de separación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (125 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de Celite y se evaporaron a una temperatura de baño de 55°C y proporcionó el producto del Paso B como un aceite espeso. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 5,74 (s, 2H), 4,65 - 4,95 (m, 2H), 3,70 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,40 - 3,57 (m, 2H), 2,76 (br. s., 1H), 2,28 (br. s., 1H), 2,19 (dd, J = 13,4, 8,8 Hz, 1H), 1,70 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,55 (dd, J = 13,8, 4,0 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). Calculado para C₁₃H₂₃NO₄: 280,2 (M + 23); encontrado: 280,2.

Paso C

terc-butilo ((3aR, 5S, 6S, 6aS)-3a-(hidroximetil)-6-(feniloselanyl)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)carbamato

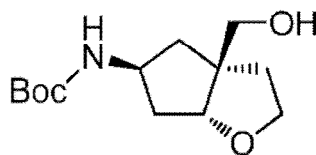


A un matraz de fondo redondo de 12-L de tres bocas equipado con un agitador mecánico, adaptador Claisen con una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura, y una salida de nitrógeno se cargó con el producto del Paso B (382 g, 1,26 mol, 1 ec) y CH₂Cl₂ (6,5 L). Se añadió N-(fenilseleno)ftalimida (419 g, 1,39 mol, 1,1 ec) seguido de éterato de BF₃ (16 ml, 0,126 mol, 0,1 ec) añadido directamente por cilindro graduado. La reacción se subió de manera constante de 15°C a 24°C y dentro de 10 min, la reacción formó un precipitado de color rosa. Diez minutos más tarde, la reacción se volvió gruesa con un precipitado blanco y la temperatura comenzó a disminuir. La reacción se comprobó por HPLC y se encontró que era completa. La reacción se filtró a través de Celite (eliminación de la impureza de ftalimida), la torta del filtro se lavó con CH₂Cl₂ (750 ml) hasta que el filtrado ya no era de color naranja. El filtrado se transfirió a un embudo separador, se lavó con NaOH acuoso (0,5 M, 2 x 1350 ml), salmuera (2 x 1 L), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. [Una segunda ejecución se llevó a cabo con 382 g de producto del Paso B, en las mismas condiciones, y se trató y se combinó en este punto]. Con alrededor de orgánicos de 3 L, tolueno (3 L, ~ 4 ml/g de material de partida) se añadió y la evaporación continuó. Poco después de la adición de tolueno, la cristalización se produjo. El matraz de fondo redondo de 20-L se transfirió a un manto calefactor, y se

calentó el contenido a 80°C, hasta que el sólido se disolvió. El matraz se transfirió de nuevo al evaporador rotatorio, se utilizó material de referencia para sembrar la cristalización, y el matraz se arremolinó (sin calor) hasta que el producto comenzó a cristalizar. Se añadió hielo al baño y el contenido del matraz se arremolinaba a 15°C (temp externa) durante 30 min. El producto se filtró, se lavó con tolueno enfriado con hielo y durante 1 h se secó al aire, y se obtuvo el producto del Paso C. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,23 a 7,29 (m, 3H), 5,05 (br s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,86 - 3,97 (m, 2H), 3,57 - 3,69 (m, 3H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 1,73 - 1,86 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). Calculado para C₁₉H₂₇NO₄Se: 436,1 (M + 23) ; encontrado: 436,1.

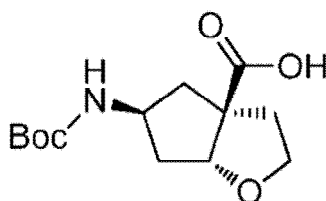
Paso D

terc-butilo ((3aR, 5S, 6aR)-3a-(hidroximetilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)carbamato



Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 22 L equipado con agitador mecánico, manta calefactora, sonda de temperatura, entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo con salida de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante 30 min antes de su uso. El producto del Paso C (603,5 g, 1,46 mol, 1 ec), AIBN (241 g, 1,46 mol, 1 ec), tris(trimetilsililo)silano (910 ml, 2,93 mol, 2 ec) y tolueno (16,3 L) se añadió y la suspensión se desgasificó con una purga de nitrógeno a través de la suspensión durante 20 min. La reacción se calentó a 80-83°C durante 1 h después de cuyo tiempo el calor se apagó, y la reacción se enfrió a ta durante 12-18 h. TLC mostró que la reacción era completa. La reacción se vertió directamente en una columna Biotage seco columna 5-kg que se eluyó con 16 L de 50% de EtOAc en heptano, seguido de 32 L de EtOAc y siempre que el producto del Paso D de un aceite espeso de oro, que cristalizó lentamente en reposo. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 4,64, 4,07 - 4,25 (m, 2H), 3,89 (ddd, J = 8,8, 7,2, 4,5 Hz, 1H), 3,53 - 3,67 (m, (brd s, 1H). 3H), 2,17 (dd, J = 13,3, 6,2 Hz, 1H), 1,98 - 2,06 (m, 1H), 1,86 - 1,97 (m, 1H), 1,68 - 1,81 (m, 2H), 1,46 - 1,56 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). Calculado para C₁₃H₂₃NO₄: 202,2 (M-55); encontrado: 202,2.

Paso E (3aS, 5S, 6aR)-5-((terc-butoxicarbonilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ácido carboxílico



Un matraz de fondo redondo de 22-L de cuatro bocas equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, 1-L de embudo de adición con salida de nitrógeno, una sonda de temperatura, y un baño externo para la refrigeración se purgó con nitrógeno durante la noche. Una solución del producto del Paso D (426 g, 1,57 mol) se añadió con acetona (8,1 L), el matraz se enfrió a 7°C, y el embudo de adición se cargó con el reactivo de Jones (710 ml). Se añadió el oxidante gota a gota durante 1 h 20 min, manteniendo la temperatura entre 7- 9°C. Después de añadirse la primera 200 ml, se formó una bola verde que hizo agitación muy difícil. Después de añadirse aproximadamente 1/2 del oxidante, LCMS se llevó a cabo para seguir la reacción. Al final de la adición, la suspensión verde de oliva resultó con un toque de rojo (exceso de Jones). El baño de hielo se retiró, la reacción se agitó a ta durante 1 h después de cuyo tiempo la reacción se juzgó completa. Se añadió alcohol isopropílico (40 ml), se agitó la reacción durante 25 min, y se añadió agua (800 ml), que causó una buena separación de trozo verde de la capa de acetona/agua. El agua/acetona se separó por decantación y se evaporó. El trozo verde se disolvió en agua (1,5 L), se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 L). La capa acuosa se comprobó mediante TLC y se encontró que contenía ningún producto, por lo que se descarta. El extracto orgánico se guarda para combinarse más tarde. El concentrado de agua/acetona verde se evaporó a aproximadamente 5-7 L, hasta que la solución parecía turbia. El concentrado se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 3L, 3 x 1L) y la capa acuosa se comprobó después de cada extracción para la presencia de producto. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 ml) lo que causó una terrible emulsión. La emulsión se rompe por adición de agua y EtOAc (~ 500 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), pero no de manera muy eficaz cuando un poco de agua llegó a través durante la filtración. Cerca del final de la evaporación, se redujo la tasa de destilación, y resultó un aceite amarillo espeso. Se añadió MeCN (500 ml) a la olla, el baño de evaporador rotatorio se calentó a 50°C, y

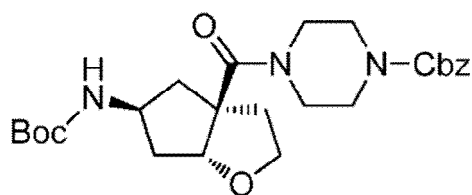
el contenido se sembró con material de referencia. Un sólido fino blanco se formó lentamente dentro unos 10 min. La siembra se hizo una segunda vez, y continuó el remolinar durante otros 10 min a 50°C. La cristalización se detectó visualmente, el baño se drena y se llena de hielo, y el matraz se arremolinaba a 0°C durante 30 min, dando como resultado un sólido blanco espeso. El sólido se filtró, se lavó con helado de MeCN (2 x 100 ml) y el sólido se secó al aire durante la noche. El producto del Paso E se aisló como un sólido blanco, que fluye libremente. ¹H RMN (MeOH) δ: 4,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,00 - 4,13 (m, 1H), 3,89 - 3,98 (m, 1H), 3,63 (td, J = 9,1, 5,7 Hz, 1H), 2,54 (ddd, J = 12,6, 5,7, 3,2 Hz, 1H), 1,93 - 2,13 (m, 3H), 1,74 - 1,87 (m, 1H), 1,53 - 1,66 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). Calculado para C₁₃H₂₁NO₅: 294,1 (M + 23); encontrado: 294,1.

10 Paso F

(bencilo 4-((3aS, 5S, 6aR)-5-((terc-butoxicarbonilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-carbonilo)piperazina-1-carboxilato

15

20



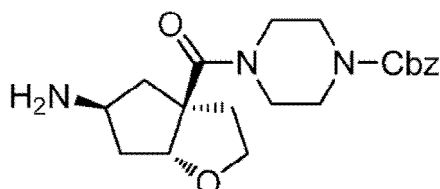
25 El producto del Paso F se preparó a partir de la reacción del producto del Paso E y bencilo piperazina-1-carboxilato siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Paso C. Calculado para C₂₅H₃₅N₃O₆: 496,2 (M + 23); encontrado: 496,0.

30 Paso G

Bencilo 4-((3aS, 5S, 6aR)-5-aminohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-carbonilo)piperazina-1-carboxilato

35

40



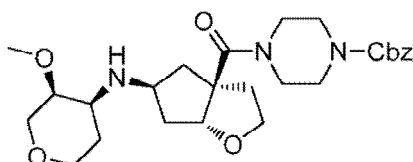
45 El producto del Paso G se preparó a partir de la reacción del producto del Paso F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Paso G. Calculado para C₂₀H₂₇N₃O₄: 374,2 (M+1); encontrado: 374,2.

Paso H

50 bencilo 4-((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-carbonilo)piperazina-1-carboxilato

55

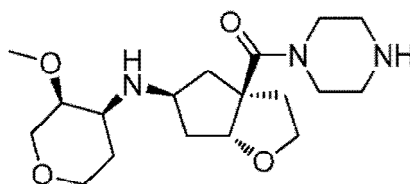
60



El producto del Paso H se preparó a partir de la reacción del producto del Paso G y (R)-3-metoxidihidro-2H-piran-4(3H)-ona (Compuesto intermedio 1) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso H. Calculado para C₂₆H₃₇N₃O₆: 488,3 (M+1); encontrado: 488,1.

65 Paso I

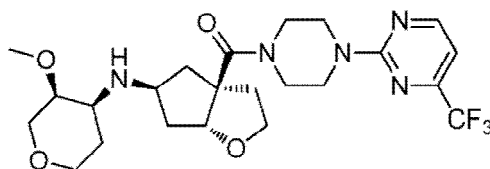
((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(piperazina-1-ilo)metanona



Una solución del producto del Paso H (405 mg, 0,83 mmol, 1 ec) y 5% Pd/C (100 mg) en etanol (10 ml) a ta se colocó bajo un globo de gas hidrógeno durante la noche. La suspensión se filtró a través de celite, se lavó con metanol, y los filtrados se concentraron para dar el producto del Paso I como una goma. Calculado para C18H31N3O4: 354,2 (M+1); encontrado: 354,2.

Paso J

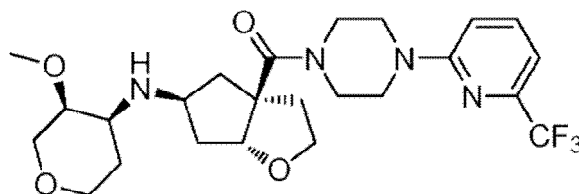
((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(4-(4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)piperazina-1-ilo)metanona



Una solución del producto del Paso I (40 mg, 0,11 mmol, 1 ec), DIEA (0,06 ml, 0,34 mmol, 3 ec) y 2-cloro-4-pirimidina (trifluorometilo) (0,04 ml, 0,34 mmol, 3 ec) en una mezcla de 10: 1 de dioxano/DMSO (1 ml) en un vial bajo Ar se calentó a 100°C durante la noche. Se añadió agua, la solución se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (columna de 4 g) eluyendo con 5 a 10% de MeOH/DCM dio el compuesto del título del Ejemplo 23. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,53 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 3,51 - 4,00 (m, 13H), 3,36 - 3,47 (m, 4H), 3,25- 3,36 (m, 2H), 2,78 (dt, J = 10,2, 3,8 Hz, 1H), 2,34 (ddd, J = 12,3, 6,7, 3,3 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 2H), 2,01 (dt, J = 12,3, 8,3 Hz, 1H), 1,45- 1,90 (m, 4H). Calculado para C23H32F3N5O4: 500,2 (M+1); encontrado: 500,3.

Ejemplo 24

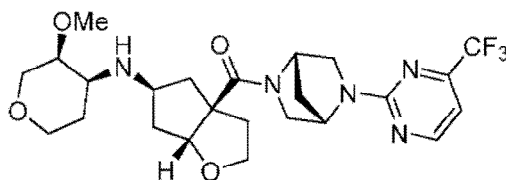
((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(4-(6-(trifluorometilo) piridina-2-ilo)piperazina-1-ilo)metanona



El compuesto del título del Ejemplo 24 se hizo tomando el producto del Ejemplo 23 Paso I y reaccionando con 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Paso J. ¹H RMN (CLOROFORMO - d) δ: 7,63 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 3,96 (qd, J = 7,8, 3,5 Hz, 2H), 3,47 - 3,88 (m, 10H), 3,37 - 3,47 (m, 4H), 3,26 - 3,37 (m, 2H), 2,78 (dt, J = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 2,34 (ddd, J = 12,2, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,13 - 2,27 (m, 2H), 2,01 (dt, J = 12,3, 8,5 Hz, 1H), 1,60 - 1,88 (m, 4H), 1,54 (ddd, J = 13,1, 10,9, 4,8 Hz, 1H). Calculado para C24H33F3N4O4: 499,3 (M+1); encontrado: 499,4.

Ejemplo 25

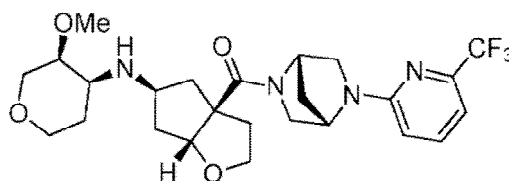
((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)((1S, 4S)-5-(4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo)metanona



El compuesto del título del Ejemplo 25 se hizo tomando el producto del Ejemplo 23, Paso E y reaccionando con (1S, 4S)-N-Cbz-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Paso F, y luego siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 23, Pasos G a través de J. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,70 - 5,20 (m, 3H), 4,07 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 3,83 - 4,00 (m, 2H), 3,50 - 3,79 (m, 5H), 3,22 - 3,48 (m, 7H), 2,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,82 - 2,30 (m, 7H), 1,40 - 1,82 (m, 4H). Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: 512,2 (M+1); encontrado: 512,3.

