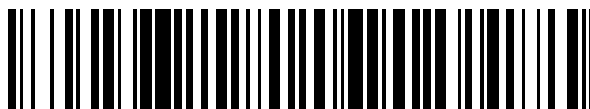


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 181**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2016 PCT/IB2016/055269**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17037670**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2016 E 16767368 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3344616**

54 Título: **Amino triazoles sustituidos útiles como inhibidores de la quitinasa humana**

30 Prioridad:

04.09.2015 US 201562214299 P
04.12.2015 PL 41507815

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

19.06.2019

73 Titular/es:

ONCOARENDI THERAPEUTICS S.A. (100.0%)
Zwirki i Wigury 101
02-089 Warszawa, PL

72 Inventor/es:

MAZUR, MARZENA;
KORALEWSKI, ROBERT;
BOREK, BARTLOMIEJ;
OLEJNICZAK, SYLWIA;
CZESTKOWSKI, WOJCIECH J.;
PIOTROWICZ, MICHAL C.;
OLCZAK, JACEK P.;
GOLEBIOWSKI, ADAM A.;
BARTOSZEWICZ, AGNIESZKA;
PLUTA, ELZBIETA y
KOWALSKI, MICHAL L.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 717 181 T3

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

DESCRIPCIÓN

Amino triazoles sustituidos útiles como inhibidores de la quitinasa humana

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de Patente Estadounidense N.º de serie 62/214.299, presentada el 4 de septiembre de 2015.

10 **Antecedentes de la invención**

La quitinasa de mamífero ácida (AMCasa; Mr = ~52,2 kD) es una enzima segregada, que se encuentra típicamente en el estómago, glándulas salivales y pulmones. Única entre las enzimas de mamífero porque tiene un pH ácido óptimo, la enzima cataliza la hidrólisis de sustratos tipo quitina artificiales. Se induce durante la inflamación de Th2 a través de un mecanismo dependiente de IL-13. Se cree que las quitinasas cumplen una función clave en la inmunidad innata con parásitos y otros agentes infecciosos. Cuando se producen de forma desregulada, las enzimas también pueden cumplir una función importante en la patogénesis de alergia y/o asma.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizado por episodios recurrentes de obstrucción reversible de las vías respiratorias e hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR). Las manifestaciones clínicas típicas incluyen falta de aliento, sibilancia, tos y opresión torácica que se tornan letales o graves. Mientras existen terapias enfocadas en la reducción de broncoespasmos sintomáticos e inflamación pulmonar, existe una preocupación creciente acerca de la función del remodelado de vías respiratorias a largo plazo en el deterioro acelerado de pulmones en asmáticos. La remodelación de las vías respiratorias se refiere a una cantidad de rasgos patológicos que incluyen músculo liso epitelial e hiperplasia de miofibroblastos y/o metaplasia, fibrosis subepitelial y deposición de matriz.

Generalmente se acepta que el asma alérgica se inicia por una reacción inflamatoria inapropiada a alérgenos en el aire. Los pulmones se asmáticos demuestran una infiltración intensa de linfocitos, mastocitos y especialmente eosinófilos. AMCasa se expresa prominentemente en pulmones de ratones transgénicos IL-13 y expuestos y sensibles al antígeno. El ARNm de AMCasa no se detecta fácilmente en tejido de pulmones de pacientes sin enfermedad pulmonar conocida, pero se detectó, histológica y morfométricamente, en las células epiteliales y células subepiteliales en tejidos de pacientes con asma.

Los estudios publicados de forma preliminar (Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, Kim YK, Chen NY, Cohn L, Hamid Q, y Elias JA. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. Science 304: 1678-1682, 2004; Peterson et al. Demethylallosamidin, a chitinase inhibitor, suppresses airway inflammation and hyperresponsiveness. Biochem Biophys Res Commun 390: 103-108, 2009) sugieren que AMCasa cumple una función en la respuesta inflamatoria provocada por Th-2 en un modelo de murino de asma alérgico. Las respuestas de Th-1 no parecen estar implicadas. No se observaron efectos terapéuticos en un modelo de ratón que expresa Th-1, pero no Th-2 (Fitz LJ, et al. Acidic mammalian chitinase is not a critical target for allergic airway disease. Am J Respir Cell Mol Biol 46: 71-9, 2011). Este resultado sería el esperado dado que las células Th-1 están implicadas principalmente en la defensa del hospedador contra patógenos.

La quitotriosidasa 1 (CHIT1, Mr = ~52 kD o ~39kDa) es una quitinasa expresada predominantemente en las células mieloides y células epiteliales de los pulmones como un mediador inmunitario innato que digiere las paredes celulares de patógenos eucariotas que contienen quitina. CHIT1 es una enzima en circulación con actividad endoquitinolítica y transglicosilante. Además de su función en el reconocimiento de quitina y respuesta inmunitaria innata, la CHIT1 está implicada en la patogénesis de enfermedades pulmonares fibróticas. La fibrosis pulmonar se redujo considerablemente en ratones con inactivación de CHIT1 en modelo de animal con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina y se sugiere que esta quitinasa cumpla una función en la remodelación de tejido y fibrinogénesis en el pulmón.

La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es un trastorno fibroproliferativo progresivo refractario a las terapias farmacológicas actuales con una supervivencia media de solo 3-5 años después del diagnóstico. La IPF es una enfermedad devastadora caracterizada por el depósito excesivo de matriz que altera la arquitectura normal del parénquima del pulmón. Los rasgos patológicos clave del IPF incluyen focos fibroblásticos, áreas de quistes epiteliales asociados con la apariencia de panales de los pulmones, e inflamación intersticial linfoplasmática que está asociada con áreas de hiperplasia celular de tipo II. La patogénesis de cada forma de fibrosis pulmonar todavía se entiende muy poco. Cada una resulta en una pérdida progresiva de función pulmonar con disnea en aumento y la mayoría de las formas eventualmente resultan en mortalidad.

Un mal pronóstico de pacientes con IPF genera una gran necesidad de nuevas dianas que puedan usarse como estrategia terapéutica para mejorar los resultados clínicos en IPF con CHIT1 entre estos. La sobreexpresión de CHIT1 se mostró en fibrotic Interstitial Lung Disease (ILD), incluyendo IPF (Bargagli W et al. Chitotriosidase activity in patients with interstitial lung diseases. Respir Med. 101(10):2176-81, 2007) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Letuve S et al. Lung chitinolytic activity and chitotriosidase are elevated in chronic obstructive pulmonary disease and

contribute to lung inflammation. Am J Pathol. 176(2):638-49, 2010) caracterizado por inflamación y remodelación de tejidos y demostró de forma interesante ser amplificador potente de la señalización de TGFβ (Lee CG et al. Chitinase 1 is a biomarker for and therapeutic target in scleroderma-associated interstitial lung disease that augments TGF-β1 signaling. J Immunol. 189(5):2635-44, 2012). Un estudio mostró que la actividad de CHIT1 estaba elevada en BAL de pacientes con IPF en comparación con controles que sugieren que puede ser la responsable de la remodelación y daño del tejido observado en el pulmón de pacientes con IPF. Como tal, se puede imaginar que CHIT1 podría estar implicada en la fibrogénesis de otros ILD, tales como esclerosis sistémica (SSc), donde el grupo de pacientes con implicancia pulmonar muestra altos niveles de actividad de CHIT1 en circulación que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

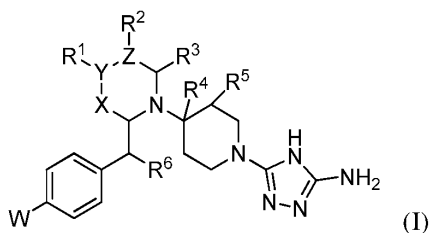
Las enfermedades, trastornos y afecciones mediados por AMCasa y CHIT1 se describen en más detalle a continuación.

Los amino triazoles sustituidos que inhiben AMCasa y CHIT1 se describieron (véase publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2015/095701, y solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/094.446).

Existe una necesidad continua de investigar la inhibición de AMCasa y CHIT1, y descubrir tratamientos de afecciones asociadas con la expresión elevada de AMCasa o CHIT1, tales como asma y respuestas alérgicas o EPOC y trastornos fibroproliferativos. En particular, existe una necesidad de nuevos andamiajes moleculares que inhiban de forma eficaz AMCasa y CHIT1, y por lo tanto, puedan actuar como agentes terapéuticos para el tratamiento de estas afecciones.

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I),



donde:

W es halo, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), o alquiltio(C₁-C₃);
 X es un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(alquilo(C₁-C₃))₂-, o -C(O)-;
 Y es un enlace sencillo, -CH-, -CHCH₂-, -CH₂CH-, -C=CH-, -CH=C-, -N-, -O-, -OCH₂-, -S(O)-, o -S(O)₂-;
 si Y es un enlace sencillo, -O-, -OCH₂-, -S(O)-, o -S(O)₂-, entonces R¹ está ausente;
 R¹ es H, OH, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)arilalquilo(C₁-C₆), -C(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -S(O)₂heteroarilo, -S(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N alquil(C₁-C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)haloalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)arilo, -S(O)₂NHC(O)arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂aryl, -NHS(O)₂ haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂heteroarilo, -NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(haloalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH alquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, -C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂heteroarilo, -C(O)NHS(O)₂(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -P(O)(OH)₂, -(alquilen(C₁-C₆))C(O)OH, -(alquilen(C₁-C₆))C(O)O alquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH alquilo(C₁-C₆), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, alquiltio(C₁-C₆), mercaptoalquilo(C₁-C₆), o -C(O)heterociclilo;
 Z es -CH-, -C(O)-, -C(alquilo(C₁-C₃))- o -C(=CH₂)-;
 si Z es -C(O)-, entonces R² está ausente,
 R² es H, OH, halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N alquil(C₁-C₆)).

C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)haloalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)arilo, -S(O)₂NHC(O)arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilo, NHS(O)₂haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂heteroarilo, -NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(haloalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NHalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NHarilo, -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂heteroarilo, -C(O)NHS(O)₂(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -P(O)(OH)₂, arilalquilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, alquiltio(C₁-C₆), mercaptoalquilo(C₁-C₆), o -C(O)heterociclilo;

o R¹ y R², tomados juntos con los átomos que son parte forman un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R³ es H, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH;

R⁴ es H, alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), o hidroxialquilo(C₁-C₄);

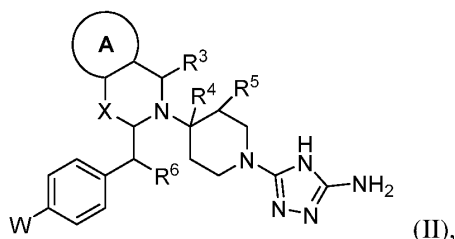
R⁵ es H, halo, -NO₂, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -OH, alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -SH, alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), -NC, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH; y

R⁶ es H, halo, -OH, -NH₂, o -SH; o

R⁶, tomado junto con el átomos de carbono que lo contiene, representa C(O)-; donde:

cualquier aparición de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquileno, heterociclilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, o hidroxialquilo está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), heterociclilo, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NHalquilo(C₁-C₆), y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂; o una sal, solvato o tautómero, estereoisómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (II),



donde:

W es halo, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), o alquiltio(C₁-C₃);

X es un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(alquilo(C₁-C₃))₂-, -C(O)-, -CH₂O-, -CH₂NH-, o -CH₂N(alquilo(C₁-C₃))-, donde cuando X es -CH₂O-, -CH₂NH-, o -CH₂N(alquilo(C₁-C₃))-, entonces el átomo de O o N está unido covalentemente con el Anillo A;

El Anillo A representa un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R³ es H, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH;

R⁴ es H, alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), o hidroxialquilo(C₁-C₄);

R⁵ es H, halo, -NO₂, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -OH, alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -SH, alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), -NC, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH; y

R⁶ es H, halo, -OH, -NH₂, o -SH; o

R⁶, tomado junto con el átomos de carbono que lo contiene, representa C(O)-; donde:

cualquier aparición de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquileno, heterociclilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, o hidroxialquilo está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-

C₆)₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), heterociclilo, -C(O)OH, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH alquilo(C₁-C₆), y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂; o una sal, solvato o tautómero, estereoisómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

En determinados aspectos, la composición farmacéutica también incluye uno o más segundos agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en esteroides, estabilizadores de membrana, inhibidores de 5LO, inhibidores del receptor y la síntesis de leucotrieno, inhibidores de la conmutación del isotipo IgE o la síntesis de IgE, conmutación del isotipo IgG o síntesis de IgG, β -agonistas, inhibidores de triptasa, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, rituxina, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4 y antihistaminas.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para inhibir la quitinasa de mamífero ácida en una célula o un tejido, que comprende poner en contacto la célula o el tejido con al menos un compuesto de acuerdo con la invención o con una composición farmacéutica de la invención.