Ejemplo 26

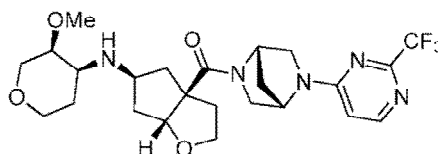
((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)((1S, 4S)-5-(6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo)metanona



El compuesto del título del Ejemplo 26 se hizo tomando el producto del Ejemplo 23, Paso E y reaccionando con (1S, 4S)-N-Cbz-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 23, Paso F, a continuación, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 23, Pasos G a través de I, y después hacer reaccionar ese producto con 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Paso J. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 6,40 - 6,57 (m, 1H), 4,65 - 5,18 (m, 3H), 4,05 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,82 - 3,99 (m, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,19 - 3,59 (m, 10H), 2,53 - 2,85 (m, 1H), 1,84 - 2,29 (m, 7H), 1,44 - 1,78 (m, 4H). Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 511,3 (M+1); encontrado: 511,2.

Ejemplo 27

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)((1S, 4S)-5-(2-(trifluorometilo)pirimidina-4-ilo)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo)metanona



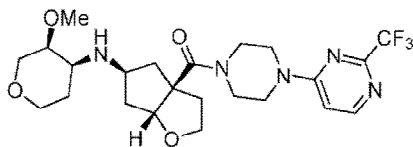
El compuesto del título se hizo tomando el producto del Ejemplo 23, Paso E y reaccionando con (1S, 4S)-N-Cbz-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Paso F, a continuación, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 23, Pasos G a través de I, y después hacer reaccionar ese producto con 4-cloro-2-(trifluorometilo)pirimidina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Paso J. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,27 - 8,43 (m, 1H), 6,24 - 6,60 (m, 1H), 5,25 - 5,48 (m, 1H), 4,50 - 5,23 (m, 2H), 4,07 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,85 - 4,02 (m, 2H), 3,58 - 3,73 (m, 3H), 3,23 - 3,56 (m, 9H), 2,55 - 2,91 (m, 1H), 1,86 - 2,35 (m, 7H), 1,35 - 1,82 (m, 4H). Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: 512,2 (M+1); encontrado: 512,2.

Ejemplo 28

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(4-(2-

(trifluorometilo)pirimidina-4-ilo)piperazina-1-ilo)metanona

5



10

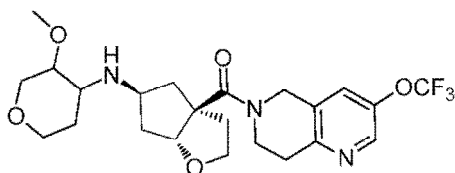
El compuesto del título se hizo tomando el producto del Ejemplo 23, Etapa I y reaccionando con 4-cloro-2-(trifluorometilo)pirimidina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Paso J. ^1H RMN (CLOROFORMO d) δ : 8,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 12,2, 2,7 Hz, 1H), 3,90 - 4,02 (m, 2H), 3,47 - 3,90 (m, 10H), 3,36 - 3,46 (m, 4H), 3,26 - 3,36 (m, 2H), 2,77 (dt, J = 10,1, 3,7 Hz, 1H), 2,32 (ddd, J = 12,1, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,19 (td, J = 12,8, 6,2 Hz, 2H), 1,95-2,08 (m, 1H), 1,59 - 1,86 (m, 4H), 1,54 (ddd, J = 13,1, 11,1, 4,9 Hz, 1H). Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: 500,2 (M+1); encontrado: 500,2.

15

Ejemplo 29

20 ((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

25



30

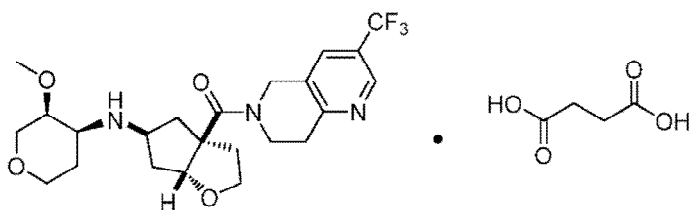
El compuesto del título se preparó a partir de reacción del producto del Ejemplo 23, Paso E y 3-(trifluorometoxi)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C y, a continuación, siguiendo procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos G y H. ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : (br s, 1H) 8,40, 7,35 (br s, 1H), 5,05 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,74 (br s, 2H), 3,78 - 4,16 (m, 5H), 3,48 - 3,74 (m, 2H), 3,24 - 3,46 (m, 6H), 3,08 (br. s, 2H), 2,81 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,17 - 2,40 (m, 3H), 1,91 - 2,12 (m, 3H), 1,53 - 1,88 (m, 3H). Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 486,2 (M+1); encontrado: 486,1.

35

Ejemplo 30

40 ((3aS, 5S, 6aR)-5-((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilamino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona succinato

45



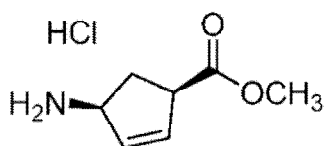
50

Paso A

55

(1R, 4S)-metilo 4-aminociclopent-2-enocarboxilato clorhidrato

60

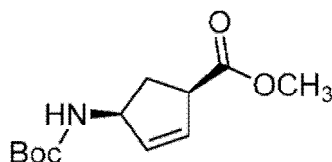


65 Una solución de (1S, 4R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (725 g, 6,64 mol) en MeOH (2,2 L) se agitó en un baño de hielo para 0°C . Se añadió cloruro de tionilo (290 ml, 3,99 mol) gota a gota durante un período de 2,25

h mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 13°C. La reacción se agitó durante 2 horas a 8°C. Se añadió acetato de isopropilo (16,3 L) y la suspensión se agitó durante 1 h. El sólido se filtró con un embudo Buchner, se lavó con acetato de isopropilo (~ 1 L) y el sólido se dejó durante la noche con aire seco para producir un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d 6) δ = 8,44 (br s, 3 H), 5,99 - 6,16 (m, 1 H), 5,90 (dt, J = 2,4, 5,3 Hz, 1 H), 4,17 (br s, 1 H), 3,56 - 3,79 (m, 4 H), 2,56 (m, 1 H), 1,84 - 2,04 (m, 1 H).

Paso B

(1R, 4S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopent-2-enocarboxilato



Una solución del producto del Paso A (551 g, 3,10 mol), CH₂Cl₂ (15,5 L), y di-t-butilo (684 g, 3,10 mol) se agitó a 2°C con un baño de hielo. Se añadió trietilamina (435 ml, 3,12 mol) durante 1 h 5 min a una velocidad que no exceda de 3°C. La reacción se agitó durante 2 h. Se evaporaron los volátiles, el producto bruto se suspendió en una mezcla de EtOAc y heptano, el sólido se filtró a través de gel de sílice, y se lavó con EtOAc adicional en heptano. Los orgánicos se evaporaron y proporcionó el producto del Paso B como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz,) δ = 5,87 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,85 - 5,02 (m, 1 H), 4,72 - 4,85 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,47 (m, 1 H), 2,51 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 1,88 (s, 1 H), 1,44 (s, 10 H).

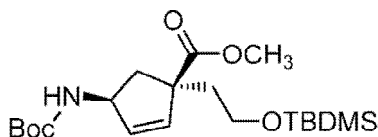
Paso C (1,1-dimetiletilo) (2-yodoetoxi)dimetilsilano



Yodoetanol (2,68 kg, 15,4 mol), CH₂Cl₂ (12 L) y imidazol (1,556 kg, 22,63 mol) se enfrió en un baño de hielo. Una solución de t-butildimetilclorosilano (2.536 kg, 16,32 mol) en CH₂Cl₂ se añadió (2,5 L) a la reacción durante un período de 2 h. La suspensión blanca resultante se dejó calentar a ta durante una 18 h. La reacción se elaboró por lavado con agua y salmuera). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto del Paso C como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 3,75 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,11 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 0,77 - 0,89 (m, 10 H), 0,00 (s, 6 H).

Paso D

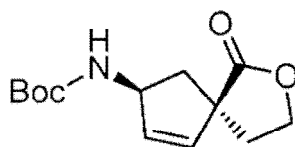
(1S, 4S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilo)ciclopent-2-enocarboxilato



A una solución de -70°C de LiHMDS en THF (1 M, 6,97 L, 6,97 mol) se añadió una solución del producto del Paso B (763,5 g, 3,16 mol) en THF (800 ml) durante un período de 2 h, manteniendo la temperatura a o por debajo de -68°C. La solución resultante se agitó durante 45 min a -68°C. Se añadió una solución del producto del Paso C (1,267 kg, 4,426 moles) en THF (800 ml) durante un período de tiempo de 1 h 50 min que se mantiene una temperatura de ~ -66°C. La reacción se agitó a ~ -66°C durante 45 min. La reacción se calentó a -15°C y se trató por adición a la mezcla de HCl acuoso y hielo. La mezcla se extrajo con tolueno, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc en heptanos para proporcionar el producto del Paso D como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ = 5,69 - 5,86 (m, 2 H), 4,79 - 4,93 (m, 1 H), 4,68 - 4,80 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,53 - 3,62 (m, 2 H), 2,16 - 2,30 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 0,78 - 0,91 (m, 13 H), 0,00 (s, 6 H).

Paso E

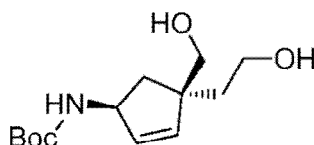
terc-butilo (5 S, 7S)-1-oxo-2-oxaespiro[4.4]non-8-en-7-ilcarbamato



A una solución del producto del Paso D (1,149 g, 2,875 mol) y THF (5,75 L) se añadió TBAF (1 M en THF, 2,875 l) durante ~ 1 h. La reacción se agitó durante 1 h a ta, y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se diluyó con heptanos y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y salmuera. La capa orgánica se evaporó, el producto cristalizado se filtró, y se lavó con heptanos para proporcionar el producto del Paso E como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ = 5,86 - 5,98 (m, 3 H), 5,67 (d, J = 5,4 Hz, 3 H), 5,03 - 5,20 (m, 2 H), 4,76 - 4,87 (m, 3 H), 4,28 (t, J = 7,0 Hz, 5 H), 2,08 - 2,31 (m, 8 H), 1,99 (d, J = 2,4 Hz, 3 H), 1,34 (s, 25 H).

Paso F

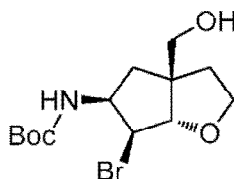
terc-butilo ((1S, 4S)-4-(2-hidroxietilo)-4-(hidroximetilo)ciclopent-2-en-1-ilo)carbamato



A una solución de producto del Paso E (255,9 g, 1,01 mol) y MeOH (2 L) enfriada a 2°C se añadió NaBH₄ (75 g) durante ~ 2,5 h. La reacción se inactivó por adición de NH₄Cl acuosa, se concentró a presión reducida y la mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar el producto del Paso F como un aceite espeso. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ = 5,74 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 4,81 - 4,92 (m, 1 H), 4,67 - 4,79 (m, 1 H), 3,71 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,50 (d, J = 11,7 Hz, 2 H), 2,14 - 2,28 (m, 2 H), 1,70 (td, J = 1,6, 6,2 Hz, 4 H), 1,52 - 1,60 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H)

Paso G

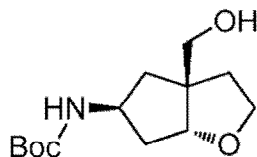
terc-butilo (3aR, 5S, 6S, 6aS)-6-bromo-3a-(hidroximetilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilcarbamato



A una solución enfriada del producto del Paso F (343,60 g) en EtOAc (4 L) se le añadió N-bromosuccinimida (237,60 g) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla se añadió agua (5 ml) y la reacción se calentó a 60°C durante 30 min. La reacción se filtró, el filtrado se lavó con tiosulfato de sodio acuoso hasta que la capa orgánica fue negativa para peróxidos. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de Na₂CO₃ (10%), se secó (Na₂SO₄) y la reacción se concentró bajo presión reducida. Cerca del final de la concentración, se añadió heptano (1,2 L), y se recogió el producto por filtración para proporcionar el producto del Paso G. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ = 4,78 - 4,91 (m, 1 H), 4,41 (br s, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 1 H), 3,61 - 3,77 (m, 3 H), 2,08 - 2,24 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,60 - 1,70 (t, 1 H), 1,45 (s, 9 H)

Paso H

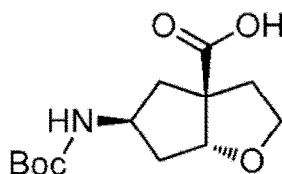
terc-butilo (3aR, 5S, 6aR)-3a-(hidroximetilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilcarbamato



10 Una solución del producto del Paso G (83 g, 0,245 mol), 10% de Pd sobre C (12,5 g), trietilamina (69 ml, 0,49 mol, 2 eq.) En EtOAc (830 ml) se agitó en un hidrogenador PAAR a 40 psi durante 3,5 h hasta que la presión permaneció constante. La reacción se filtró con Celite, la torta de filtro se lavó con EtOAc, y el filtrado recogido se lavó con HCl acuoso (1 N), salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el producto del Paso H. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,60 - 4,73 (m, 1 H), 4,06 - 4,24 (m, 3 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 3,52 - 3,67 (m, 4 H), 2,12 - 2,21 (m, 1 H), 1,98 - 2,04 (m, 1 H), 1,90 (br s, 3 H), 1,70 - 1,78 (m, 1 H), 1,46 - 1,56 (m, 3 H), 1,44 (s, 11 H).