También se desvelan métodos para inhibir la quitotriosidasa 1 (CHIT1) en una célula o un tejido, que comprende poner en contacto la célula o el tejido con al menos un compuesto de acuerdo con la invención o con una composición farmacéutica de la invención.

También se desvelan métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad o expresión aberrante de la quitinasa de mamífero ácida, que comprenden administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención o con una composición farmacéutica de la invención.

También se desvelan métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad o expresión aberrante de la CHIT1, que comprenden administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención o con una composición farmacéutica de la invención.

También se desvelan métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades dentales, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, enfermedades de la piel, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, enfermedades fibróticas, enfermedades de almacenamiento, y cáncer, que comprenden administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica de la invención.

También se desvelan métodos para inhibir quitotriosidasa y quitinasa de mamífero ácida en una célula o un tejido, que comprende poner en contacto una célula o un tejido con al menos un compuesto de la invención o con una composición farmacéutica de la invención.

Descripción detallada

La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que la modificación química de los compuestos de molécula pequeña de amino triazol 4-amino piperidina con un anillo heterocíclico (por ejemplo una morfina o piperazina sustituida) aumenta la rigidez de la molécula, fijando así su geometría molecular. Esta rigidez geométrica cambia de forma beneficiosa varias propiedades moleculares y proporciona una efectividad inhibidora inesperada hacia la quitinasa de mamífero ácida.

Los compuestos de amino triazol de acuerdo con la invención entonces son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con actividad de AMCasa regulada positivamente y desregulada, tales como asma y reacciones alérgicas, así como los trastornos asociados con la actividad de CHIT1 regulada positivamente y desregulada.

Definiciones

En el presente documento, los artículos "uno" y "una" se utilizan para hacer referencia a uno o más (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

Los términos "grupo" y "radical" se usan de forma intercambiable en el presente documento y denotan una porción de una molécula en cuestión que está unida al resto de la molécula por un enlace covalente (o enlaces, como resulta del párrafo anterior).

Los términos usados en el presente documento pueden estar precedidos y/o seguidos por un único guion, “-”, o un guion doble, “=”, para indicar el orden de unión del enlace entre el sustituyente nombrado y su resto principal; un único guion indica un enlace sencillo y un guion doble indica un enlace doble. En caso de no haber un guion único o doble se comprende que se forma un enlace sencillo entre el sustituyente y su resto principal; además, se pretende que los sustituyentes se lean de “izquierda a derecha” salvo que haya un guion que indique lo contrario. Por ejemplo, alcóxicarbonilo (C₁-C₆) y -OC(O)alquilo(C₁-C₆) indican la misma funcionalidad; de manera similar, arilalquilo y alquilarilo indican la misma funcionalidad.

La frase “enlace sencillo” como se usa en el presente documento denota un enlace covalente similar entre dos átomos, tales como C-C, C-H, o C-O.

El término “alquilo” como se usa en el presente documento es un término de la técnica y se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena recta y grupos alquilo de cadena ramificada. Los subíndices que le siguen a C indican el número (o intervalo de números) de átomos de carbono en el alquilo de cadena recta o de cadena ramificada. En determinadas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadena lineal, C₃-C₃₀ para cadena ramificada), y de manera alternativa aproximadamente 20 o menos, 10 o menos o preferentemente 1-6 carbonos. Los ejemplos representativos de (alquilo C₁-C₆) incluyen, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Los ejemplos de alquilo C₁-C₃ incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Alquilo puede representar un grupo, como se define anteriormente, o una porción de un resto más grande, tales como alcóxi(C₁-C₃)alquilo (C₁-C₃). Un alcóxi (C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃) está unido al resto de la molécula a través del resto alquilo(C₁-C₃).

El término “cicloalquilo” se refiere a anillos carbocíclicos saturados o parcialmente saturados ramificados o mono o bicíclicos, cada uno con 3 a 12 átomos de carbono. Determinados cicloalquilos tienen de 3-8, o de 3-6 átomos de carbono en su estructura de anillo. Determinados cicloalquilos tienen de 5-12 átomos de carbono en la estructura del anillo y pueden tener 6-10 carbonos en la estructura del anillo. Preferentemente, cicloalquilo es cicloalquilo (C₃-C₇), que representa un anillo carbocíclico saturado monocíclico, con de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas anulares cicloalquilo bicíclicos incluyen anillos monocíclicos puenteados y anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos puenteados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos mediante un puente alquilenos de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma -(CH₂)_w-, donde w es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limita a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas anulares cicloalquilo bicíclicos fusionados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico puenteado o fusionado se une al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono dentro del anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En determinadas realizaciones, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde el cicloalquilo bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido.

El término “cicloalquilalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos cicloalquilo. Un ejemplo de cicloalquilalquilo es grupo ciclohexilmetilo.

El término “heterociclilo” como se usa en el presente documento se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático, que incluye pero no se limita a, anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación, para evitar dudas, el grado de insaturación no resulta en un sistema de anillo aromático, y con 3 a 14, o 3 a 12 átomos que incluyen al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heterocicloalquilo más preferidos tienen de 5-10 miembros de anillo donde de 1-4 de los miembros del anillo son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, el resto de los átomos del anillo son C. Para ejemplificar, lo que se no debe entenderse como limitativo del alcance de esta invención, estos son ejemplos de anillos heterocíclicos: aziridinilo, azirinilo, oxiranilo, tiiranilo, tiirenilo, dioxiranilo, diazirinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxetilo, oxetanilo, oxetilo, tietanilo, tietilo, diazetidinilo, dioxetanilo, dioxetanilo, ditietanilo, ditieilo, dioxalanilo, oxazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, azepinas, azetidino, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolino sulfona), tiopiranilo, y tritanilo. Un grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se describe a continuación.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heterociclileno” se refiere a un grupo (heterocicloalquilo) heterociclilo bivalente, es decir, un grupo alquilenos cíclico, con de 3-10 miembros y de 1-4 heteroátomos seleccionados

de S, O, y N. Un ejemplo es ácido piperidina-2,3-dicarboxílico, es decir, en este compuesto, el anillo de piperidina es un grupo heterocíclico.

El término "heteroátomo" está reconocido en la técnica e incluye un átomo de cualquier elemento diferente a carbono o hidrógeno. Heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio, y de manera alternativa oxígeno, nitrógeno y azufre.

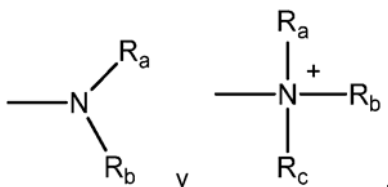
El término "heterocicloalquilalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo (es decir heterocíclico).

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 carbonos, y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Preferentemente, alqueno contiene de 2 a 6 carbonos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limita a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, y 5-hexenilo. Los uno o más enlaces insaturados del grupo alqueno pueden estar ubicados en cualquier parte del resto y pueden tener la configuración (Z) o (E) aproximadamente los uno o más enlaces dobles. Las moléculas que difieren solo en su configuración alrededor del enlace doble se denominan isómeros geométricos.

El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquino incluyen, pero no se limita a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butenilo, 2-pentinilo y 1-butenilo.

El término "alqueno" está reconocido en la técnica y como se usa en el presente documento se refiere a un diradical obtenido retirando dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo como se define anteriormente. En una realización un alqueno se refiere a un alcano disustituido es decir un alcano sustituido en dos posiciones con sustituyentes tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterocíclico, restos aromáticos o heteroaromáticos, fluoroalquilo (tales como trifluorometilo), ciano, o similares. Es decir, en una realización un "alquilo sustituido" es un "alqueno".

El término "amino" es un término de la técnica y como se usa en el presente documento se refiere tanto a aminas no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, un resto que puede representarse mediante las fórmulas generales:



donde cada uno de R_a , R_b , y R_c representa de forma independiente, un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, $(\text{CH}_2)_x\text{R}_d$, o R_a y R_b tomados junto con el átomo N al cual se unen completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo; R_d representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterocíclico o un policíclico; y x es cero o un entero en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, solo uno de R_a o R_b puede ser un carbonilo, por ejemplo, R_a , R_b y el nitrógeno juntos no forman una imida. En algunas realizaciones, R_a y R_b (y opcionalmente R_c) cada uno representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno o $(\text{CH}_2)_x\text{R}_d$. En determinadas realizaciones, el término "amino" se refiere a ---NH_2 .

El término "amido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a ---NHC(=O)--- , donde el grupo amido está unido con el resto molecular principal a través del nitrógeno. Los ejemplos de amido incluyen alquilamido tal como $\text{CH}_3\text{C(=O)N(H)}$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(=O)N(H)}$.

El término "acilo" es un término de la técnica y como se usa en el presente documento se refiere a cualquier grupo o radical de la forma RCO--- donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, y heteroaralquilo. Los grupos acilo representativos incluyen acetilo, benzoilo y malonilo.

El término "aminoalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos amino. En una realización, el término "aminoalquilo" se refiere a un grupo aminometilo.

El término "aminoacilo" es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo acilo sustituido con uno o más grupos amino.

El término "aminotio" tal como se usa en el presente documento se refiere a un análogo de un aminoacilo donde el O de RC(O)--- fue remplazado por azufre, por tanto es de la forma RC(S)--- .

El término “azida” o “azido”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -N₃.

El término “carbonilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a -C(=O)-.

5 El término “tiocarbonilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a -C(=S)-.

El término “alquiltio”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a alquilo-S-. Ejemplos representativos de alquiltio (C₁-C₆) incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, y *terc*-butiltio. Ejemplos representativos de alquiltio (C₁-C₃) incluyen metiltio, etiltio, y *n*-propiltio.

10 El término “mercaptoalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido por un resto -SH. Ejemplos representativos de mercaptoalquilo (C₁-C₆) incluyen mercaptometilo, mercaptoetilo, y mercapto-*n*-propilo.

15 El término “carboxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo CO₂H. Este grupo puede formar una porción de otro sustituyente tal como carboximetilo, es decir, HO₂C-CH₂-.

El término “arilo” es un término de la técnica y como se usa en el presente documento se refiere a incluir grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, por ejemplo, benceno, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indeno, 2,3-dihidroindeno, y pireno. El anillo aromático se puede sustituir en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (cicloalquil)alcoxilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, heterocicilalquilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, aminoalquilo, haloalquilo, fluoroalquilo (tal como trifluorometilo), haloalcoxilo, ciano o similares. El término “arilo” también incluye sistemas de anillo policíclicos con dos o más anillos cíclicos donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son “anillos fusionados”) donde al menos uno de los anillos es un hidrocarburo aromático, por ejemplo, los demás anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilos, heteroarilos y/o heterocicilos. Los ejemplos representativos de los sistemas de anillo arilo policíclicos incluyen, pero no se limita a, azulenilo, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftalen-2-ilo, dihidronaftalen-3-ilo, dihidronaftalen-4-ilo, dihidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2H-cromen-2-on-5-ilo, 2H-cromen-2-on-6-ilo, 2H-cromen-2-on-7-ilo, 2H-cromen-2-on-8-ilo, isoindolina-1,3-dion-4-ilo, isoindolina-1,3-dion-5-ilo, inden-1-on-4-ilo, inden-1-on-5-ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-5-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-8-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-6-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-7-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-8-ilo, quinazolin-4(3H)-on-5-ilo, quinazolin-4(3H)-on-6-ilo, quinazolin-4(3H)-on-7-ilo, quinazolin-4(3H)-on-8-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-5-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-6-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-7-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-8-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-4-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, y, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-7-ilo. En determinadas realizaciones, el arilo bicíclico es (i) naftilo o (ii) un anillo fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde los grupos heterociclilo, cicloalquenilo y cicloalquilo fusionados se sustituyen opcionalmente. En determinadas realizaciones, el término “arilo” se refiere a un grupo fenilo.

El término “heteroarilo” es un término de la técnica y como se usa en el presente documento se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico con 3 a 14, 5 a 14, 3 a 12, o 3 a 10 átomos totales que incluyen uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en la estructura de anillo. Los grupos heteroarilo más preferidos tienen 5-10 miembros de anillo donde de 1-4 de los miembros de anillo son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, azaindolilo, benzo(b)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrahidroindolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, triazolilo o tropanilo, y similares. Cualquier heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, fluoroalquilo (tal como trifluorometilo), ciano o similares. El término “heteroarilo” también incluye sistemas de anillo policíclicos con dos o más anillos cíclicos donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son “anillos fusionados”) donde al menos uno de los anillos es un grupo aromático con uno o más heteroátomos en la estructura de anillo, por ejemplo, los demás anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilos, heteroarilos y/o heterocicilos. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limita a, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, 5,6

dihidroquinolin -2 ilo, 5,6 dihidroisoquinolin -1 ilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8 tetrahidroquinolin -2 ilo, 5,6,7,8 tetrahidroquinolin -3 ilo, 5,6,7,8 tetrahidroquinolin -4 ilo, 5,6,7,8 tetrahidroisoquinolin -1 ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7 tetrahydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolilo y 6,7 dihidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol -4(5H) onilo. Cualquier heteroarilo o heteroarilo bicclico puede estar opcionalmente sustituido como se detalla a continuaci3n.

El t3rmino "aralquilo", "arilalquilo", o "arilalquilo(C₁-C₆)" es un t3rmino de la t3cnica y como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo, por ejemplo un grupo alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo arilo, donde el resto est3 unido con la mol3cula principal a trav3s del grupo alquilo. Un ejemplo de aralquilo es el grupo bencilo, es decir, el grupo fenilo-metilo.

El t3rmino "arileno" est3 reconocido en la t3cnica y como se usa en el presente documento se refiere a un diradical obtenido retirando dos3tomos de hidr3geno de un grupo arilo como se define anteriormente. Un ejemplo de grupo arileno es 1,4-fenileno.

El t3rmino "heteroaralquilo", "heteroarilalquilo", o "heteroarilalquilo(C₁-C₆)" es un t3rmino de la t3cnica y como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo, por ejemplo un grupo alquilo C₁-C₆, sustituido con un grupo heteroarilo unido con el resto molecular principal a trav3s del grupo alquilo.

El t3rmino "alcoxi" o "alcoxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a trav3s de un3tomo de ox3geno. Preferentemente, el grupo alcoxi es alcoxi (C₁-C₆). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limita a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. Ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₃) incluyen metoxi, etoxi, y propoxi.

El t3rmino "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a trav3s de un grupo carbonilo, representado por C(=O), como se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen pero no se limita a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo. Alcoxicarbonilo puede formar una porci3n de otro resto, por ejemplo metoxicarbonilmetilo.

El t3rmino "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a trav3s de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limita a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El t3rmino "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a trav3s de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen pero no se limita a benzo3ilo y (2-piridinil)carbonilo.

El t3rmino "alquilcarboniloxi" y "arilcarboniloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo o arilcarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a trav3s de un3tomo de ox3geno. Ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen pero no se limita a, acetiloxi, etilcarboniloxi y *terc*-butilcarboniloxi. Los ejemplos representativos de arilcarboniloxi incluyen pero no se limita a, fenilcarboniloxi.

El t3rmino "alquenoxi" o "alquenoxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a trav3s de un3tomo de ox3geno. Ejemplos representativos de alquenoxilo incluyen pero no se limita a 2-propen-1-oxilo (es decir, CH₂=CH-CH₂-O-) y viniloxi (es decir, CH₂=CH-O-).

El t3rmino "ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a trav3s de un3tomo de ox3geno.

El t3rmino "heteroariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a trav3s de un3tomo de ox3geno.

Los t3rminos "ciano" y "nitrito" son t3rminos de la t3cnica y como se usan en el presente documento se refieren a -CN.

El t3rmino "nitro" como se usa en el presente documento se refiere a -NO₂.

Los t3rminos "halo" o "hal3geno", son t3rminos de la t3cnica y tal como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I.

El t3rmino "haloalquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo tal como se define en el presente documento, donde algunos o todos los hidr3genos est3n remplazados por3tomos de hal3geno. El t3rmino "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi tal como se define en el presente documento, donde algunos o todos los

hidrógenos están remplazados por átomos de halógeno. Un ejemplo de grupo haloalquilo (C₁-C₆) es trifluorometilo.

El término "hidroxi" es un término de la técnica y como se usa en el presente documento se refiere a -OH.

5 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere al menos a un grupo hidroxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Ejemplos representativos de hidroxialquilo(C₁-C₆) incluyen pero no se limita a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, y 2,3-dihidroxipentilo.

10 El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento se refiere al grupo -S(O)₂- que puede formar una porción de restos más grandes, tales como metanosulfonilo o *p*-toluenosulfonilo.

15 El término "sililo", como se usa en el presente documento incluye derivados de hidrocarbilo del grupo sililo (H₃Si) (es decir, (hidrocarbilo)₃Si-), donde un radical hidrocarburo son grupos univalentes formados retirando un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo, por ejemplo, etilo, fenilo. Los radicales hidrocarburos pueden ser combinaciones de diferentes grupos que pueden variar para proporcionar una cantidad de grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBS/TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

20 El término "sililoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo sililo, como se define en el presente documento, unido a la molécula principal a través de un átomo de oxígeno.

25 Determinados compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los compuestos de la presente invención también pueden estar ópticamente activos. La presente invención contempla todos dichos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereómeros, isómeros (*d*), isómeros (*l*), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, que se encuentran comprendidos en el alcance de la invención. Puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos dichos isómeros, así como mezclas de estos, estén incluidos en la presente invención.

30 El término "mezcla racémica" se refiere a una mezcla que contienen proporciones iguales del primer enantiómero de la molécula y del segundo enantiómero de esta molécula, donde el segundo enantiómero es la imagen idéntica del primero.

35 El término "mezcla escalémica" se refiere a cualquier mezcla no racémica de estereoisómeros de la molécula.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. De manera alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activos adecuados, seguido de resolución de los diastereómeros formados de esta manera mediante cristalización fraccionaria o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

45 Los compuestos orgánicos frecuentemente ocurren en más de una forma cristalina que puede diferir en sus propiedades físicas y biológicas, tales como punto de fusión, estabilidad, solubilidad, biodisponibilidad. Dichas formas cristalinas se denominan polimorfos. Todos los polimorfos de los compuestos inventivos de fórmula (I) y de sus sales pretenden estar comprendidos en el alcance de esta invención.

50 Dado que muchos elementos químicos pueden ocurrir como isótopos, su abundancia en la molécula del compuesto inventivo de fórmula (I) puede ser idéntica a la naturaleza o estar alterada. Algunos isótopos muestran diferentes propiedades espectrales o biológicas y este fenómeno se puede usar para análisis de distribución y metabolismo de fármacos en el cuerpo del receptor. Todas las formas de los compuestos de fórmula (I) con una abundancia natural o no natural de isótopos de cualquiera de sus elementos integrantes pretenden estar dentro del alcance de esta invención.

55 Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución concuerda con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no se somete espontáneamente a una transformación tal como por reorganización, fragmentación, descomposición, ciclación, eliminación, u otra reacción.

60 El término "sustituido" también se contempla que incluye todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes admisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Sustituyentes ilustrativos incluyen por ejemplo halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, (cicloalquil)alcoxilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo,

sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, heterociclilalquilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, aminoalquilo, haloalquilo, fluoroalquilo (tal como trifluorometilo), haloalcoxilo, ciano u otros sustituyentes descritos anteriormente. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos.

La frase “grupo protector” se refiere a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseados. Ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas respectivamente. El campo de química de grupo protector fue revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2a ed.; Wiley: New York, 1991). Las formas protegidas formas de los compuestos inventivos están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

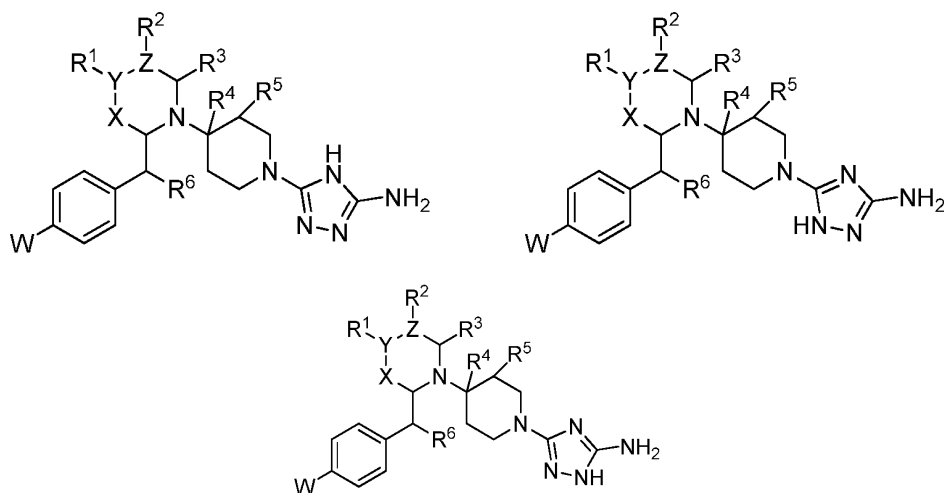
Un compuesto “saturado” o “completamente saturado” se refiere a que la estructura química mencionada no contiene ningún enlace carbono-carbono múltiple. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo saturado como se define en el presente documento incluye ciclohexilo, ciclopropilo y similares.

Un compuesto “insaturado” o “parcialmente insaturado” se refiere a que la estructura química mencionada puede contener uno o más enlaces carbono-carbono múltiples, pero no es aromática. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo no saturado como se define en el presente documento incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo y similares.

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión IUPAC, The Merck Index, 12a edición, 1996, interior de portada.

Otros términos químicos en el presente documento se utilizan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se ejemplifica en The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco). A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado entendido normalmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

Los expertos en la técnica sabrán que los compuestos de esta descripción pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, las siguientes estructuras ilustran algunas formas tautoméricas del grupo triazol.



En esta memoria descriptiva solo se describe una forma tautomérica para cada compuesto, pero todas dichas formas tautoméricas de los compuestos se encuentran dentro del alcance de la descripción.

A menos que se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos del presente documento, se encuentran dentro del alcance de la descripción. Los isómeros estereoquímicos *R* y *S*, así como todas las mezclas de estos, se incluyen dentro del alcance de la descripción.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se usa en el presente documento para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según un criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta

alérgica u otros problemas o complicaciones, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metansulfónico, bencensulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftaleno-2-sulfónico, y otros ácidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables pueden incluir formas donde la relación de moléculas que comprenden la sal no es 1:1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de Fórmula I. Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de compuesto de Fórmula I por molécula de ácido tartárico.

Como se usa en el presente documento, un disolvente prótico es un disolvente que tiene un átomo de hidrógeno unido a un oxígeno (como en un grupo hidroxilo) o un nitrógeno (como en un grupo amina). En términos generales, cualquier disolvente que contiene H^+ lábil se denomina disolvente prótico. Las moléculas de dichos disolventes donan fácilmente protones (H^+) a los reactivos. Por el contrario, un disolvente aprótico es un disolvente que no tiene un átomo de hidrógeno unido a un oxígeno (como en un grupo hidroxilo) o un nitrógeno (como en un grupo amina) y no puede donar hidrógeno.

Como se usa en el presente documento, un disolvente prótico polar es un disolvente prótico que disolverá muchas sales. En general, estos disolventes tienen constantes dieléctricas altas y polaridad alta. Ejemplos no taxativos de disolventes próticos polares incluyen ácido acético, amoníaco, etanol, ácido fórmico, isopropanol, metanol, *n*-butanol, nitrometano, *n*-propanol, *t*-butanol, y agua.

Como se usa en el presente documento, un disolvente aprótico polar es un disolvente que disolverá muchas sales, pero carece un hidrógeno ácido; estos disolventes generalmente tienen polaridad y constantes dieléctricas intermedias a altas. Ejemplos no taxativos de disolventes apróticos polares incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano (DCM), dimetil sulfóxido (DMSO), acetato de etilo, triamida hexametilfosfórico (HMPT), *N,N*-dimetilformamida (DMF), y tetrahidrofurano (THF).