20 Paso I

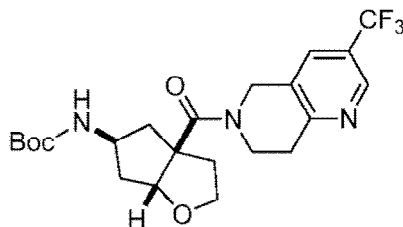
(3aS, 5S, 6aR)-5-(terc-butoxicarbonilamino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ácido carboxílico



30 A una solución enfriada con hielo del producto del Paso H (426 g, 1,57 mol) y acetona (8,1 L) se añadió reactivo de Jones (710 ml) durante 1 h 20 min. La suspensión resultante se agitó a ta durante 1 h, después de lo cual se añadió alcohol isopropílico (40 ml) y se agitó la reacción durante 25 min a ta. Se añadió agua, y el agua/acetona se separó por decantación y se evaporó. El material insoluble se disolvió por separado en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El concentrado de agua/acetona verde se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se diluyeron con agua y EtOAc y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄. La capa orgánica se filtró, se concentró y el producto se cristalizó en MeCN, y el producto del Paso I se aisló por filtración como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d 6) δ = 12,39 - 12,59 (m, 1 H), 6,85 - 7,02 (m, 1 H), 4,28 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,89 - 3,97 (m, 1 H), 3,79 - 3,85 (m, 1 H), 3,43 - 3,51 (m, 1 H), 3,30 - 3,36 (m, 1 H), 2,35 - 2,42 (m, 1 H), 1,90 (d, J = 11,0 Hz, 3 H), 1,59 - 1,70 (m, 1 H), 1,42 - 1,50 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H). Calc anal elemental para C₁₃H₂₁NO₅: C, 57,55; H, 7,80; N, 5,16. Encontrado: C, 57,34; H, 8,18; N, 5,08 pf: 147,4-149,1°C

45 Paso J

terc-butilo (3aS, 5S, 6aR)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-icarbamato



55 A una solución de producto del Paso I (596,8 g, 1,91 mol) en CH₂Cl₂ se añadió EDC (98,5% puro, 559 g, 2,87 mol) y HOBt (449 g, 3,26 mol) y la suspensión se agitó durante 15 min a ta. Se añadió 3-(trifluorometilo) 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-2 HCl (790 g, 2,87 mol), seguido de DIEA (1,7 L, 9,65 mol) por adición durante 45 min. La reacción se agitó a ta durante 20 h. La reacción se repartió entre NaHCO₃ acuosa saturada y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos combinados se lavaron con 1/2 salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía usando EtOAc en heptano para proporcionar el producto

ES 2 648 175 T3

del Paso J como una espuma de color naranja espeso. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,72 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 5,00 - 5,08 (m, 1 H), 4,77 (br s, 2 H), 4,61 - 4,68 (m, 1 H), 4,21 - 4,34 (m, 1 H), 3,96 - 4,05 (m, 1 H), 3,85 - 3,93 (m, 2 H), 3,71 (s, 1 H), 3,13 (br. s, 2 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 2,28 - 2,33 (m, 1 H), 2,20 - 2,26 (m, 1 H), 2,09 - 2,17 (m, 1 H), 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 1,61 - 1,70 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H).

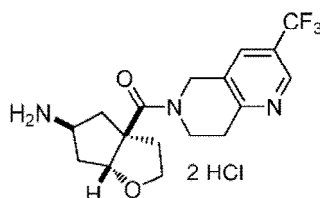
5

Paso K

((3aS, 5S, 6aR)-5-aminohexahidro-2H-ciclo penta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

10

15



20

Una solución del producto del Paso J (773 g, 1,61 mol) y HCl en MeOH (~ 1,25 M, 14,25 L, 17,81 mol) se calentó a 60°C y después de cesarse el burbujeo vigoroso, la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió alcohol isopropílico, el contenido se evaporó hasta casi sequedad y se añadió heptano al matraz. El contenido se filtró, se lavó con un poco de alcohol isopropílico/heptano (ad lib) y el sólido se secó en aire, seguido de secado en un horno de vacío para proporcionar el producto del Paso K como un sólido de color marfil. Una pequeña muestra del producto se convirtió en el uso de NaOH 1,2-dicloroetano/acuoso 3M para su posterior análisis en la base libre mediante RMN y análisis elemental. Calc de análisis elemental para C₁₇H₂₀F₃N₃O₂ x 1,6 H₂O: C, 53,14; H, 6,09; F, 14,83; N, 10,93; H₂O = 7,50. Encontrado: C, 52,30; H, 5,78; F, 14,62; N, 10,51; KF = 7,28. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,72 (s, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 5,06 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,85- 4,03 (m, 3 H), 3,71 - 3,75 (m, 2 H), 3,59 - 3,70 (m, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 2 H), 2,24 - 2,38 (m, 2 H), 2,19 (dd, J = 5,7, 13,3 Hz, 1 H), 2,08 (br s, 1 H), 1,62 - 1,78 (m, 1 H), 1,46 - 1,57 (m, 1 H), 1,42 (br. s., 3 H)

25

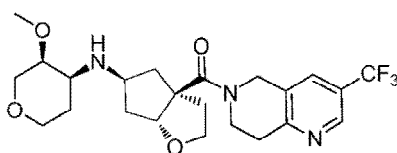
30

Paso L

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilamino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

35

40



45

A una mezcla de producto del Paso K (la base libre) (619,7 g, 1,74 mol) en 1,2-dicloroetano/ CH₂Cl₂ (~ 10 l) se añadió ácido acético (glacial, 180 ml) y la mezcla se enfrió a 16°C. Na(OAc)₃BH sólida (463 g, 2,18 mol) se añadió y la suspensión se agitó durante 5-10 min. Una solución de (R)-3-metoxidihidro-2H-piran-4(3H)-ona (preparado como se ha descrito en el Intermedio 1, 213 g, 1,63 mol) en 1,2-dicloroetano (1,75 L) se añadió durante 20 min y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Ácido adicional acético, (R)-3-metoxidihidro-4H-piran-4-ona (28 g) y Na (AcO)₃BH se añadieron hasta que la TLC mostró que la reacción era completa. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuosa saturada, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida. La purificación se ve afectada por cromatografía con MeOH (7N NH₃) en CH₂Cl₂. El isómero enriquecido recogido se purificó adicionalmente usando cromatografía quiral en columna Chiralpak AD usando una mezcla de heptanos/EtOH/alcohol isopropílico para proporcionar el producto del Paso L.

50

55

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (s, 1H), 7,70, 5,05 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,70 - 4,87 (m, 2H), 4,09 ((br s, 1H). dd, J = 12,5, 2,7 Hz, 1H), 3,81 - 4,03 (m, 4H), 3,62 - 3,71 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 4H), 3,24 - 3,35 (m, 2H), 3,14 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,71 - 2,82 (m, 1H), 2,14 - 2,43 (m, 3H), 1,99 - 2,13 (m, 1H), 1,46 - 1,86 (m, 5H). Calculado para C₂₄H₃₁F₃N₂O₄: 470,2 (M+1); encontrado: 470,1.

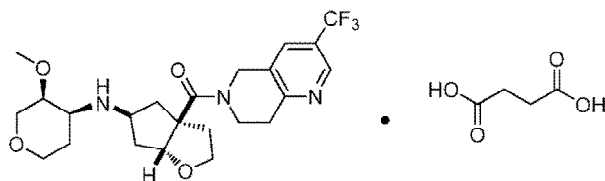
60

Paso M

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilamino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona succinato

65

5

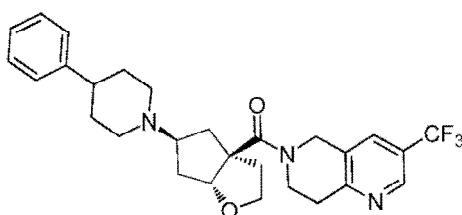


10 Una solución del Ejemplo 30, Etapa L (608 g, 1,18 mol) en MeOH (6 L) se calentó a 40°C hasta disolverse. Se añadió ácido succínico (141,9 g, 1,20 mol) y la suspensión se calentó a 50°C que causó que todo se disolviera. Se añadió carbón vegetal Darco G-60 (80 g) y el contenido se arremolinó durante 20 min. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (es decir, la sal de succinato) como una espuma amorfa. La espuma resultante se disolvió completamente en MIBK (5 L, se desgasificó) a reflujo, se detuvo la calefacción y la solución se dejó enfriar. La solución se sembró a 104°C con material cristalino, preparado como se describe en el Ejemplo 52, y la solución se enfrió a 38°C durante 4 h. La suspensión se enfrió a 4°C, se filtró, se lavó con enfriado con hielo 100 ml de MIBK y se dejó secar el sólido bajo una corriente positiva de nitrógeno (protegido de la luz) durante la noche. Después de fresado ligero, se recogió el producto del Paso M como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 8,72 (s, 1 H), 8,4 - 8,12 (m, 1 H), 4,97 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,94 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,18 - 4,28 (m, 1 H), 3,98 (d, J = 11,7 Hz, 4 H), 3,74 - 3,88 (m, 1 H), 3,62 - 3,73 (m, 1 H), 3,28 - 3,58 (m, 8 H), 3,12 - 3,23 (m, 2 H), 2,58 - 2,68 (m, 1 H), 2,37 - 2,44 (m, 1 H), 2,28 - 2,36 (m, 1 H), 1,88 (m, 4 H). Calc Análisis elemental para C₂₇H₃₆F₃N₃O₈ x 0,2 H₂O: C, 54,85; H, 6,21; F, 9,64; N, 7,11; KF 0,61; Encontrado: C, 55,17; H, 6,07; F, 9,99; N, 7,11; KF, 0,64.

25 Ejemplo 31

((3aS, 5S, 6aR)-5-(4-fenilpiperidina-1-ilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6 - naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

30



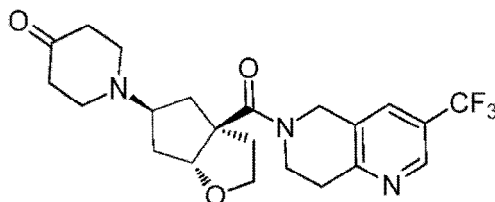
35

40

Paso A

1-((3aS,5S,6aR)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo) piperidina-4-ona

45



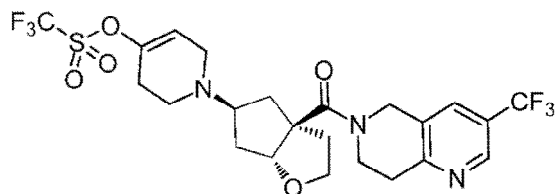
50

55 A una suspensión de carbonato de sodio (2,2 g, 20,7 mmol, 5 ec) en metanol (70 ml) a 60°C fueron añadidas soluciones del producto del Ejemplo 1, Paso G (1,77 g, 4,14 mmol, 1 ec) en metanol (35 ml) de 1,5-dicloropentan-3-ona (0,74 g, 4,55 mmol, 1,1 ec) en metanol (35 ml) simultáneamente durante 1 hora. Después de agitarse durante 1 hora a 60°C, la suspensión se enfrió a ta, se añadió agua, se concentró el metanol, y la fase acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía eluyendo con 2 a 6% de MeOH/DCM dio el compuesto del título del Paso A. Calculado para C₂₂H₂₆F₃N₃O₃: 438,2 (M+1); encontrado: 438,2.

60

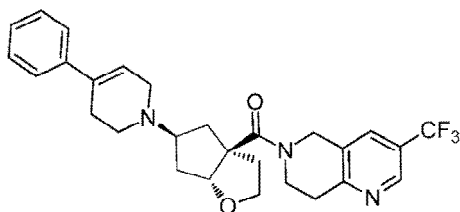
Paso B

65 1-((3aS, 5S, 6aR)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo trifluorometanosulfonato



Para el producto del Paso A (1,06 g, 2,42 mmol, 1 ec) en THF (30 ml) a -78°C bajo N_2 se añadió KHMDs (6,8 ml de una solución 0,5 M en tolueno, 3,39 mmol, 1,4 ec), la solución se volvió de color púrpura. Después de 15 minutos, una solución de N-fenilo-bis (trifluorometanosulfonimida) (1,21 g, 3,39 mmol, 1,4 ec) en THF (10 ml) se añadió y la solución amarilla se agitó durante 1 hora a -78°C . NH_4Cl saturada se añadió, la acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (80 g) eluyendo con 3 a 6% de MeOH/DCM dio el compuesto del título del Paso B. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 570,1 (M+1); encontrado: 570,0. Paso C

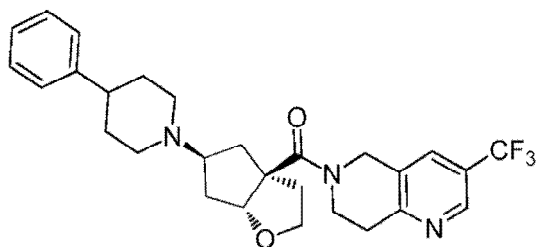
((3aS, 5S, 6aR)-5-(4-fenilo-5,6-dihidropiridina-1(2H)-ilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



Una solución del producto del Paso B (50 mg, 0,09 mmol, 1 ec), ácido fenilborónico (22 mg, 0,18 mmol, 2 ec), $(\text{PH}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (10 mg, 0,009 mmol, 0,1 ec) y 2 M de Na_2CO_3 (0,1 ml) en dimetoxietano (1 ml) bajo N_2 se calentó a 80°C en un vial con tapa de rosca durante la noche. La solución se enfrió a ta, y se concentraron. La purificación por cromatografía de columna (4 g) eluyendo con acetato de etilo del 50 al 100%/heptano proporcionó el compuesto del título del Paso C. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 498,2 (M+1); encontrado: 498,3.

Paso D

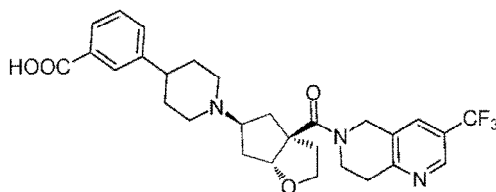
((3aS, 5S, 6aR)-5-(4-fenilpiperidina-1-ilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



Una suspensión del producto del Paso D (24 mg, 0,046 mmol, 1 ec) y 5% Pd/C (20 mg) en etanol (3 ml) se colocó bajo un globo de gas hidrógeno durante la noche. La solución se filtró a través de celite y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (4 g) eluyendo con 2 a 6% de MeOH/DCM dio el compuesto del título. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 8,71 (s, 1H), 7,70 (br s., 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 3H), 5,06 (d, J, 1H) = 4,5 Hz, 1H), 4,78 (br s, 2H), 4,02 (td, J = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 3,81 - 3,96 (m, 2H), 3,61 - 3,73 (m, 1H), 2,90 - 3,21 (m, 5H), 2,45 - 2,57 (m, 1H), 2,22 - 2,32 (m, 2H), 2,08 -(br s, 2H) 2,15 (m, 3H), 1,99, 1,65 - 1,89 (m, 5H). Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 500,2 (M+1); encontrado: 500,3.

Ejemplo 32

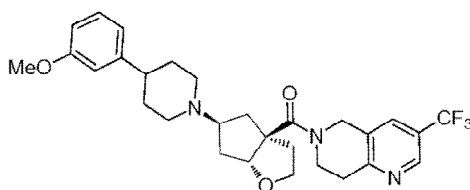
Ácido 3-(1-((3aS,5S,6aR)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo) piperidina-4-ilo) benzoico



El compuesto del título del Ejemplo 32 se hizo tomando el producto del Ejemplo 31, Paso B y haciendo reaccionar con ácido 3-carboxifenilborónico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Paso C, a continuación, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 31, Etapa D. Calculado para C₂₉H₃₂F₃N₃O₄: 544.2 (M+1); encontrado: 544,0.