Como se usa en el presente documento, un disolvente aprótico no polar es un disolvente que disolverá muchas sales, pero carece un hidrógeno ácido; estos disolventes generalmente tienen polaridad y constantes dieléctricas bajas. Ejemplos no taxativos de disolventes apróticos no polares incluyen benceno, cloroformo, ciclohexano, dietil éter, hexano, pentano, y tolueno.

Un médico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar e indicar fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o veterinario puede comenzar las dosis de la composición farmacéutica o compuesto en niveles inferiores a los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta alcanzar el efecto deseado. “Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Generalmente se entiende que la cantidad eficaz del compuesto variará de acuerdo con el peso, sexo, edad e historia clínica del sujeto. Otros factores que influyen la cantidad eficaz pueden incluir pero no se limita a la gravedad de la afección del paciente, el trastorno a ser tratado, la estabilidad del compuesto, el modo de administración, la biodisponibilidad del compuesto particular y si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se administra con el compuesto de la invención. Se puede administrar una dosis total mayor mediante múltiples administraciones del agente. Métodos para determinar la eficacia y dosificación son conocidos por los expertos en la técnica (Isselbacher *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13a ed., 1814-1882).

“Modular” o “que modula” se refiere al tratamiento, prevención, supresión, mejora o inducción de una función, afección o trastorno.

El término “tratar” incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. La expresión tratamiento “profiláctico” o “terapéutico”, se reconoce en la técnica e incluye administrarle al hospedador una o más de las composiciones del presente documento. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal hospedador), el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al hospedador contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que, si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, pretende disminuir, paliar o estabilizar la afección no deseada existente, o los efectos secundarios de la misma).

Como se usa en el presente documento “sujeto” se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferentemente un humano, o un niño humano, que padece o tiene el potencial de padecer una o más enfermedades y trastornos descritos en el presente documento.

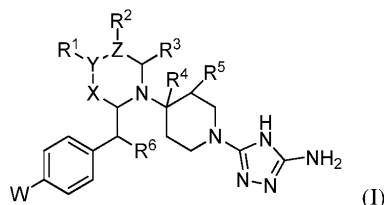
“EC₅₀” se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis al 50 % de la expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de prueba particular.

"IC₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que alcanza un 50 % de inhibición de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

Compuestos de la invención

5

En determinadas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I),



10 donde:

W es halo, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), o alquiltio(C₁-C₃);

X es un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(alquilo(C₁-C₃))₂-, o -C(O)-;

Y es un enlace sencillo, -CH-, -CHCH₂-, -CH₂CH-, -C=CH-, -CH=C-, -N-, -O-, -OCH₂-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

15 si Y es un enlace sencillo, -O-, -OCH₂-, -S(O)-, o -S(O)₂-, entonces R¹ está ausente;

R¹ es H, OH, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)arilalquilo(C₁-C₆), -C(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -S(O)₂heteroarilo, -S(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N alquil(C₁-C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)haloalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)arilo, -S(O)₂NHC(O)arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilo, -NHS(O)₂ haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂heteroarilo, -NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(haloalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH alquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, -C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(heteroarilo), -C(O)NHS(O)₂(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -P(O)(OH)₂, -(alquilen(C₁-C₆))C(O)OH, -(alquilen(C₁-C₆))C(O)O alquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH alquilo(C₁-C₆), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, alquiltio(C₁-C₆), mercaptoalquilo(C₁-C₆), o -C(O)heterociclilo;

Z es -CH-, -C(O)-, -C(alquilo(C₁-C₃))-, o -C(=CH₂)-;

si Z es -C(O)-, entonces R² está ausente,

R² es H, OH, halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N alquil(C₁-C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH haloalquilo(C₁-C₆), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)haloalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)arilo, -S(O)₂NHC(O)arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂aryl, -NHS(O)₂ haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂heteroarilo, -NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(haloalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH alquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, -C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂heteroarilo, -C(O)NHS(O)₂(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -P(O)(OH)₂, arilalquilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, alquiltio(C₁-C₆), mercaptoalquilo(C₁-C₆), o -C(O)heterociclilo;

55 o R¹ y R², tomados juntos con los átomos que son parte forman un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R³ es H, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH;

R⁴ es H, alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), o hidroxialquilo(C₁-C₄);

R⁵ es H, halo, -NO₂, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -OH, alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -SH, alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), -NC, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH; y

R⁶ es H, halo, -OH, -NH₂, o -SH; o

5 R⁶, tomado junto con el átomos de carbono que lo contiene, representa C(O)-;

donde:

cualquier aparición de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquileo, heterocicilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, o hidroxialquilo está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), heterocicilo, -C(O)OH, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH alquilo(C₁-C₆), y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂;

o una sal, solvato o tautómero, estereoisómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

15 En realizaciones adicionales, la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) donde:

W es halo, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), o alquiltio(C₁-C₃);

X es un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, o -C(O)-;

Y es un enlace sencillo, -CH-, -CHCH₂-, -CH₂CH-, -C=CH-, -CH=C-, -N-, -O-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

si Y es un enlace sencillo, -O-, -S(O)-, o -S(O)₂-, entonces R¹ está ausente;

20 R¹ es H, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)arilalquilo(C₁-C₆), -C(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -S(O)₂heteroarilo, -S(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N alquil(C₁-C₆)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilo, -NHS(O)₂ haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂heteroarilo, -NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(haloalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH alquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, -C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂heteroarilo, -C(O)NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -P(O)(OH)₂, -(alquileo(C₁-C₆))C(O)O alquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH alquilo(C₁-C₆), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, alquiltio(C₁-C₆), mercaptoalquilo(C₁-C₆), o -C(O)heterocicilo;

Z es -CH-, -C(O)-, o -C(alquilo(C₁-C₃))-;

40 si Z es -C(O)-, entonces R² está ausente,

R² es H, halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N alquil(C₁-C₆)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)haloalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)arilo, -S(O)₂NHC(O)arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilo, -NHS(O)₂ haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH alquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, -C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂heteroarilo, -C(O)NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -P(O)(OH)₂, arilalquilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, alquiltio(C₁-C₆), mercaptoalquilo(C₁-C₆), o -C(O)heterocicilo;

55 R³ es H, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH;

60 R⁴ es H, alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), o hidroxialquilo(C₁-C₄);

R⁵ es H, halo, -NO₂, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -OH, alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -SH, alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), -NC, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH; y

R⁶ es H, halo, -OH, -NH₂, o -SH; o

65 R⁶, tomado junto con el átomo de carbono que lo contiene, representa C(O)-;

donde:

cualquier aparición de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilenos, heterociclilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, o hidroxialquilo está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), heterociclilo, -C(O)OH, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH alquilo(C₁-C₆), y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂. En determinadas realizaciones, W es fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi.

En determinadas realizaciones, W es cloro o bromo.

En determinadas realizaciones, W es cloro.

En determinadas realizaciones, R⁶ es H o -OH.

En determinadas realizaciones, R⁶ es H.

En determinadas realizaciones, X es un enlace sencillo, -CH₂-, o -C(O)-.

En determinadas realizaciones, X es -CH₂-.

En determinadas realizaciones, Y es un enlace sencillo, -CH-, -N-, -O-, o -S(O)₂-.

En determinadas realizaciones, Y es un enlace sencillo, -O-, o -S(O)₂-.

En determinadas realizaciones, Y es un enlace sencillo.

En determinadas realizaciones, Y es -O-.

En determinadas realizaciones, Y es -CH- o -N-.

En determinadas realizaciones, Y es -CH-.

En determinadas realizaciones, Y es -N-.

En determinadas realizaciones, R¹ es H, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)arilalquilo(C₁-C₆), -C(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -S(O)₂heteroarilo, -S(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N alquil(C₁-C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)OH, -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)O alquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH alquilo(C₁-C₆), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, o -C(O)heterociclilo.

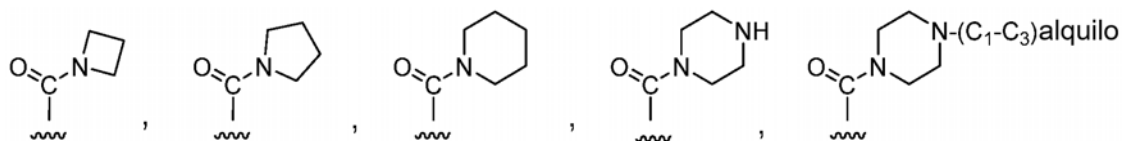
En determinadas realizaciones, R¹ es H, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)arilalquilo(C₁-C₆), -C(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)OH, -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)O alquilo(C₁-C₆), o -C(O)heterociclilo.

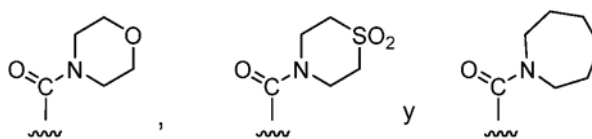
En determinadas realizaciones, R¹ es H, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂ alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)OH, o -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)Oalquilo(C₁-C₆).

En determinadas realizaciones, R¹ es H o alquilo(C₁-C₆).

En determinadas realizaciones, R¹ es alquilo (C₁-C₄).

En determinadas realizaciones, R¹ es -C(O)heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en





En determinadas realizaciones, R^1 es $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$).

5 En determinadas realizaciones, Z es $-\text{C}(\text{O})-$.

En determinadas realizaciones, Z es $-\text{C}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3))-$.

En determinadas realizaciones, Z es $-\text{CH}-$.

10 En determinadas realizaciones, R^2 es H, halo, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{heteroarilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{arilalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{heteroarilalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{arilalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{arilalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{aril})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{aril})(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{aril})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)(arilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{aril})(\text{arilalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{haloalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{haloalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, arilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)-, o $-\text{C}(\text{O})\text{heterociclilo}$.

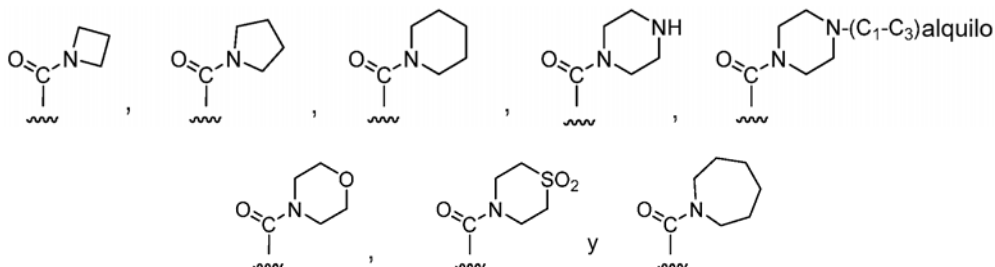
20 En determinadas realizaciones, R^2 es H, halo, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))$, arilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), o cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)-.

En determinadas realizaciones, R^2 es arilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) o cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)-, opcionalmente sustituido en cualquier posición por $-\text{OH}$, halo, $-\text{NH}_2$, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), o alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$).

25 En determinadas realizaciones, R^2 es H, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), o alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$).

En determinadas realizaciones, R^2 es H, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_3$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$), carboxi, alcoxicarbonilo($\text{C}_1\text{-C}_3$), carboximetilo, o alcoxicarbonilmetilo($\text{C}_1\text{-C}_3$).

30 En determinadas realizaciones, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{heterociclilo}$ que se selecciona del grupo que consiste en



35 En determinadas realizaciones, R^2 es halo(1,4-fenilen)metilo.

En determinadas realizaciones, R^3 es H o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$).

40 En determinadas realizaciones, R^3 es H.

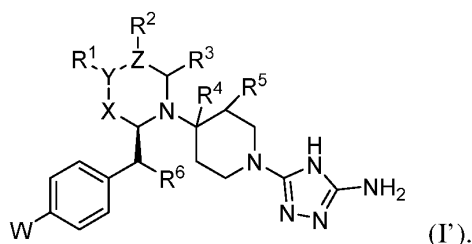
En determinadas realizaciones, R^4 es H o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$).

En determinadas realizaciones, R^4 es H.

45 En determinadas realizaciones, R^5 es H o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$).

En determinadas realizaciones, R^5 es H.