Ejemplo 33

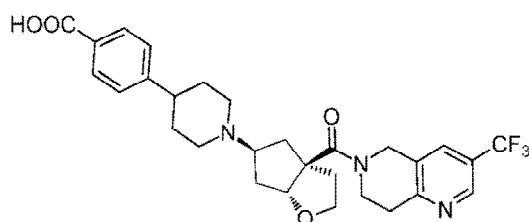
((3aS,5S,6aR)-5-(4-(3-metoxifenilo)piperidina-1-ilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



El compuesto del título del Ejemplo 33 se hizo tomando el producto del Ejemplo 31, Paso B y haciendo reaccionar con ácido 3-metoxifenilborónico siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 31, Paso C, a continuación, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 31, Etapa D. Calculado para C₂₉H₃₄F₃N₃O₃: 530.3 (M+1); encontrado: 530,3.

Ejemplo 34

Ácido 4-(1-((3aS, 5S, 6aR)-3a-(3-(trifluorometilo)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)piperidina-4-ilo)benzoico

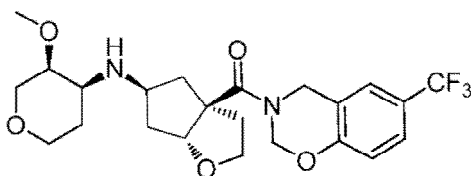


El compuesto del título del Ejemplo 34 se hizo tomando el producto del Ejemplo 31, Paso B y haciendo reaccionar con ácido 4-benciloxycarbonilfenilborónico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Paso C, a continuación, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 31, Paso D. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,68 (s, 1H), 7,79 - 7,88 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (br s, 1H), 7,09 - 7,21 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 5,01 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,78 (m, 1H), 4,51 - 4,67 (m, 1H), 4,02 (br s, 1H), 3,63 - 3,96 (m, 3H), 3,34 - 3,54 (m, 3H), 3,23 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,56 - 2,70 (m, 2H), 2,27 - 2,50 (m, 5H), 1,84 - 2,20 (m, 6H). Calculado para C₂₉H₃₂F₃N₃O₄: 544,2 (M+1); encontrado: 544,2.

Ejemplo 35

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(6-(trifluorometilo)-2H-benzo[e][1,3]oxazina-3(4H)-ilo)metanona

5

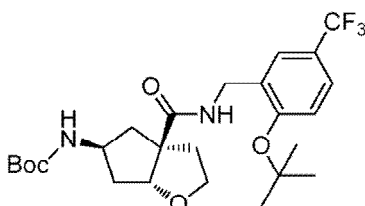


10

Paso A

15 tert-butilo ((3aS, 5S, 6aR)-3a-((2-(terc-butoxi)-5-(trifluorometilo)bensilo)carbamoilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)carbamato

20



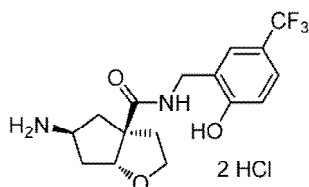
25

30 El producto del Paso A se preparó a partir de la reacción del producto del Ejemplo 23, Paso E y (2-(terc-butoxi)-5-(trifluorometilo)fenilo)metanamina preparado de acuerdo con procedimientos en ACS Med. Chem. Letters 2010, 1, 14 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Paso C. Calculado para C₂₅H₃₅F₃N₂O₅: 523,2 (M + 23); encontrado: 523,2.

Paso B

35 (3aS, 5S, 6aR)-5-amino-N-(2-hidroxi-5-(trifluorometilo)bensilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-dicarboxamida

40



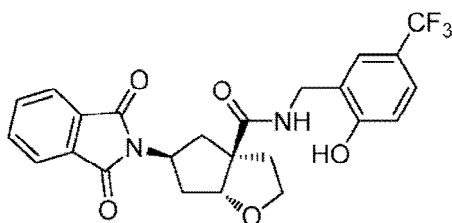
45

Una solución del producto del Paso A (11,07 g, 20,57 mmol, 1 ec) en metanol (60 ml) y solución de HCl en metanol (82 ml de solución 1,25 M, 103 mmol, 5 ec) se calentó a 55°C durante 2,5 días. La solución se concentró para dar el producto del Paso B. Calculado para C₁₆H₁₉F₃N₂O₃: 345,1 (M+1); encontrado: 345,3.

Paso C

50 (3aS, 5S, 6aR)-5-(1,3-dioxisoindolina-2-ilo)-N-(2-hidroxi-5-(trifluorometilo)bensilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-carboxamida

55



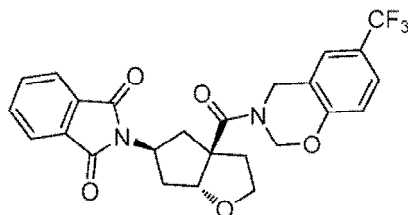
60

65 Una solución del producto del Paso B (8,58 g, 18,74 mmol, 1 ec), anhídrido ftálico (5,55 g, 37,5 mmol, 2 ec) y DIEA (11,3 ml, 55,6 mmol, 3,5 ec) en CLOROFORMO (150 ml) se calentó a 70°C durante 2 horas. La solución se

enfrió a ta y se añadió diimidazol de carbonilo (2,24 g 13,82 mmol, 3 ec) y la solución se calentó a 60°C durante 2 horas. La solución se enfrió a ta, se añadió 1 N HCl, la fase acuosa se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (200 columna g) eluyendo con 30 a 60 a 80% EA/heptano proporcionó el producto del Paso C. Calculado para C₂₄H₂₁F₃N₂O₅: 474,1 (M+1); encontrado: 475,1.

Paso D

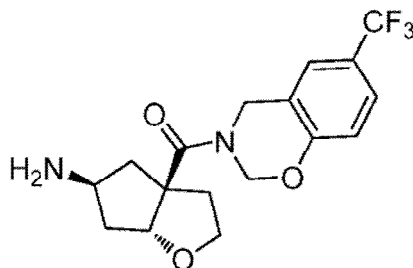
2-((3aS, 5S, 6aR)-3a-(6-(trifluorometilo)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina-3-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)isoindolina-1,3-diona



Una solución del producto del Paso C (7,97 g, 15,5 mmol, 1 ec), paraformaldehído (9,28 g, 310 mmol, 20 ec) y hidrato de ácido p-toluenosulfónico (2,94 g, 15,5 mmol, 1 ec) en tolueno (300 ml) se calentó a 130°C durante 18 horas en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark. La solución se enfrió a ta y se concentró. La purificación por cromatografía (200 columna g) eluyendo con 25 a 60 a 100% acetato/heptano proporcionó el producto del Paso D. Calculado para C₂₅H₂₁F₃N₂O₅: 487,1 (M+1); encontrado: 487,2.

Paso E

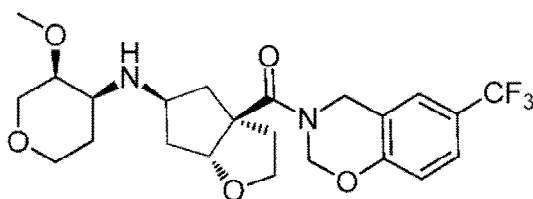
((3aS, 5S, 6aR)-5-aminohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(6-(trifluorometilo)-2H-benzo[e][1,3]oxazina-3(4H)-ilo)metanona



Una solución del producto del Paso D (5,39 g, 11,1 mmol, 1 ec) e hidrazina (7,1 ml, 222 mmol, 20 ec) en etanol (60 ml) se agitó a ta durante 18 horas. El sólido blanco se filtró, se lavó con metanol y DCM, y los filtrados se concentraron. NaHCO₃ saturada se añadió, la acuosa se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto del Paso E. Calculado para C₁₇H₁₉F₃N₂O₃: 357,1 (M+1); encontrado: 357,3.

Paso F

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(6-(trifluorometilo)-2H-benzo[e][1,3]oxazina-3(4H)-ilo)metanona

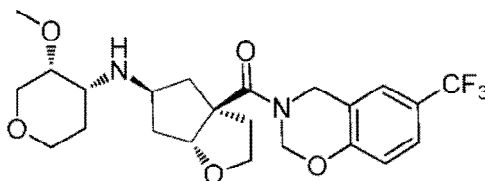


El compuesto del título se preparó a partir de la reacción del producto del Paso E y (R)-3-metoxidihidro-2H-

piran-4(3H)-ona (Intermedio 1) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso H. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : (br s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36, 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,43 (br s., 2H), 4,96 - 5,11 (m, 1H), 4,82 (br s, 2H), 3,84 - 4,15 (m, 3H), 3,68 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,55 (br. s., 1H), 3,32 - 3,45 (m, 4H), 3,20 - 3,32 (m, 2H), 2,69 - 2,84 (m, 1H), 2,39 (br s, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 1,99 - 2,12 (m, 1H), 1,78 - 1,99 (m, 1H), 1,46 - 1,78 (m, 4H). Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: 471,2 (M+1); encontrado: 471,2.

Ejemplo 36

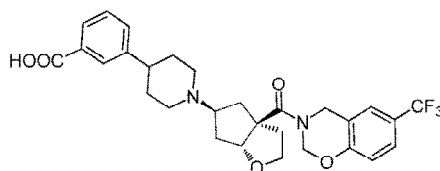
((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3R, 4R)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(6-(trifluorometilo)-2H-benzo[e][1,3]oxazina-3(4H)-ilo)metanona



El compuesto del título se preparó a partir de la reacción del producto del Paso E y (S)-3-metoxidihidro-2H-piran-4(3H)-ona siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso H. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : (br s, 1H) 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36, 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,35 - 5,49 (m, 2H), 5,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,74 - 4,90 (m, 2H), 4,05 (dd, $J = 12,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,94 - 4,01 (m, 1H), 3,91 (dt, $J = 11,4, 3,7$ Hz, 1H), 3,61 - 3,71 (m, 1H), 3,48 - 3,60 (m, 1H), 3,24 - 3,41 (m, 6H), 2,78 (dd, $J = 6,3, 3,8$ Hz, 1H), 2,39 (br s, 1H), 2,19 (td, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 2H), 2,05 (dt, $J = 12,3, 8,3$ Hz, 1H), 1,89 (br s, 1H), 1,43 - 1,75 (m, 4H). Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: 471,2 (M+1); encontrado: 471,2.

Ejemplo 37

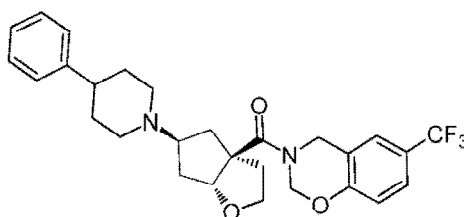
Ácido 3-(1-((3aS, 5S, 6aR)-3a-(6-(trifluorometilo)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina-3-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)piperidina-4-ilo)benzoico



El compuesto del título del Ejemplo 37 se hizo tomando el producto del Ejemplo 35, Paso E siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 31, Pasos A y B, a continuación, haciendo reaccionar ese producto con ácido 3-benciloxicarbonilfenilborónico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Paso C, a continuación, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Paso D. ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,19 - 7,32 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,16 - 5,66 (m, 2H), 5,06 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 3,96 - 4,11 (m, 1H), 3,55 - 3,75 (m, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,29 - 3,45 (m, 2H), 2,59 - 2,80 (m, 2H), 2,35 - 2,59 (m, 5H), 2,30 (dd, $J = 12,8, 5,7$ Hz, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H), 1,99 - 2,13 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,82 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H). Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: 545,2 (M+1); encontrado: 545,2.

Ejemplo 38

((3aS, 5S, 6aR)-5-(4-fenilpiperidina-1-ilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(6-(trifluorometilo)-2H-benzo[e][1,3]oxazina-3(4H)-ilo)metanona

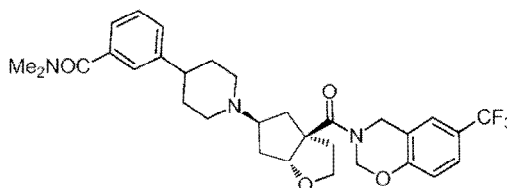


ES 2 648 175 T3

El compuesto del título del Ejemplo 38 se hizo tomando el producto del Ejemplo 35, Paso E siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 31, Pasos A a D. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,42 (br s, 2H), 5,03 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,69 - 4,95 (m, 2H), 3,95 - 4,07 (m, 1H), 3,60 - 3,73 (m, 1H), 3,04 (br s, 3H), 2,32 - 2,56 (m, 2H), 2,19 - 2,31 (m, 2H), 1,89 - 2,17 (m, 4H), 1,53 - 1,89 (m, 6H). Calculado para C₂₈H₃₁F₃N₂O₃: 501,2 (M+1); encontrado: 501,2.

Ejemplo 39

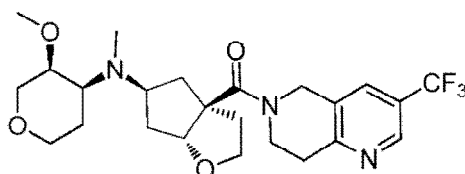
N,N-dimetilo-3-(1-((3aS, 5S, 6aR)-3a-(6-(trifluorometilo)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina-3-carbonilo)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-5-ilo)piperidina-4-ilo) benzamida



El compuesto del título del Ejemplo 39 se hizo tomando el producto del Ejemplo 35, Paso E siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 31, Pasos A y B, a continuación, haciendo reaccionar ese producto con N,N-dimetilbenzamida-3-borónico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Paso C, a continuación, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Paso D. Calculado para C₃₁H₃₆F₃N₃O₄: 572,3 (M+1); encontrado: 572,3.

Ejemplo 40

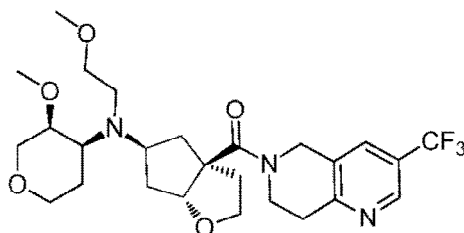
((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-pyran-4-yl)(metilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



El compuesto del título del Ejemplo 40 se hizo tomando el producto del Ejemplo 30 y haciendo reaccionar con formaldehído siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Paso H. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (br s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 5,03 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,67 - 4,92 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,97 - 4,10 (m, 2H), 3,92 (br s, 2H), 3,55 - 3,71 (m, 2H), 3,33 - 3,53 (m, 5H), 3,22 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,14 (br s., 2H), 2,64 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,22 - 2,50 (m, 4H), 1,79 - 2,22 (m, 6H), 1,69 (td, J = 12,5, 4,9 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 12,0 Hz, 1H). Calculado para C₂₄H₃₂F₃N₃O₄: 484,2 (M+1); encontrado: 484,2.

Ejemplo 41

((3aS, 5S, 6aR)-5-((2-metoxietilo) ((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-pyran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



El compuesto del título del Ejemplo 41 se hizo tomando el producto del Ejemplo 30 y haciendo reaccionar con metoxiacetaldehído siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Paso H. Calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₅: 528,3 (M+1); encontrado: 528,3.

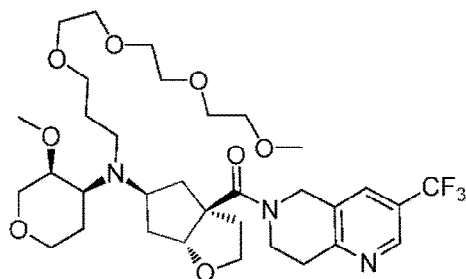
Ejemplo 42

((3aS, 5S, 6aR)-5-(((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)(2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

5

10

15



El compuesto del título del Ejemplo 42 se hizo tomando el producto del Ejemplo 30 y haciendo reaccionar con 4,7,10,13-tetraoxatetradecanal siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Paso H. Calculado para C₃₃H₅₀F₃N₃O₈: 674,4 (M+1); encontrado: 674,4.

20

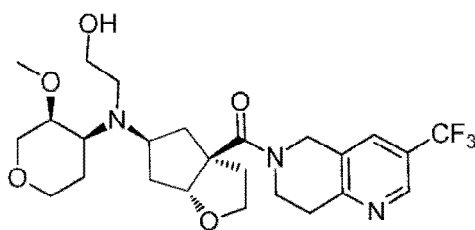
Ejemplo 43

((3aS, 5S, 6aR)-5-((2-hidroxietilo) ((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan 3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

25

30

35



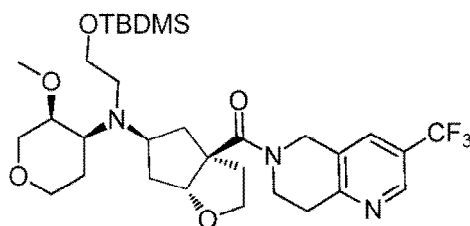
Paso A

((3aS, 5S, 6aR)-5-((2-((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo) ((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

40

45

50



El compuesto del título del Paso A se hizo tomando el producto del Ejemplo 30 y haciendo reaccionar con t-butildimetilsiloxiacetaldehído siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Paso H. Calculado para C₃₁H₄₈F₃N₃O₅Si: 628,3 (M+1); encontrado: 628,2.

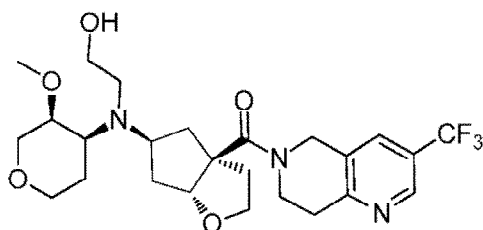
55

Paso B

((3aS, 5S, 6aR)-5-((2-hidroxietilo) ((3S, 4S)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan 3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona

60

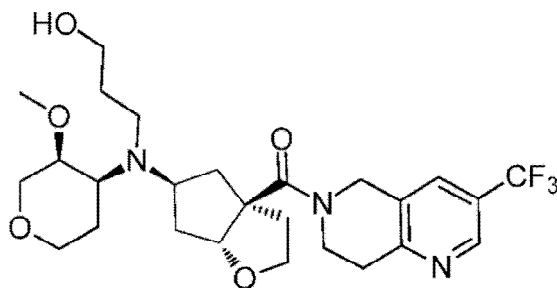
65



Una solución del producto del Paso A (210 mg, 0,33 mmol, 1 ec) en 1 N HCl (0,25 ml) y dioxano (5 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas, después se enfrió a ta. se añadió NaHCO₃ saturada, la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía (12 g) eluyendo con 3 a 8% de MeOH/DCM dio el título del compuesto del Ejemplo 43 (67 mg, 38%). ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: (Br s, 1H) 8,72, 7,71 (br s, 1H), 4,96 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,80 (br s, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,77 - 4,10 (m, 5H), 3,56 - 3,70 (m, 1H), 3,30 - 3,52 (m, 7H), 3,23 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,14 (br s, 2H), 2,66 - 2,90 (m, 3H), 2,39 (br s, 1 H), 2,13 - 2,27 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 12,7, 5,6 Hz, 3H), 1,82 (br. s., 1H), 1,68 (td, J = 12,6, 4,9 Hz, 1H), 1,42 (br. s., 1H). Calculado para C₂₅H₃₄F₃N₃O₅: 514,3 (M+1); encontrado: 514,3.

Ejemplo 44

((3aS, 5S, 6aR)-5-((3-hidroxipropilo) ((3S, 4S)-3-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo)amino)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan 3a-ilo)(3-(trifluorometilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo)metanona



El compuesto del título del Ejemplo 44 se hizo tomando el producto del Ejemplo 30 y haciendo reaccionar con 3-((terc-butildimetilsililo)oxi)propanal siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 43 etapas A y B. ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,72 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,97 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,91 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,83 - 4,10 (m, 5H), 3,58 - 3,82 (m, 3H), 3,33 - 3,47 (m, 5H), 3,25 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,14 (br s, 2H), 2,70 - 2,93 (m, 3H), 2,36 (br s, 1H), 2,15 - 2,30 (m, 1H), 1,97 - 2,15 (m, 3H), 1,78 - 1,96 (m, 1H), 1,35- 1,77 (m, 4H). Calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₅: 528,3 (M+1); encontrado: 528,3.

Ejemplo 45

Datos biológicos in vitro

Los compuestos de la invención se sometieron a diversos ensayos biológicos representativos. Los resultados de estas pruebas están destinados a ilustrar la invención de una manera no limitativa.

MCP-1 Ensayo de unión de receptor en células THP-1

Las células humanas de la línea celular monocítica THP-1 se obtuvieron de American Type Culture Collection (Manassas, Va., EE.UU.). Las células THP-1 se cultivaron en medio RPMI-1640 (RPMI: medio de Roswell Park Memorial Institute-medio de crecimiento de cultivo de células) suplementado con suero bovino fetal al 10% en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ a 37°C. Se mantuvo la densidad celular entre 0,5 X 10⁶ células/ml.

THP-1 (células se incubaron con 0,5 nM de MCP-1 etiquetado con ¹²⁵I (Perkina-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.) en presencia de concentraciones variables de ambos sin etiqueta MCP-1 (R & D Systems, Minneapolis, Minn.) o compuesto de ensayo durante 2 horas a 30°C. en una placa de 96 pocillos. Las células se recogieron a continuación en una placa de filtro, se secaron, y se añadió 20 µL de Microscint 20 a cada pocillo. Las placas se contaron en un TopCount NXT, Microplate Scintillation & Luminescence Counter (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.). los valores en blanco (sólo tampón) se restaron de todos los valores y los valores tratados con fármaco se compararon con los valores tratados con vehículo. 1 µM de MCP-1 frío se utilizó para unión no específica.

La Tabla 1 enumera valores IC₅₀ para la inhibición de unión de MCP-1 a CCR2 obtenidos para los

compuestos de ensayo de la invención. Cuando un valor IC₅₀ no se obtuvo para un compuesto particular, el porcentaje de inhibición se proporciona a una concentración de ensayo de 25 µM.

Tabla 1: Inhibición de la unión MCP-1 IC₅₀

5
10
15
20
25

Ejemplo	Unión CCR2 (nM)
1	16
2	7
3	11
4	93
5	170
6	62
7	2
8	3
9	9
10	16
11	4
12	24
13	20
16	14
21	120

Se cree que los compuestos de los Ejemplos 15, 29-31, 33, 35-37, 39 y 40 tienen unión de menos de aproximadamente 50 nM, se cree que los de los Ejemplos 14, 20, 22 CCR2, y 25 tienen unión de CCR2 de aproximadamente 50-100 nM, se cree que los de los Ejemplos 17, 26, 38 y 43-44 tienen unión de aproximadamente 100-200 nM CCR2, y se cree que los de los Ejemplos 18, 19, 23, 24, 27, 28, 32, 34, 41 y 42 tienen unión de CCR2 de más de aproximadamente 200 nM.

Ejemplo 46

35 Animales

Ratones de knock-out CCR2 de ratón/knock-in CCR2 humano se generan utilizando clones de células madre embrionarias 129Sv/Evbrd dirigidas inyectadas en ratones C57BL/6. La expresión de la transcripción *hCCR2* se confirma por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa realizada en el bazo y el ARN total de sangre de ratones knock-in homocigotos *hCCR2*. Retrocruzamiento en fondo genético de ratones C57BL/6 continuó a la octava generación. Los ratones transgénicos que están alojados en una instalación específica libres de patógenos, de temperatura controlada que mantuvo un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Los ratones tienen libre acceso a agua y comida. Los procedimientos experimentales se llevaron a cabo de acuerdo con las normas institucionales para el cuidado de animales y son aprobadas por el comité de cuidado de los animales y el uso del instituto.

Ejemplo 47

50 Ensayo de migración celular murina in vivo

Los animales se dosifican por vía oral con antagonistas de vehículos o CCR2 a los 3, 10 y 30 mg/kg bid. Animales se someten a anestesia y laparotomía. Un bucle distal del intestino delgado (5 cm de longitud) se aplica suavemente sobre una gasa estéril húmeda. MCP-1 sintéticos humanos (1 mg/100 ml de PBS estéril) o PBS solo se administra gota a gota a la serosa del bucle. Un nudo de sutura se coloca en el mesenterio para marcar el terminal de la zona tratada. Veinticuatro horas después, se sacrifica el animal y se elimina el segmento de intestino, más la región adyacente. El tejido se abrió a lo largo del borde mesentérico, se aplanó y se eliminó la mucosa. La capa de músculo restante se fija brevemente en EtOH al 100% y después se tiñe usando el reactivo de Hanker-Yates para detectar células inmunes que contienen mieloperoxidasa. A las 10 mpk, P.O. bid un compuesto se considera eficaz si la inhibición de la migración de las células alcanza el 30% en comparación con los animales tratados con vehículo.

Ejemplo 48

Peritonitis inducida por tioglicolato en ratones

65 Los animales se dosificaron por vía oral con vehículo o el compuesto del Ejemplo 30 a 0, 1,3, y 10 mg/kg bid). Una hora más tarde, los animales fueron inyectados intraperitonealmente con tioglicolato estéril (25 ml/kg, ip,

Sigma) para la inducción de peritonitis. Los animales se trataron por vía oral dos veces al día con vehículo o Ejemplo 30. En el punto de tiempo de 72 horas, las cavidades peritoneales se lavaron con 10 ml de solución salina estéril. El recuento total de células en el fluido de lavado peritoneal se realizó usando un microscopio y la diferenciación celular se lleva a cabo utilizando el análisis de citospina después de tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición de la peritonitis inducida por tioglicolato se calculó comparando el cambio en el número de leucocitos de los ratones tratados con antagonistas CCR2 a los ratones tratados con vehículo. Cuando el compuesto del Ejemplo 30 se administró a 1, 3 y 10 mg/kg p.o. bid, el infiltrado celular inducido por tioglicolato en ratones hCCR2KI a las 72 horas fue inhibido en un 51%, 67% y 95%, respectivamente. Se demostró que el efecto del Ejemplo 30 era dependiente de la dosis con un ED₅₀ de 1 mg/kg p.o. bid, y una CE₅₀ cmax de 97 nM en el plasma (0,5 horas tras la última dosis).

Ejemplo 49

Reclutamiento de monocitos inducidos por MCP-1 a las vías respiratorias de los ratones

Los animales se trataron por vía oral con antagonistas de vehículos o CCR2 a los 3, 10, y 30 mg/kg po bid). Una hora más tarde, los animales se dosificaron intranasalmente con 4 µg de MCP-1 en solución salina estéril. Los animales se trataron por vía oral dos veces al día con antagonistas de vehículos o CCR2. Después de 48 h, los ratones se sacrificaron mediante inyección intraperitoneal de solución de anestesia (pentobarbital de sodio Sleepaway). Todo el lavado broncoalveolar (BAL) se realiza utilizando 1,4 ml de PBS enfriado en hielo que contiene 3 mM de EDTA. El recuento total de células en el líquido de lavado BAL se realiza usando un microscopio y una diferenciación celular se lleva a cabo utilizando el análisis de citospina después de tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición se calcula comparando el cambio en el número de recuentos de leucocitos totales (incluyendo monocitos/macrófagos y linfocitos) de los ratones tratados con el compuesto a los ratones tratados con vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si el porcentaje de inhibición alcanza el 30%.

Ejemplo 50

Dieta alta en grasas inducida por la obesidad y resistencia a la insulina en ratones

La obesidad fue inducida por una dieta alta en grasa que derivó aproximadamente 60% de calorías de la grasa (D-12492; Research Diets Inc.) en los animales durante 10-12 semanas a la edad de 7 semanas. Antes de la edad de 7 semanas, los animales fueron alimentados con una dieta estándar de gránulos, en la que 5% de las calorías se proporcionaron en forma de grasa. Animales obesos se aleatorizaron por el peso corporal. Los animales obesos se trataron oralmente con vehículo o con el compuesto del Ejemplo 30 en 1, 3, y 10 mg/kg, bid po. El peso corporal y la ingesta de alimentos y los niveles de glucosa de ayuno en sangre se controlaron. La masa corporal se determinó mediante un analizador de RMN (Bruker Minispec). La prueba de tolerancia a la insulina se llevó a cabo en animales que ayunaron durante 3 horas. Después de una inyección de bolo intraperitoneal de insulina humana recombinante (0,5 U/kg), las concentraciones de glucosa en sangre se midieron usando un glucómetro antes y 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la inyección. Las pruebas de tolerancia de glucosa se llevaron a cabo después de ayuna durante una noche (17 horas). Las concentraciones de glucosa en sangre se midieron antes y después de 15, 30, 60, 90, 120 minutos después de una dosis oral de glucosa disuelta en agua (2,5 g/kg). El análisis del gasto energético se controló mediante un sistema de monitorización completo de animales de laboratorio. Después del tratamiento de 50 días con antagonistas de vehículos o CCR2, los animales fueron sacrificados por asfixia de CO₂. El porcentaje de pérdida de peso se calculó comparando los cambios de peso corporal de los ratones tratados con el compuesto con los ratones tratados con vehículo. Después del tratamiento de 32 días, el compuesto del Ejemplo 30 redujo el peso corporal inducido por dieta alta en grasa por 4,94% (p >0,05), 10,94% (p <0,01) y 15,7% (p <0,01) cuando se administró a 1, 3 y 10 mg/kg bid po, respectivamente.

Ejemplo 51

Modelo de ratón de asma alérgica

Los animales se sensibilizaron mediante inyección intraperitoneal de 10 µg de albúmina de huevo de pollo (OVA) absorbidos a 1 mg Imject® en 100 µL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) en los días 0 y 5. Los animales de control recibieron PBS ip. Animales inmunizados con OVA se exponen por inhalación de 0,5% de aerosol OVA durante 10 minutos por un nebulizador ultrasónico en los días 12, 16 y 20. Los animales de control se expusieron a PBS de manera similar. Los animales sensibilizados a la ovalbúmina reciben vehículo (0,5% Metocel) o antagonistas de CCR2 por vía oral a los 3, 10, 30 mg/kg dos veces al día desde los días 9-20 y una vez al día en el día de 21,2 horas antes del sacrificio. Dexametason (5 mg/kg) y Montelukast (1 mg/kg) se dan por vía oral una vez al día. En el día 21,2 horas después de la última dosis de compuestos CCR2, reactividad bronquial a la metacolina en aerosol se mide utilizando un pletismógrafo Buxco del cuerpo entero. En el día 21, los animales se sacrifican. Fluido de lavado broncoalveolar se recoge (1 ml) y el total de células se cuenta. El número de eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos se determinan usando análisis citospin después de tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición de recuento de leucocitos BAL total (y recuento de eosinófilos) se calcula mediante la comparación de los ratones tratados con el compuesto con ratones tratados con vehículo. Los compuestos se

consideran eficaces si la inhibición alcanza el 30%.