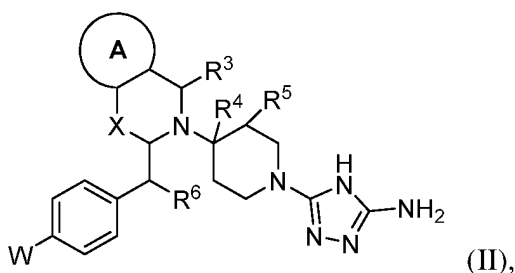
50 En algunas realizaciones, el compuesto está representado por la Fórmula (I'):



En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula (I):

- 5 W es bromo o cloro;
 X es un enlace sencillo, -CH₂-, o -C(O)-;
 Y es un enlace sencillo, -CH-, -N-, -O-, o -S(O)₂-;
 si Y es un enlace sencillo, -O- o -S(O)₂-, entonces R¹ está ausente,
 R¹ es H, metilo, isobutilo, metoxi, acetilo, metoxycarbonilo, metanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo,
 10 metoxycarbonilmetilo, o carboximetilo;
 Z es -CH-, -C(O)-, o -C(CH₃)-;
 si Z es -C(O)-, entonces R² está ausente,
 R² es H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -
 C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CO₂H, -CO₂CH₂CH₃, -OCH₃, -F, -CH₂-(*p*-clorofenilo), o -CH₂-ciclohexilo;
 15 Cada uno de R³, R⁴, y R⁵ es H; y
 R⁶ es H o OH.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (II),



donde:

- W es halo, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), o alquiltio(C₁-C₃);
 25 X es un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(alquilo(C₁-C₃))₂-, -C(O)-, -CH₂O-, -CH₂NH-, o -
 CH₂N(alquilo(C₁-C₃))-, donde cuando X es -CH₂O-, -CH₂NH-, o -CH₂N(alquilo(C₁-C₃))-, entonces el átomo de O o
 N está unido covalentemente con el Anillo A;
 El Anillo A representa un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R³ es H, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -
 30 C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH;
 R⁴ es H, alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), o
 hidroxialquilo(C₁-C₄);
 R⁵ es H, halo, -NO₂, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -OH,
 alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -SH, alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-
 35 C₃), -NC, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, o -C≡CH; y
 R⁶ es H, halo, -OH, -NH₂, o -SH; o
 R⁶, tomado junto con el átomos de carbono que lo contiene, representa C(O)-;
 donde:
 cualquier aparición de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilenos, heterociclilo, cicloalquilo,
 40 alcoxi, alquiltio, haloalquilo, o hidroxialquilo está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes que se
 seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-
 C₆))₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆),
 heteroarilalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), heterociclilo, -C(O)OH, -C(O)O alquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH
 alquilo(C₁-C₆), y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂;
 45 o una sal, solvato o tautómero, estereoisómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula (II), W es fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi, preferentemente cloro.

En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula(II), R⁶ es H.

En determinadas realizaciones, X es -CH₂O-, -CH₂NH-, o -CH₂N(alquilo(C₁-C₃))- , preferentemente -CH₂O- o -CH₂N(CH₃)-.

5

En determinadas realizaciones, R³ es H.

En determinadas realizaciones, R⁴ es H.

10

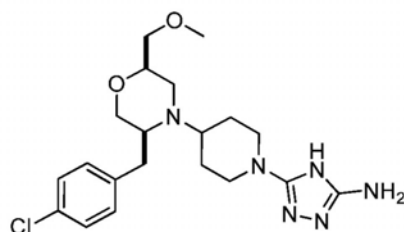
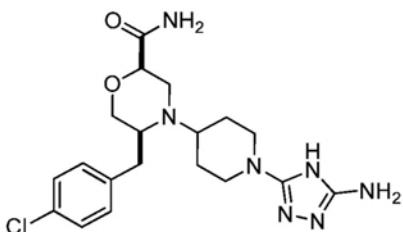
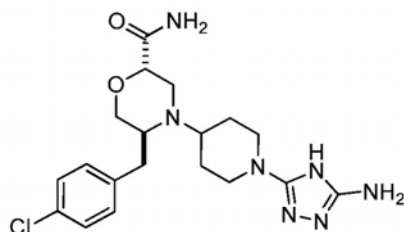
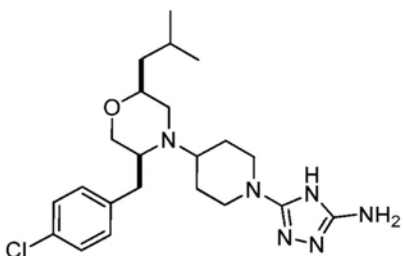
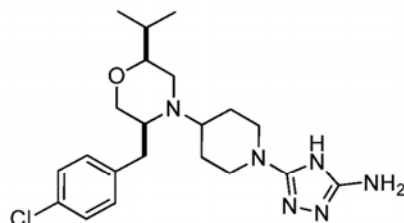
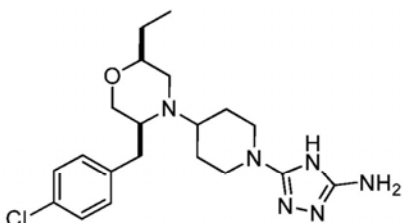
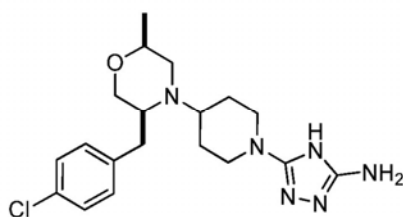
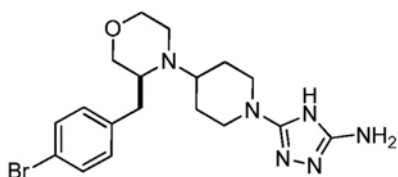
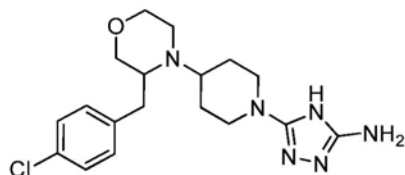
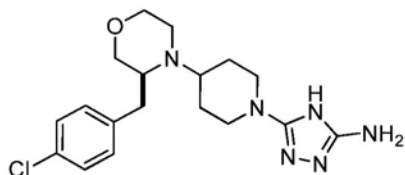
En determinadas realizaciones, R⁵ es H.

En determinadas realizaciones, el Anillo **A** representa un anillo heteroarilo, tal como un anillo piridilo.

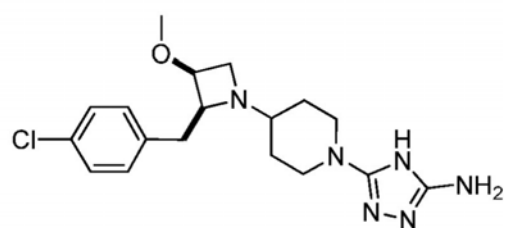
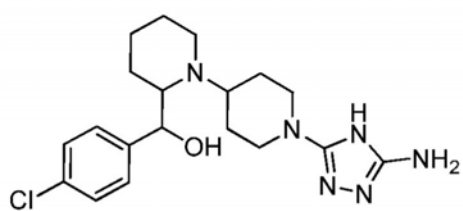
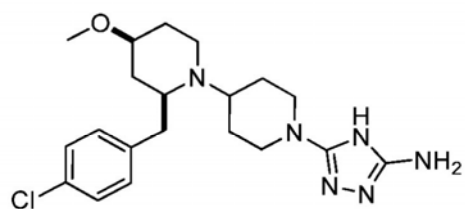
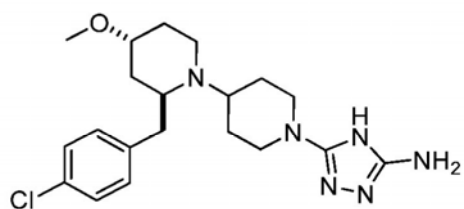
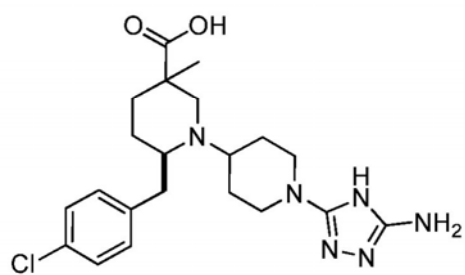
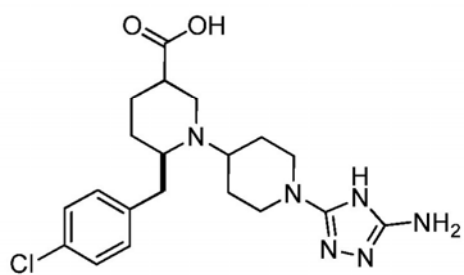
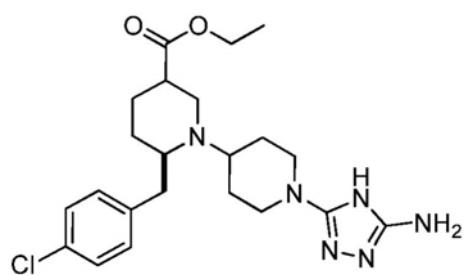
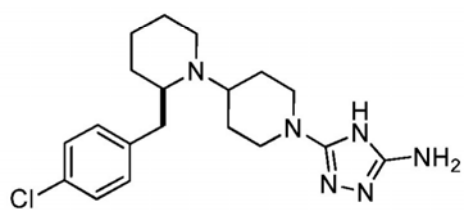
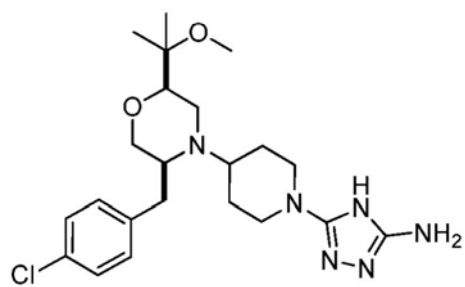
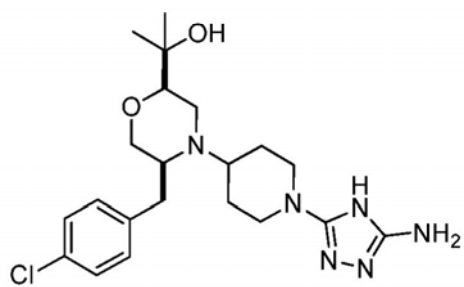
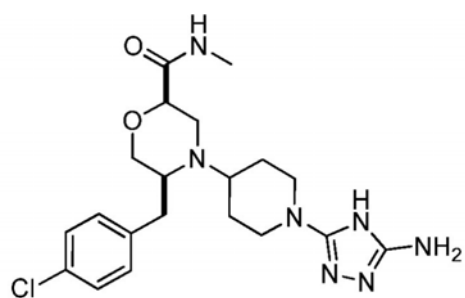
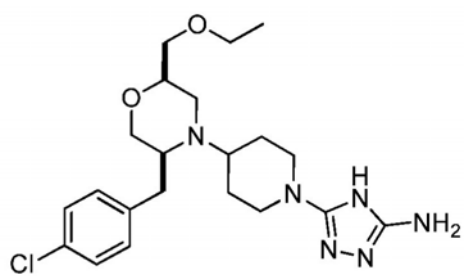
15