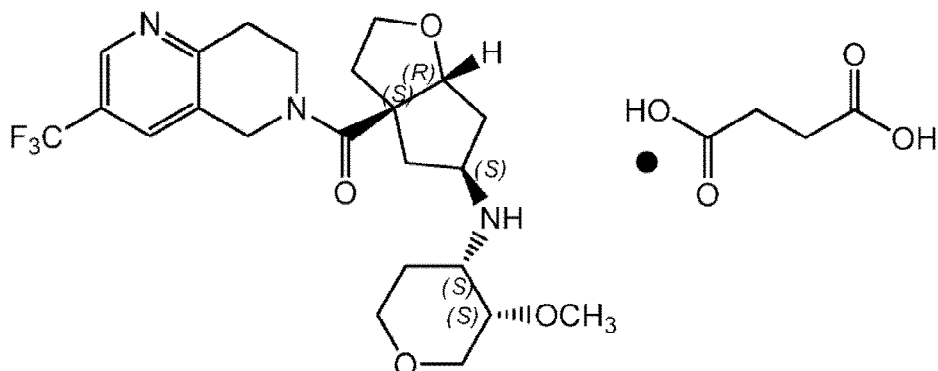
Ejemplo 52

5 Preparación de sal de succinato cristalino del compuesto de Fórmula (I-S)

10

15

20



25

La sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I) se preparó mediante el calentamiento de la sal de succinato amorfo (la sal de succinato amorfo es la espuma descrita en el Ejemplo 30, Etapa M) del compuesto de fórmula (I) en un recipiente DSC abierto de aluminio a aproximadamente 140°C con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, enfriándose a continuación a aproximadamente 30°C con una velocidad de enfriamiento de 10°C/min.

30

La Figura 5 ilustra un termograma de DSC medido durante el experimento descrito anteriormente. El termograma DSC muestra un primer evento endotérmico a aproximadamente 50°C (teorizado como el resultado de la desolvatación de la forma amorfa); un evento exotérmico, con un máximo a aproximadamente 138°C, indicativo de la cristalización; y un suceso endotérmico posterior a 155°C, indicativo de la fusión del sólido cristalino.

35

La figura 5 incluye además un termograma de TGA para la sal de succinato amorfo del compuesto de fórmula (I-S) utilizado en el ejemplo descrito anteriormente, que muestra la pérdida de peso de 4,8% entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80°C; y comienzo de la descomposición a aproximadamente 172°C.

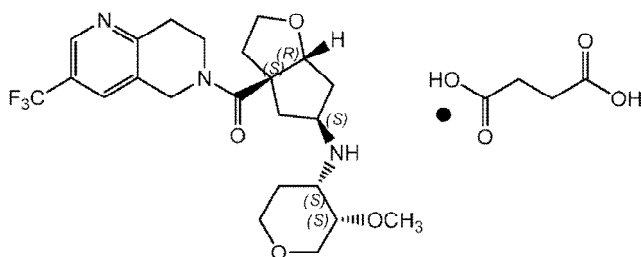
Ejemplo 53

40

Preparación de sal de succinato cristalino del compuesto de Fórmula (I-S)

45

50



55

El siguiente procedimiento general se aplicó en un estudio de cribado para la identificación de disolventes adecuados para cristalización de la sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S). Sal de succinato cristalino del compuesto de fórmula (I-S) se preparó a partir de la sal de succinato amorfo (la sal de succinato amorfo es la espuma descrita en el Ejemplo 30, Paso M) del compuesto de fórmula (I-S), la cristalización a partir de cetona de isobutilo metílico. (Nota: Agua, etanol, metanol, acetona, acetonitrilo, acetato de isopropilo, nitrometano, tetrahidrofurano, cetona de etilo metílico, diclorometano, y tolueno no indujo la cristalización.)

60

Sal de succinato amorfa del compuesto de fórmula (I-S) (5-10 mg) se suspendió en 1-2 ml de cetona de isobutilo metílico (MIBK). La suspensión resultante se calentó en un baño de aceite y en condiciones de reflujo, la suspensión forma una solución transparente, que al enfriarse a temperatura ambiente en condiciones ambientales produjo sólidos cristalinos.

65

Los sólidos aislados de MIBK se dejaron secar bajo condiciones ambiente y después se analizaron por rayos X. El patrón de PXRD del sólido aislado de MIBK fue similar al patrón de PXRD de la muestra tratada por calor

(preparado como en el Ejemplo 52 anterior), lo que indica que la misma forma cristalina se produjo en ambos casos.

Ejemplo 54: Formulación Oral - Ejemplo Profético

5 Como una forma de realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 53 se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

10 Mientras que la especificación precedente enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones y/o modificaciones que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

15

20

25

30

35

40

45

50

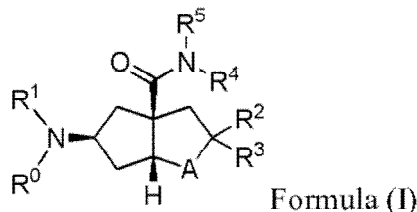
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I):



donde:

A es O, o S;

R⁰ es H, o C₍₁₋₄₎alquilo;

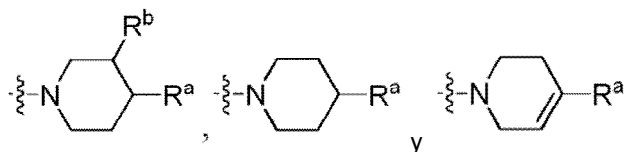
en el que dicho C₍₁₋₄₎alquilo está opcionalmente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎alquilo (OCH₂CH₂)_n-OCH₃, OCH₃, CO₂H, C(O)NH₂, SO₂NH₂, o CO₂C₍₁₋₄₎alquilo;

n es 1, 2, o 3;

R¹ es ciclohexilo, o tetrahidropiraniilo;

en el que dichos ciclohexilo o tetrahidropiraniilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OCH₃, OH, CH₂CH₃, -CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, o OCF₃;

alternativamente, R⁰ y R¹ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en



R^a es fenilo;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con C(O)NH₂, C(O)NHC₍₁₋₄₎alquilo, SO₂NH₂, C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, OCH₃, CO₂CH₃, o CO₂H;

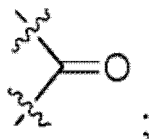
R^b es C₍₁₋₄₎alquilo, o OC₍₁₋₄₎alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, C₍₁₋₄₎alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, y tiofenilo;

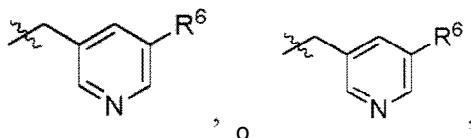
en el que dicho fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, o tiofenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en NH₂, NHC₍₁₋₃₎alquilo, N(C₍₁₋₃₎alquilo)₂, C₍₁₋₃₎alquilo, -CN, -CH = CH₂, -CONH₂, -CO₂H, -NO₂, -CONHC₍₁₋₄₎alquilo, CON(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, C₍₁₋₄₎alquilCONH₂, -NHCO₍₁₋₄₎alquilo, -CO₂C₍₁₋₄₎alquilo, CF₃, SO₂C₍₁₋₄₎alquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₍₁₋₄₎alquilo), y -SO₂N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂;

R³ es H o CH₃;

alternativamente, R³ y R² se toman juntos con su carbono unido para formar

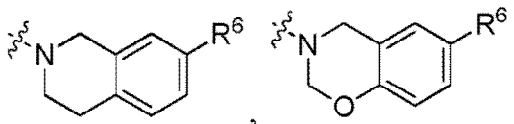


R⁴ es

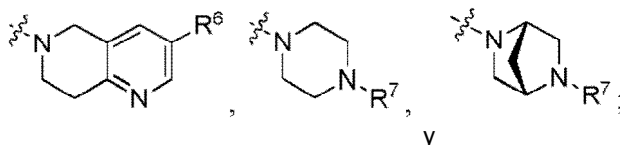


R⁵ es H o CH₃;
 alternativamente, R⁴ y R⁵ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

5



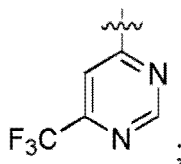
10



15

20 R⁶ es CF₃, o OCF₃;
 R⁷ es un heteroarilo sustituido por CF₃, siempre que R⁷ no es

25

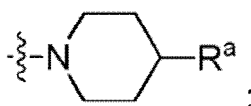


30

R_x es CF₃, F, Cl, CN, o OCH₃;
 R_y es H, F, Cl, o CF₃;
 R_z es H, o F;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 siempre que cuando R⁰ y R¹ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar

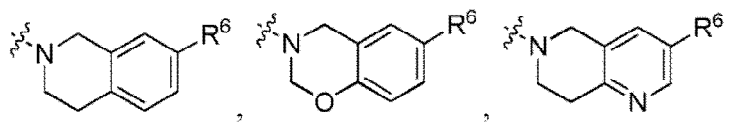
40



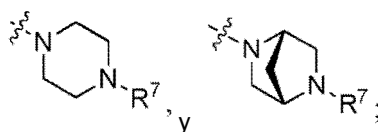
45

A es O, o S;
 R^a es fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, SO₂NH₂, C(O)N(CH₃)₂, OCH₃, CO₂CH₃, o CO₂H;
 R² es H, C₍₁₋₄₎alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tiazol-2-ilo, 1-metilo-imidazol-2-ilo, 1-metilo-pirazol-5-ilo, o fenilo;
 R⁴ y R⁵ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

55



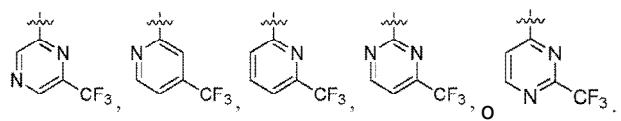
60



65 R⁶ es CF₃, o OCF₃; y

R⁷ es

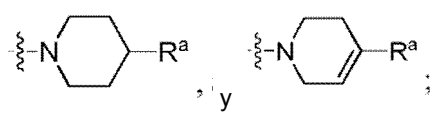
5



2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde:

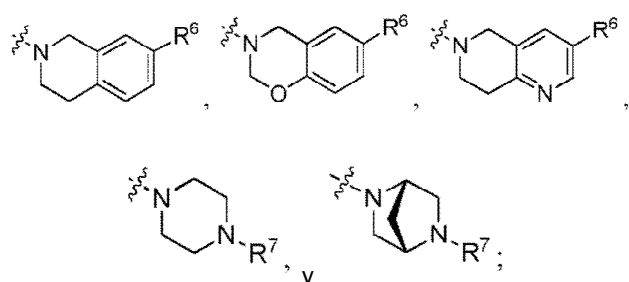
- 10 A es O, o S;
 R⁰ es H, o C₍₁₋₄₎alquilo, en el que dicho C₍₁₋₄₎alquilo está opcionalmente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎alquilo (OCH₂CH₂)_nOCH₃, o OCH₃;
 n es 1, 2, o 3;
 15 R¹ es ciclohexilo, 1-metoxi ciclohex-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, O₃-metoxi tetrahidropiran-4-ilo; alternativamente, R⁰ y R¹ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

20



- 25 R^a es fenilo;
 en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, SO₂NH₂, C(O)N(CH₃)₂, OCH₃, CO₂CH₃, o CO₂H;
 R² es H, C₍₁₋₄₎alquilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tiazol-2-ilo, 1-metilo-imidazol-2-ilo, 1-metilo-pirazol-5-ilo, o fenilo;
 30 R⁴ y R⁵ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

30

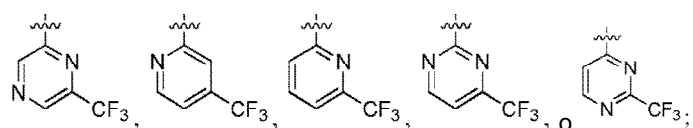


35

40

- 45 R⁶ es CF₃, o OCF₃;
 R⁷ es

50



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

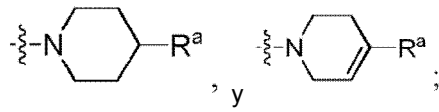
55

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que:

- 60 A es O, o S;
 R⁰ es H, CH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂-(OCH₂CH₂)₃-OCH₃, o CH₂CH₂OCH₃;
 R¹ es tetrahidropiran-4-ilo, o 3-metoxi tetrahidropiran-4-ilo;
 alternativamente, R⁰ y R¹ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

65

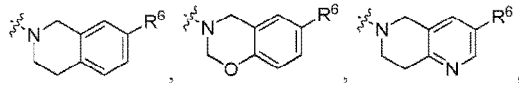
5



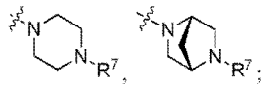
10

R^a es fenilo;
 en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con C(O)N(CH₃)₂, OCH₃, o CO₂H;
 R⁴ y R⁵ se toman juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

15



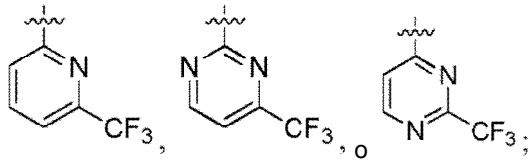
20



25

R⁶ es CF₃, o OCF₃;
 R⁷ es

30



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que:

40

A es O;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

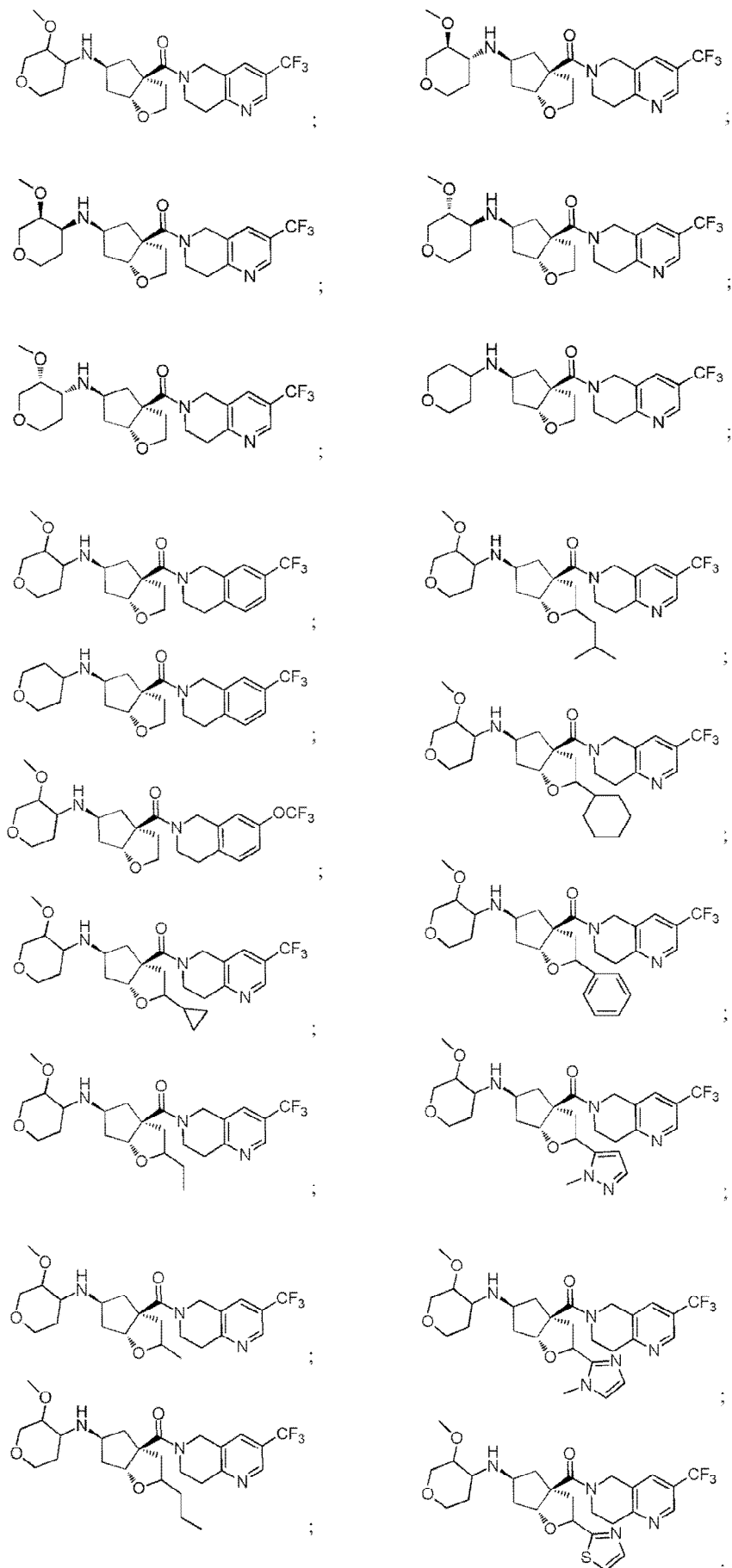
45

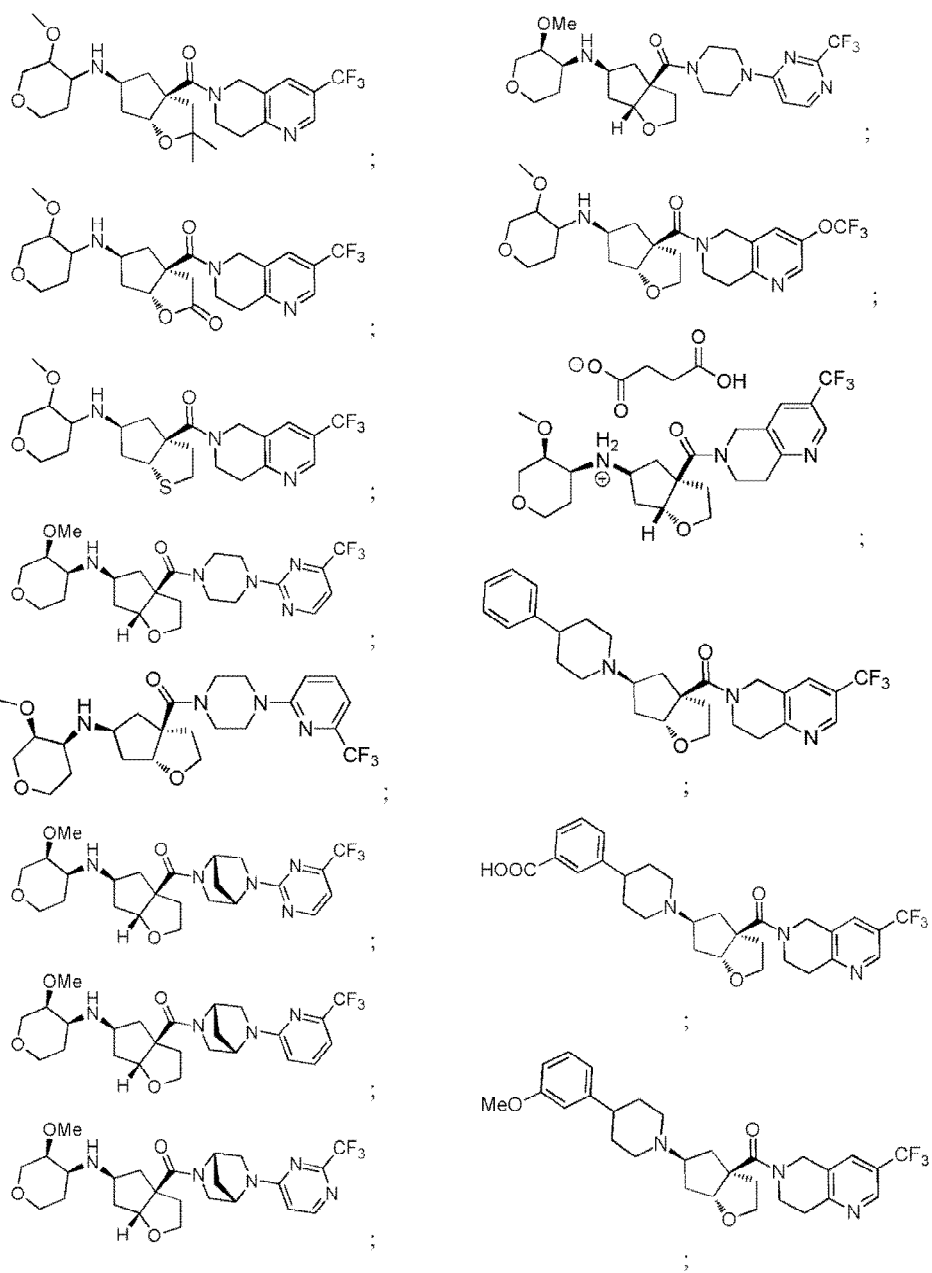
50

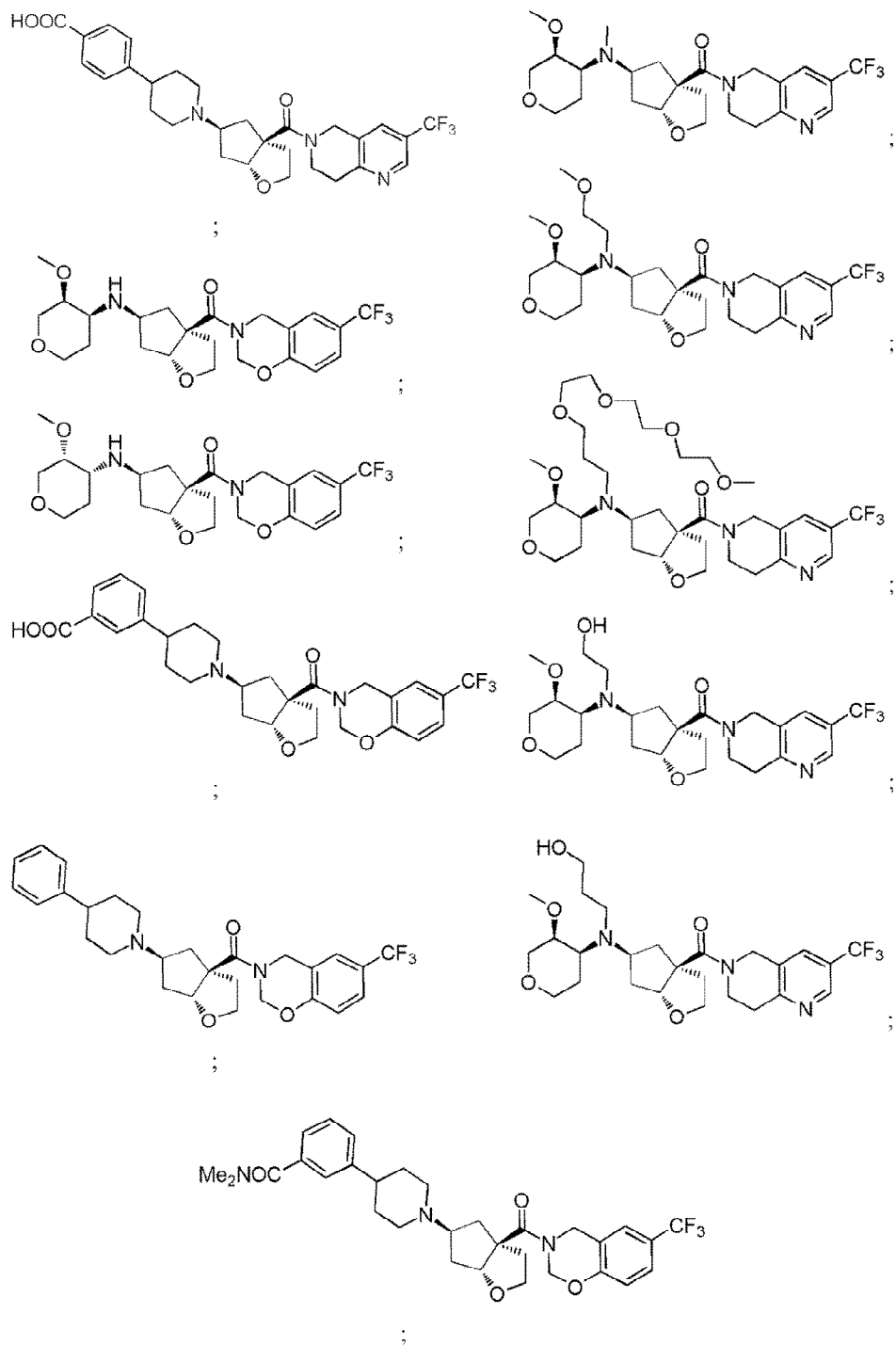
55

60

65



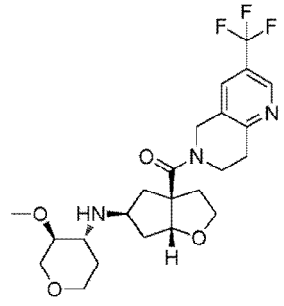




5

;
;
;
;
;
;

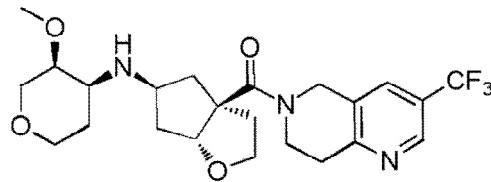
10



15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

20

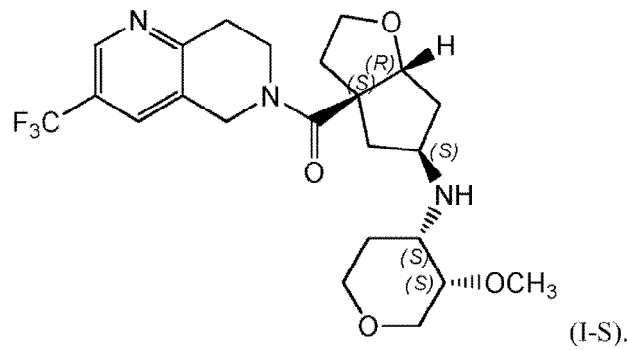


25

30 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una sal de succinato de un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (I-S)

35



40

45

(I-S).

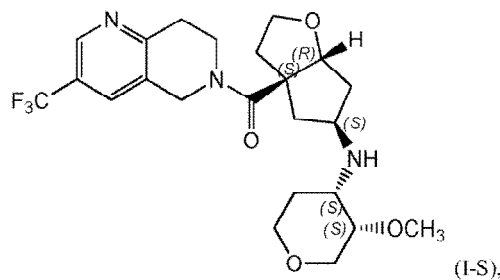
8. Una sal según la reivindicación 7, en la que la sal es cristalina.

50

9. Una sal según la reivindicación 7, en la que la sal es cristalina y presenta una temperatura de pico de fusión, como se ha medido por DSC, de aproximadamente 158°C.

10. Una sal de succinato cristalino de un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (I-S)

55



60

65

(I-S).

que comprende polvo de picos de difracción de rayos X de 11,27, 13,87, 19,22 y 22,01 °2θ.

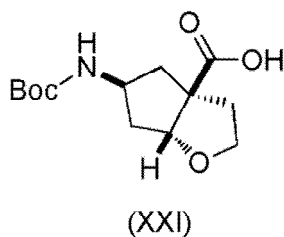
11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un proceso para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en un método de prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en la que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, obesidad, resistencia a la insulina asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, el asma y el asma alérgica, en el que dicho método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

14. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo II, la obesidad y el asma, en donde dicho método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

15. Un compuesto de fórmula (XXI)



(XXI)

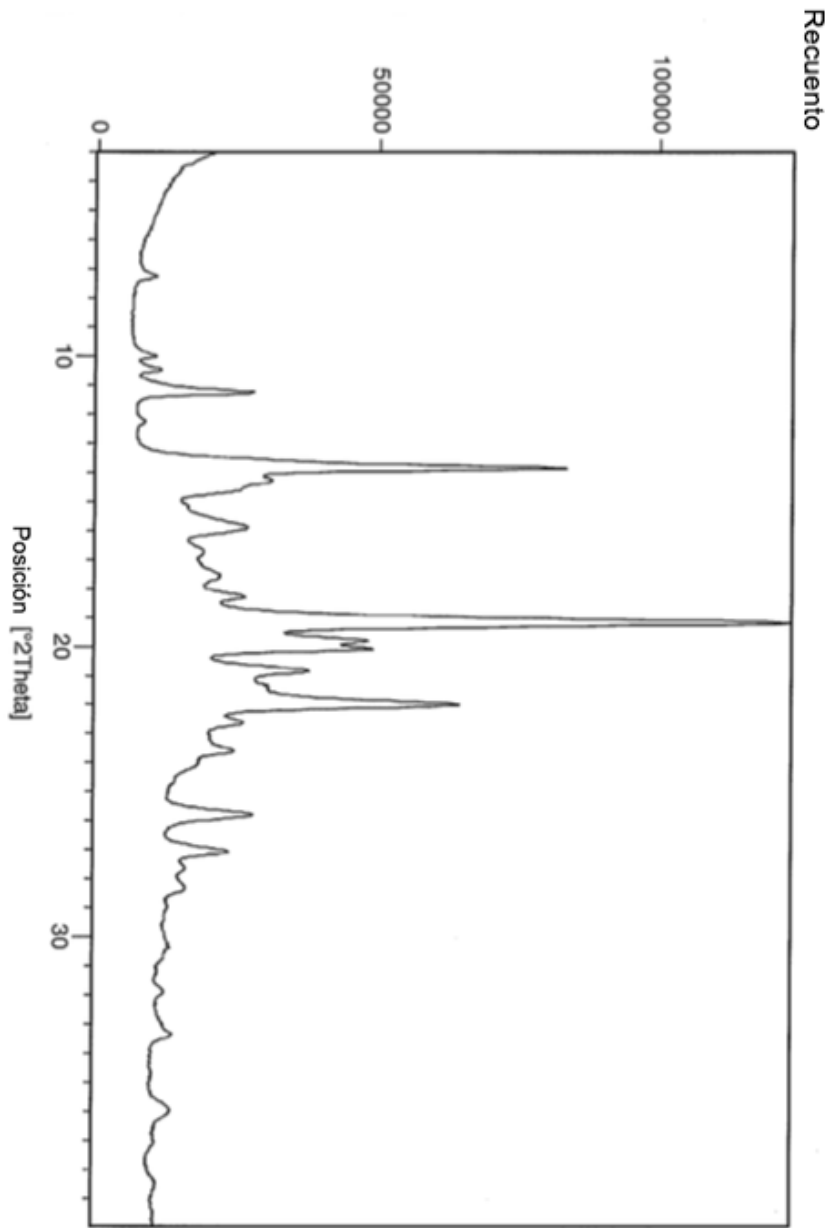


Figura 1: Espectro pXRD representativo para sal de succinato cristalino de compuesto de fórmula (I-S)

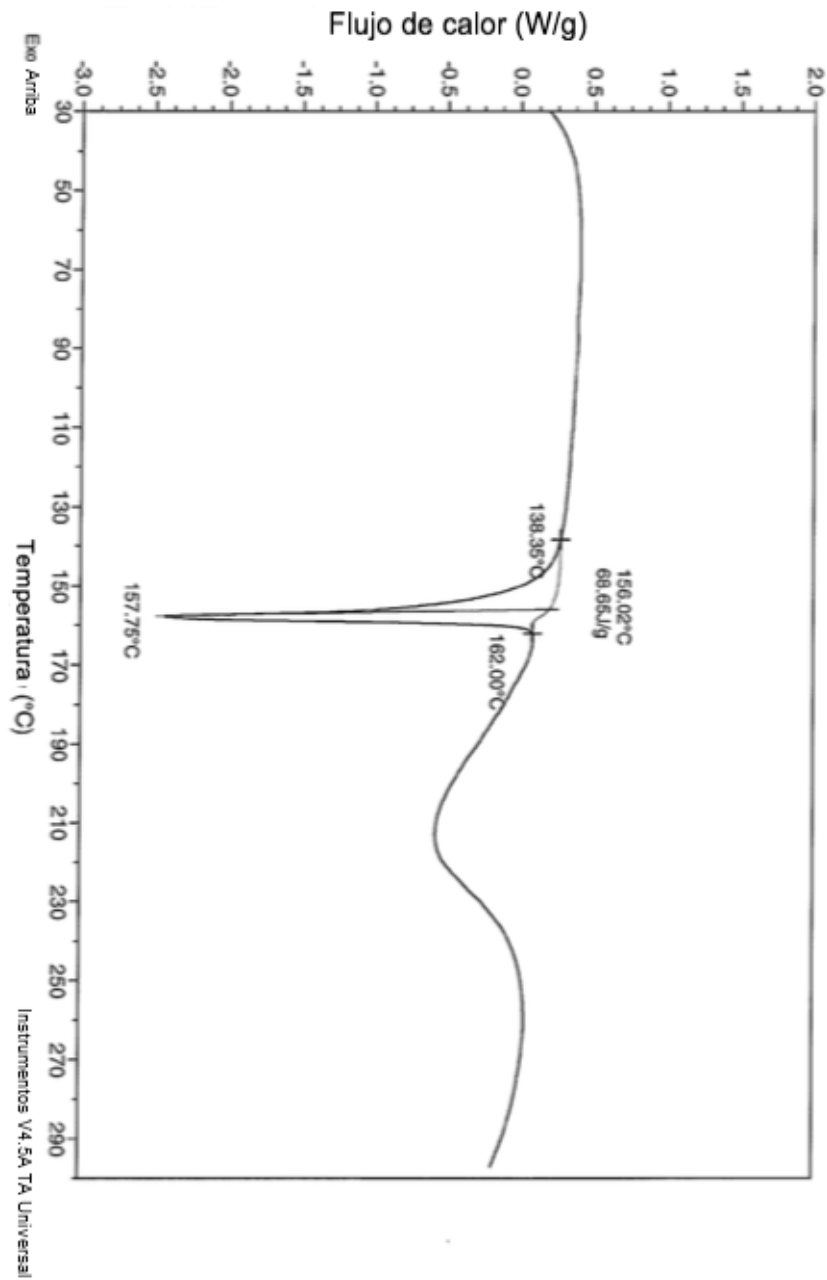


Figura 2: Barrido DSC representativo para sal de succinato de compuesto de fórmula (I-S)

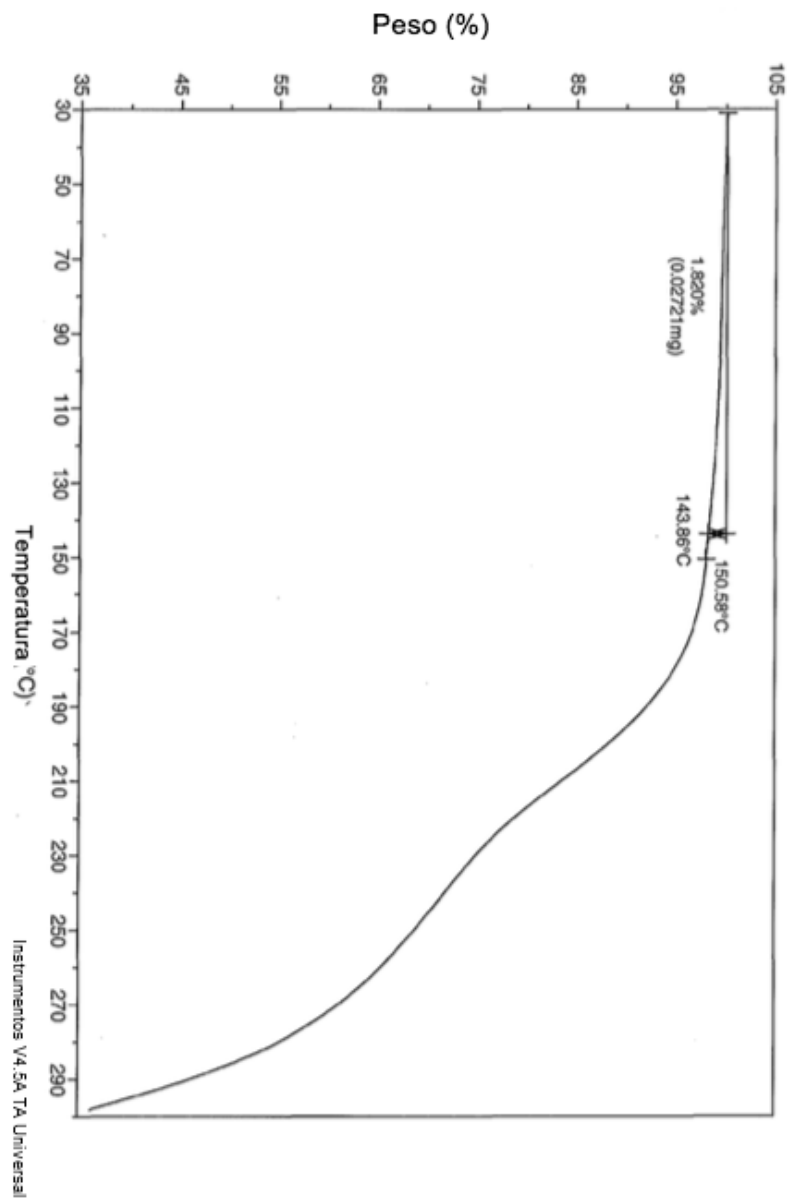


Figura 3: Barrido TGA representativo para sal de succinato de compuesto de fórmula (I-S)

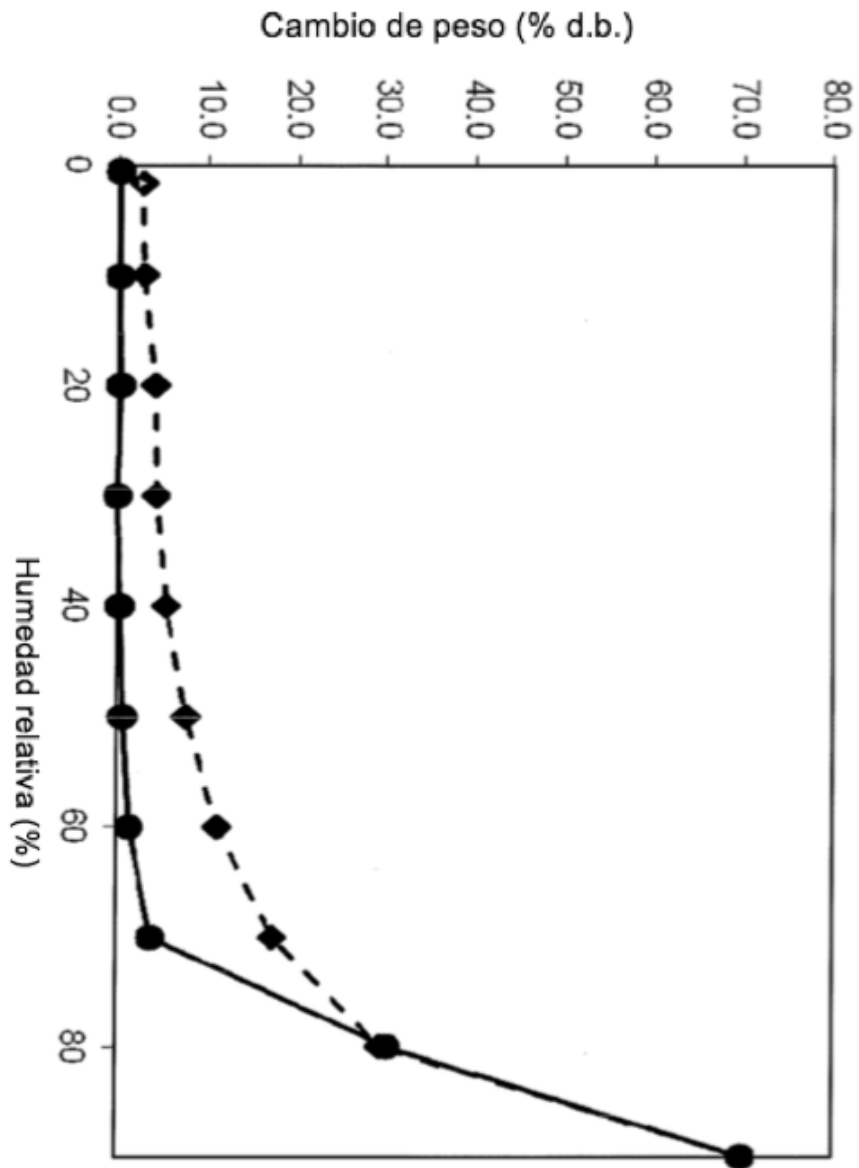


Figura 4: Isotherma de humedad representativa para sal de succinato de compuesto de fórmula (I-S)

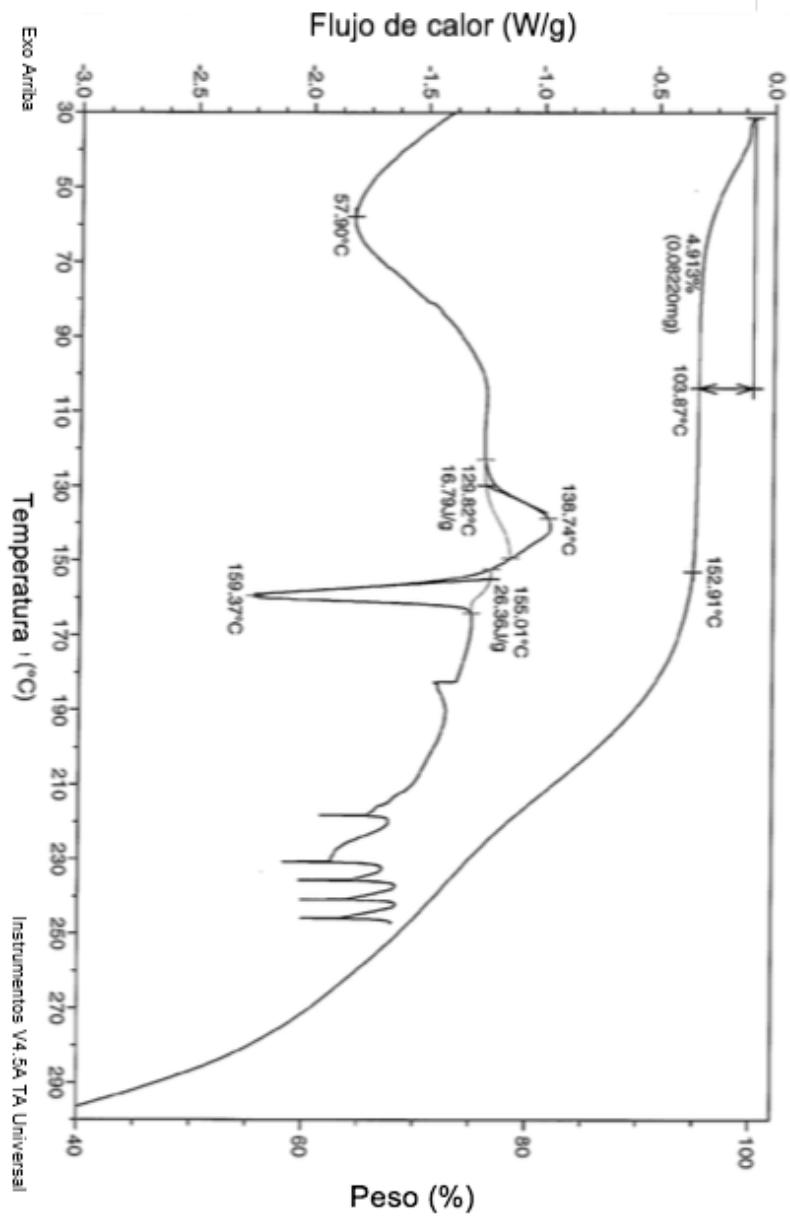


Figura 5: Termograma DSC mostrando conversión de sal de succinato amorfo a cristalino del compuesto de fórmula (I-S); y termograma TGA para sal de succinato amorfo del compuesto de fórmula (I-S).