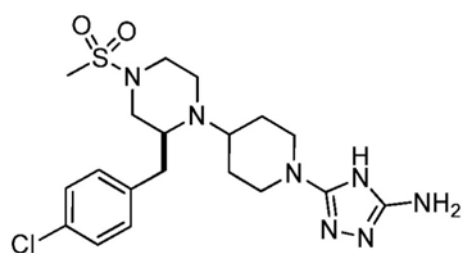
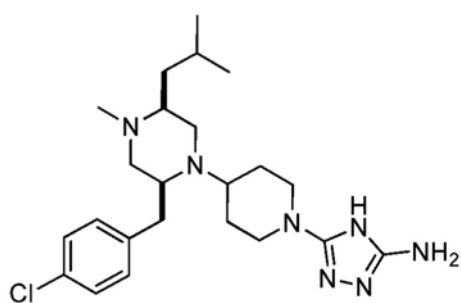
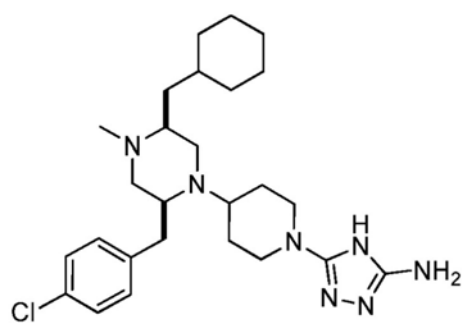
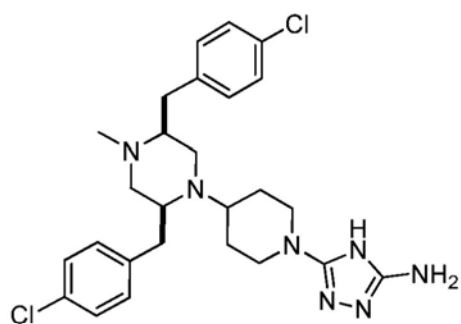
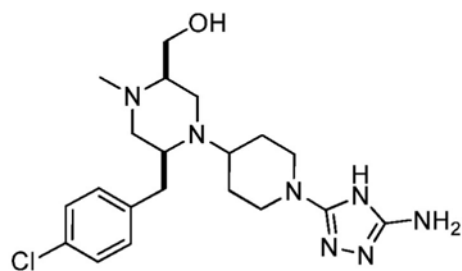
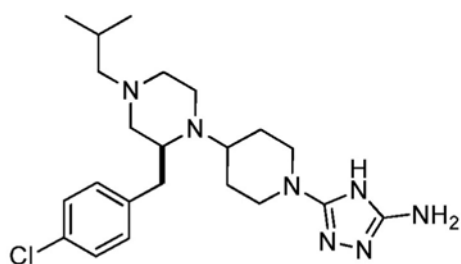
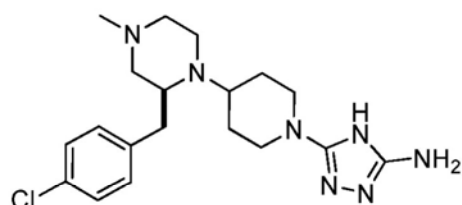
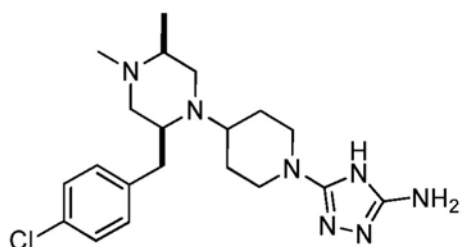
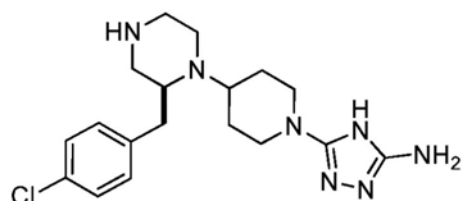
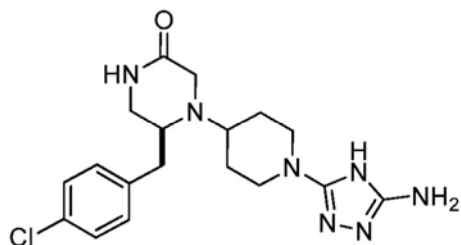
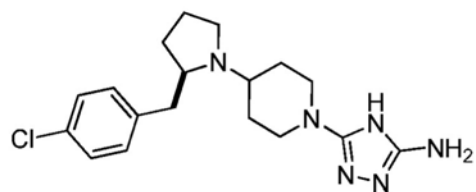
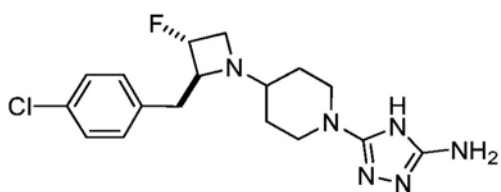
En determinadas realizaciones, el Anillo **A** representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el Anillo **A** puede representar un anillo fenilo sustituido por una o más apariciones de halo, tales como cloro.

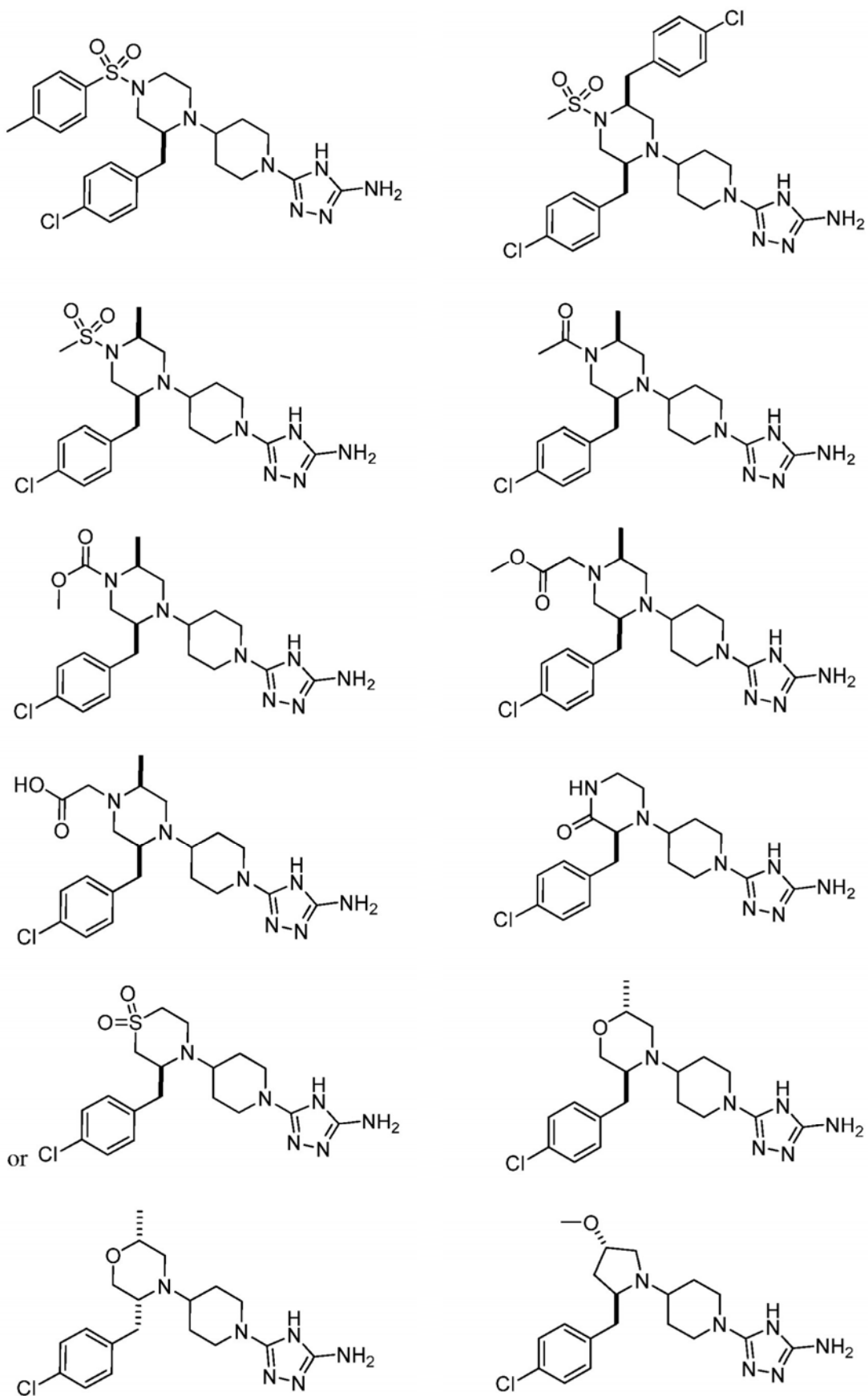
En determinadas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

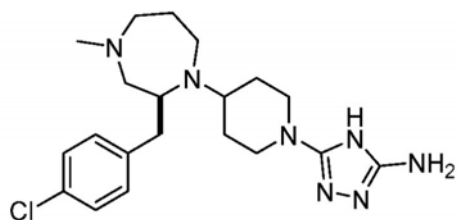
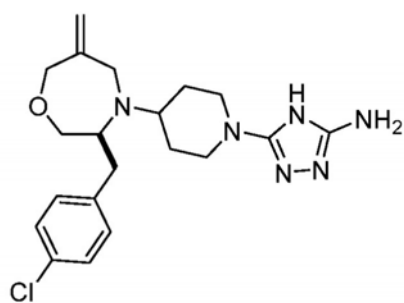
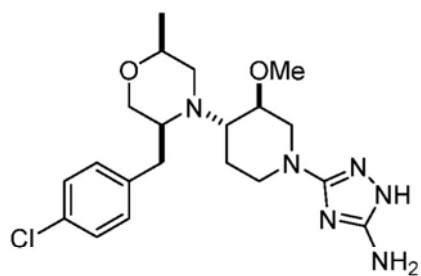
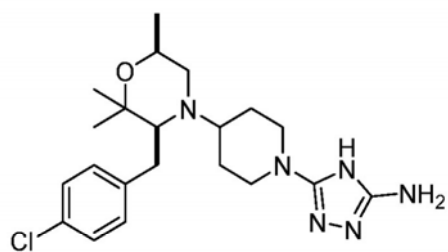
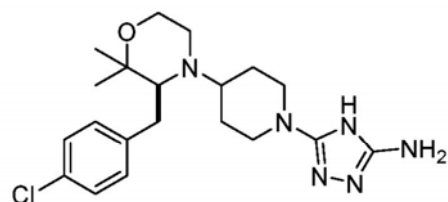
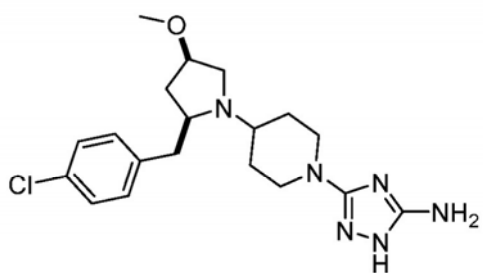
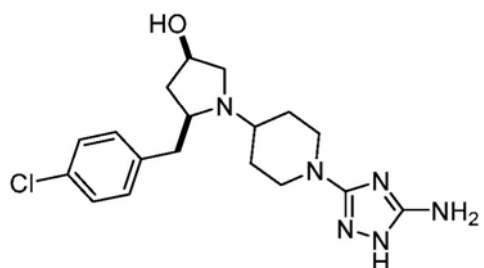
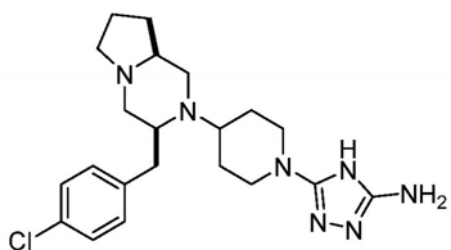
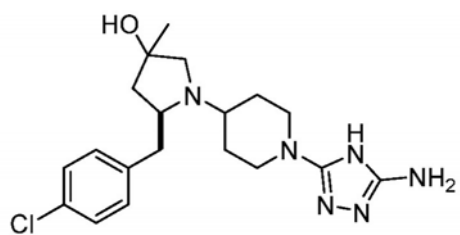
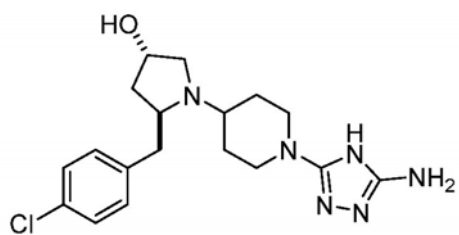


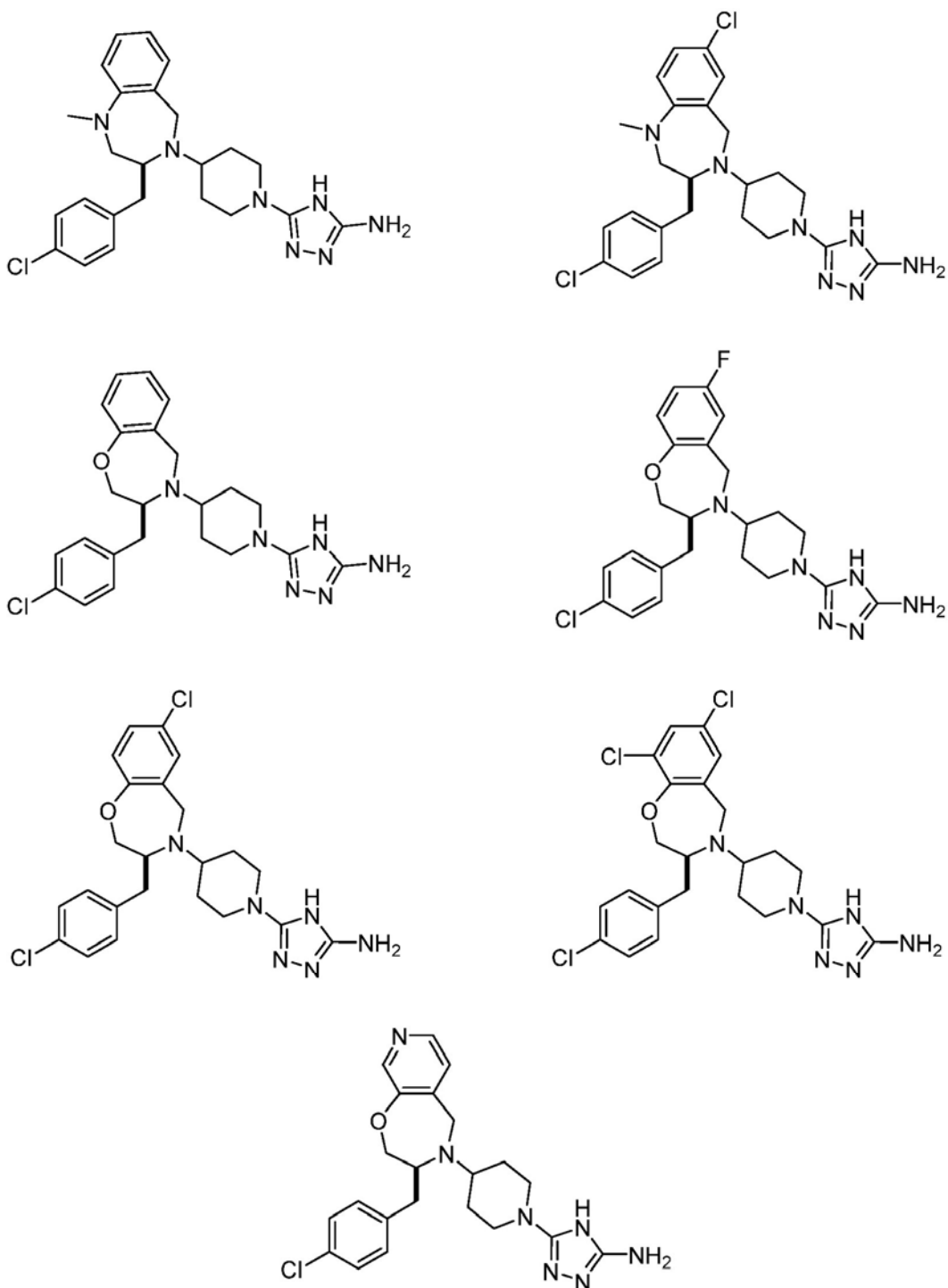
20











Las sales, hidratos y solvatos de los compuestos de la invención son preferentemente sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables. Los solvatos pueden contener una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de uno o más disolventes, tales como agua, etanol o acetato de etilo, además de la molécula del compuesto de la invención. Los solvatos formados con agua se llaman hidratos.

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles para tratar enfermedades inflamatorias, tales como inflamación eosinofílica esofágica, queratoconjuntivitis, conjuntivitis alérgica estacional, síndrome del ojo seco, o rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales. Los compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades causadas por agentes infecciosos, tales como hongos, gusanos o parásitos. Los compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedades autoinmunes pero no se limitan a enfermedad intestinal inflamatoria o artritis reumatoide.

Composiciones farmacéuticas de la invención

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (por ejemplo un compuesto de fórmula (I)) y un portador farmacéuticamente aceptable.

La naturaleza exacta del portador, o por ejemplo del excipiente o diluyente, dependerá del uso deseado para la composición y puede ser adecuada o aceptable para uso veterinario y/o adecuada o aceptable para uso humano. La composición puede incluir opcionalmente uno o más compuestos adicionales, que incluyen uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con otros agentes terapéuticos. El compuesto de la invención y otro agente terapéutico se pueden administrar simultánea o secuencialmente. Cuando los otros agentes terapéuticos se administran simultáneamente, se pueden administrar en las mismas formulaciones o separadas pero se administran sustancialmente al mismo tiempo. Los otros agentes terapéuticos se administran secuencialmente entre sí y con un compuesto de la invención, cuando la administración de los demás agentes terapéuticos y el compuesto de la invención está separada temporalmente. La separación en el tiempo entre la administración de estos compuestos puede ser cuestión de minutos o puede ser de más tiempo.

Algunos ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden administrar con los compuestos de la invención incluyen esteroides, estabilizadores de membrana, inhibidores de 5LO, inhibidores del receptor y la síntesis de leucotrieno, inhibidores de la conmutación del isotipo IgE o la síntesis de IgE, conmutación del isotipo IgG o síntesis de IgG, β -agonistas, inhibidores de triptasa, aspirina, inhibidores de la COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, rituxina, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4 y antihistaminas.

De esta manera, otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en esteroides, estabilizadores de membrana, inhibidores de 5LO, inhibidores del receptor y la síntesis de leucotrieno, inhibidores de la conmutación del isotipo IgE o la síntesis de IgE, conmutación del isotipo IgG o síntesis de IgG, β -agonistas, inhibidores de triptasa, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, rituxina, y otros agentes dirigidos a las células B, agentes dirigidos a TNF, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4 y antihistaminas.

Tal como se menciona anteriormente una "cantidad eficaz" se refiere a cualquier cantidad suficiente como para alcanzar un efecto biológico deseado. Combinado con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, eligiendo entre los diversos compuestos activos y factores de ponderación tales como potencia, biodisponibilidad relativa, peso corporal del paciente, gravedad de efectos adversos y modo de administración preferido, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico que no provoque toxicidad no deseada sustancial y aun sea eficaz para tratar al sujeto particular. La cantidad eficaz para cualquier aplicación puede variar según dichos factores como la enfermedad o condición tratada, el compuesto de la invención particular administrado, el tamaño del sujeto o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto en la materia puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de un compuesto particular de la invención y/u otro agente terapéutico sin la necesidad de experimentar de forma indebida. Generalmente, se prefiere que se utilice una dosis máxima, es decir, la mayor dosis segura de acuerdo con la opinión médica bien fundada. Múltiples dosis por día pueden contemplarse para alcanzar niveles sistémicos apropiados de compuestos. Niveles sistémicos apropiados se pueden determinar por ejemplo, por la medición del nivel en plasma del fármaco pico o sostenido del paciente. "Dosis" y "dosificación" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

Generalmente, las dosis orales diarias de compuestos activos serán para sujeto humanos, de aproximadamente 0.0001 miligramos/kg por día, 0,001 miligramos/kg por día, o 0,01 miligramos/kg por día a aproximadamente 100 miligramos/kg por día o 1000 miligramos/kg por día. Se espera que las dosis orales en el intervalo de 0,5 a 50 miligramos/kg, en una o más administraciones por día, proporcione los resultados deseados. La dosificación se puede ajustar de forma adecuada para alcanzar los niveles de fármaco deseados suficientes para alcanzar o mantener un efecto terapéutico deseado, local o sistémico, dependiendo del modo de administración. Por ejemplo, se espera que la administración intravenosa sea de un orden a varios órdenes de dosis menor de magnitud por día. En el caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente con dichas dosis, se pueden usar dosis incluso más altas (o dosis mayores eficaces por una vía de administración más localizada diferente) en la medida permitida por la tolerancia del paciente. Múltiples dosis por día pueden contemplarse para alcanzar niveles sistémicos apropiados de compuestos. Los compuestos se pueden administrar una vez por semana, varias veces por semana (por ejemplo día por medio), una vez al día o múltiples veces al día, dependiendo de entre otras cosas el modo de administración, siendo la indicación específica que se trata y la opinión del médico tratante.

En una realización, la administración intravenosa de un compuesto de la invención puede ser típicamente de 0,1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día.

La determinación de una dosificación eficaz de un compuesto para un uso y modo de administración particulares se

encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Dosificaciones eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos de metabolismo y actividad *in vitro*. Por ejemplo una dosificación inicial del compuesto para su uso en animales se puede formular para alcanzar una concentración en suero o sangre en circulación del compuesto activo metabolito que es de una IC₅₀ del compuesto particular o mayor según se mide por ensayo *in vitro*.

Calcular las dosificaciones para alcanzar dichas concentraciones en suero o sangre en circulación tomando en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular mediante la vía de administración deseada se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Las dosificaciones iniciales del compuesto también se pueden estimar a partir de datos *in vivo* tales como modelos animales. Para cualquier compuesto que se describió en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar inicialmente a partir de modelos animales. Una dosis terapéuticamente eficaz también se puede determinar a partir de datos humanos para compuestos de la invención que se analizaron en humanos y para compuestos que se conocen por exhibir actividades farmacológicas similares, tales como otros agentes activos relacionados. Pueden ser necesarias dosis mayores para administración parenteral. La dosis aplicada se puede ajustar en función de la potencia y la biodisponibilidad relativa del compuesto administrado. El ajuste de la dosis para lograr la eficacia máxima en función de los métodos que se describieron anteriormente y otros métodos que se conocen en la técnica se encuentra dentro de las capacidades del experto en la materia.

Las formulaciones de la invención se pueden administrar en soluciones farmacéuticamente aceptables que pueden contener de forma rutinaria concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes amortiguadores, conservantes, portadores compatibles, adyuvantes y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

Las composiciones farmacéuticas comprenden el compuesto de la invención que puede ser elaborado mediante procedimientos de mezcla convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigado, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones se pueden formular de manera convencional utilizando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente.

Para su uso en terapia, una cantidad eficaz del compuesto de la invención se puede administrar a un sujeto por cualquier modo que administra el compuesto de la invención a la superficie deseada. Administrar la composición farmacéutica de la presente invención puede lograrse mediante cualquier medio conocido para el experto. Las vías de administración incluyen pero no se limita a oral, bucal, nasal, rectal, vaginal, ocular, tópica, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, intratecal, inyección directa (por ejemplo, en un absceso), mucosa, inhalación e insuflación.

Para administración oral, los compuestos (es decir compuestos de la invención y otros agentes terapéuticos) se pueden formular fácilmente al combinar el o los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formen como comprimidos, pastillas, grageas, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un sujeto a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante un excipiente sólido, opcionalmente la mezcla resultante es molida y se procesa la mezcla de gránulos, después de la adición de auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o centros de grageas. Excipientes adecuados son en particular agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes. Los rellenos adecuados incluyen azúcares que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de estos, tal como alginato de sodio. Opcionalmente las formulaciones orales también se pueden formular en solución salina o amortiguadores, por ejemplo, EDTA para neutralizar condiciones de ácido interno o se pueden administrar sin portadores.

También se contemplan específicamente formas de dosificación oral del componente o los componentes que anteceden. El componente o los componentes pueden modificarse químicamente de manera que el suministro oral del derivado sea eficaz. Generalmente, la modificación química contemplada es la unión de al menos un resto a la molécula del componente en sí, donde dicho resto permite (a) la inhibición de la hidrólisis ácida y (b) la absorción en el torrente sanguíneo del estómago o el intestino. También es deseable el aumento en la estabilidad general del componente o los componentes y el aumento en el tiempo de circulación en el cuerpo. Ejemplos de estos restos incluyen: polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona y poliprolina. Abuchowski y Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", en: *Enzymes as Drugs*, Hoenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, Nueva York, N.Y., pp. 367-383 (1981); Newmark *et al.*, *J Appl Biochem* 4:185-9 (1982). Otros polímeros que se podrían usar son poli-1,3-dioxolano y poli-1,3,6-tioxocano. Como se indicó anteriormente, los restos de polietilenglicol se prefieren para el uso farmacéutico.

Para el componente (o derivado), la ubicación de la liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (el duodeno, el yeyuno o el íleo) o el intestino grueso. Un experto en la materia tiene formulaciones disponibles que no se disolverán en el estómago pero igual liberará el material en el duodeno o en otra parte del intestino. Preferentemente, la liberación evitará los efectos perjudiciales del ambiente estomacal, ya sea por protección del compuesto de la invención (o

derivado) o por la liberación del material biológicamente activo más allá del ambiente del estómago, como en el intestino.

Para asegurar una resistencia gástrica completa, un recubrimiento impermeable al menos a pH 5,0 es esencial. Ejemplos de los ingredientes inertes más comunes que se usan como recubrimientos entéricos son acetato trimelitato (CAT), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, polivinil acetato ftalato (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, celulosa acetato ftalato (CAP), Eudragit L, Eudragit S y laca. Estos recubrimientos pueden usarse como películas mezcladas.

Un recubrimiento o mezcla de recubrimientos también puede usarse sobre comprimidos, que no se desean para la protección contra el estómago. Esto puede incluir recubrimientos de azúcar o recubrimientos que hacen que sea más fácil tragar el comprimido. Las cápsulas pueden consistir en una cubierta dura (como gelatina) para el suministro de un compuesto terapéutico seco (por ejemplo, polvo); para las formas líquidas se puede usar una cubierta de gelatina blanda. El material de cubierta de las obleas podría ser almidón grueso u otro papel comestible. Para las píldoras, grageas, comprimidos moldeados o triturados, se pueden usar técnicas de concentración en húmedo.

El compuesto terapéutico puede incluirse en la formulación como múltiples partículas finas en la forma de gránulos o sedimentos de un tamaño de partículas de aproximadamente 1 mm. La formulación del material para la administración de cápsulas también puede ser como un polvo, tapones ligeramente comprimidos o incluso como comprimidos. El compuesto terapéutico se podría preparar mediante compresión.

Se pueden incluir agentes colorantes y saborizantes. Por ejemplo, el compuesto de la invención (o el derivado) se puede formular (como mediante encapsulación en liposomas o microesferas) y después puede estar contenido adicionalmente en un producto comestible, como una bebida refrigerada que contenga agentes colorantes y saborizantes.

Se puede diluir o aumentar el volumen del compuesto terapéutico con un material inerte. Tales diluyentes podrían incluir carbohidratos, especialmente, manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. Algunas sales inorgánicas también pueden ser útiles como rellenos, incluyendo trifosfato de calcio, carbonato de magnesio y cloruro de sodio. Algunos diluyentes comercialmente disponibles son Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

Se pueden incluir disgregantes en la formulación del producto terapéutico en una forma de dosificación sólida. Los materiales utilizados como disgregantes incluyen, pero no se limita a, almidón, incluyendo el disgregante comercial con base en almidón, Explotab. Se pueden usar glicolato de almidón sódico, Amberlite, carboximetilcelulosa de sodio, ultramilopectina, alginato de sodio, gelatina, cáscara de naranja, carboximetilcelulosa ácida, esponja natural y bentonita. Otra forma de los disgregantes son las resinas de intercambio catiónico insolubles. Las gomas en polvo se pueden utilizar como disgregantes y como aglutinantes y pueden incluir gomas en polvo como agar, Karaya o tragacanto. El ácido alginico y su sal de sodio también son útiles como disgregantes.

Los aglutinantes se pueden usar para mantener el agente terapéutico junto para formar un comprimido duro e incluyen materiales de productos naturales como acacia, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC). La polivinilpirrolidona (PVP) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se podrían usar en soluciones alcohólicas para granular el compuesto terapéutico.

Se puede incluir un agente antifricción en la formulación del compuesto terapéutico para evitar que se pegue durante el proceso de formulación. Los lubricantes se pueden usar como una capa entre el compuesto terapéutico y la pared de tinte y estos pueden incluir, pero no se limita a, ácido esteárico, incluyendo sus sales de magnesio y calcio, politetrafluoroetileno (PTFE), parafina líquida, ceras y aceites vegetales. También se pueden usar lubricantes solubles como laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, Carbowax 4000 y 6000.

Se pueden añadir emolientes que puedan mejorar las propiedades de flujo del fármaco durante la formulación y asistir la reorganización durante la compresión. Los emolientes pueden incluir almidón, talco, sílice pirogénica y silicoaluminato hidratado.

Para ayudar a la disolución del compuesto terapéutico en el ambiente acuoso, se puede añadir un tensioactivo como un agente humectante. Los tensioactivos pueden incluir detergentes aniónicos como laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y dioctilsulfonato de sodio. Se pueden usar detergentes catiónicos y pueden incluir cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los posibles detergentes no iónicos que se podrían incluir en la formulación como tensioactivos son lauromacrogol 400, estearato de polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, éster del ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Estos tensioactivos podrían estar presentes en la formulación del compuesto de la invención o el derivado solos o como una mezcla en diferentes proporciones.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como

cápsulas suaves, selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con un relleno como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizadores. También se pueden usar microesferas formuladas para la administración oral. Estas microesferas se han definido bien en la técnica. Todas las formulaciones destinadas a la administración oral se deben encontrar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, conservantes, agentes saborizantes, colorantes y endulzantes según corresponda.

Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden presentarse en un envase o un dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el o los compuestos. Por ejemplo, el envase puede comprender una lámina de plástico o metálica, tal como un blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para su administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional.

Para la administración tópica, el compuesto puede formularse como soluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, etc. tal como se conoce en la técnica. Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para su administración mediante inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como también aquellas diseñadas para su administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.

Para la administración por inhalación, los compuestos que serán utilizados conforme a la presente invención se pueden administrar convenientemente en forma de una presentación en aerosol pulverizador a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse mediante la provisión de una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos de por ejemplo, gelatina para usarse en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En el presente documento también se contempla la administración pulmonar de los compuestos de la invención (o los derivados de los mismos). El compuesto de la invención (o el derivado) se suministra a los pulmones de un mamífero mientras que inhala y atraviesa el recubrimiento epitelial pulmonar hasta el torrente sanguíneo. Otros informes de moléculas inhaladas incluyen Adjei *et al.*, *Pharm Res* 7:565-569 (1990); Adjei *et al.*, *Int J Pharmaceutics* 63:135-144 (1990) (leuprolida acetato); Braquet *et al.*, *J Cardiovasc Pharmacol* 13(supl. 5):143-146 (1989) (endotelina-1); Hubbard *et al.*, *Annal Int Med* 3:206-212 (1989) (α 1-antitripsina); Smith *et al.*, 1989, *J Clin Invest* 84:1145-1146 (a-1-proteinasa); Oswein *et al.*, 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, marzo, (hormona de crecimiento humana recombinante); Debs *et al.*, 1988, *J Immunol* 140:3482-3488 (interferon-gamma y factor de necrosis tumoral alfa) y Platz *et al.*, patente estadounidense n.º 5.284.656 (factor de estimulación de colonias de granulocitos). Un método y una composición para el suministro pulmonar de fármacos para lograr un efecto sistémico se describe en la patente estadounidense n.º 5.451.569, emitida el 19 de setiembre de 1995 a Wong *et al.*

Se contempla para el uso en la práctica de la presente invención una amplia variedad de dispositivos mecánicos diseñados para el suministro pulmonar de productos terapéuticos, incluyendo, pero no se limita a, nebulizadores, inhaladores con dosis medida e inhaladores de polvo, los cuales son conocidos por los expertos en la materia.

Algunos ejemplos específicos de dispositivos comercialmente disponibles adecuados para la práctica de la presente invención son el nebulizador Ultravent, fabricado por Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo.; el nebulizador Acorn II, fabricado por Marquest Medical Products, Englewood, Colo.; el inhalador de dosis medida Ventolin, fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte o el inhalador de polvo Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, Mass. y el inhalador de niebla fina Respimat, fabricado por Boehringer Ingelheim, Alemania. Otros dispositivos inhaladores manuales o accionados por un ser humano también se pueden aplicar.

Todos esos dispositivos necesitan el uso de formulaciones adecuadas para la dispersión del compuesto de la invención (o el derivado). Típicamente, cada formulación es específica para el tipo de dispositivo utilizado y puede implicar el uso de un material propulsor apropiado, además de diluyentes, adyuvantes y/o portadores habituales útiles

en el tratamiento. Asimismo, también está contemplado el uso de liposomas, microcápsulas o microesferas, complejos de inclusión u otros tipos de portadores. El compuesto químicamente modificado de la invención también se puede preparar en diferentes formulaciones dependiendo del tipo de modificación química o el tipo de dispositivo empleado.

5 Las formulaciones adecuadas para uso con un nebulizador, ya sea de tipo a chorro, ultrasónico o de niebla suave, comprenderán típicamente el compuesto de la invención (o el derivado) disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0.1 a 25 mg de compuesto biológicamente activo de la invención por ml de solución. La formulación también puede incluir un amortiguador y un azúcar simple (por ejemplo, para la estabilización del compuesto de la invención y regulación de la presión osmótica). La formulación de nebulizador también puede contener un tensioactivo para reducir o prevenir la agregación inducida por la superficie del compuesto de la invención ocasionada por atomización de la solución en la formación del aerosol.

15 Las formulaciones para uso con el dispositivo inhalador de dosis medida generalmente comprenden un polvo finamente dividido que contiene el compuesto de la invención (o el derivado) suspendido en un propulsor con la ayuda de un tensioactivo. El propulsor puede ser cualquier material convencional utilizado a tales efectos, como clorofluorocarbono, un hidroclorofluorocarbono, un hidrofurocarbono o un hidrocarbono, incluyendo triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol y 1,1,1,2-tetrafluoroetano o combinaciones de estos. Los tensioactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitán y lecitina de soja. También puede ser útil el ácido oleico como tensioactivo.

20 Las formulaciones para dispensar desde un dispositivo inhalador de polvo comprenderán un polvo seco finamente dividido que contiene el compuesto de la invención (o el derivado) y también pueden incluir un agente de volumen, como lactosa, sorbitol, sacarosa o manitol, en cantidades que facilitan la dispersión del polvo desde el dispositivo, por ejemplo, de 50 a 90 % en peso de la formulación. El compuesto de la invención (o el derivado) debería prepararse, para lograr una mayor ventaja, en forma de partículas con un tamaño de partícula promedio menor a los 10 micrómetros (μm), más preferiblemente, de 0.5 a 5 μm , para un suministro más eficaz al pulmón distal.

25 También se contempla el suministro nasal de una composición farmacéutica de la presente invención. El suministro nasal permite el pasaje de una composición farmacéutica de la presente invención al torrente sanguíneo directamente después de administrar el producto terapéutico en la nariz, sin la necesidad de depositar el producto en el pulmón. Las formulaciones para el suministro nasal incluyen las que tienen dextrano o ciclodextrano.

35 Para la administración nasal, un dispositivo útil es una botella rígida y pequeña unida a un pulverizador de dosis medida. En una realización, la dosis medida se suministra mediante extracción de la composición farmacéutica de la solución de la presente invención e introducción en una cámara de volumen definido, que tiene una abertura dimensionada para suministrar una formulación en aerosol mediante la formación de un rocío cuando se comprime un líquido en la cámara. La cámara se comprime para administrar la composición farmacéutica de la presente invención. En una realización específica, la cámara es una disposición de pistones. Estos dispositivos se encuentran comercialmente disponibles.

40 De manera alternativa, se usa una botella comprimible de plástico con una abertura o brecha dimensionada para suministrar una formulación en aerosol mediante la formación de un rocío al apretarse. La abertura se encuentra habitualmente en la parte superior de la botella y la parte superior está generalmente ahusada para ajustarse parcialmente a los pasajes nasales para una administración eficaz de la formulación en aerosol. Preferentemente, el inhalador nasal proporcionará una cantidad medida de la formulación en aerosol para la administración de una dosis medida del fármaco.

45 Los compuestos, cuando se desea su suministro sistémico, pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

55 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. De manera adicional, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo o ésteres de ácido graso sintético, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

60 De manera alternativa, el ingrediente activo se puede encontrar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, amortiguador, solución de dextrosa, antes de su uso. Con este fin, el compuesto activo puede secarse por cualquier técnica conocida tal como liofilización y reconstituirse antes de

su uso.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

En el caso de la administración transmucosal, se utilizan en la formulación penetrantes adecuados para permear la barrera. Estos penetrantes se conocen en la técnica.

Para la administración ocular, el o los compuestos pueden formularse como una solución, suspensión, etc. adecuada para la administración en el ojo. En la técnica se conoce una variedad de vehículos adecuados para administrar compuestos en el ojo.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, para el suministro prolongado, los compuestos pueden formularse también como una preparación de depósito para la administración, por ejemplo, por implante o inyección intramuscular. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados de solubilidad limitada, por ejemplo, como una sal de solubilidad limitada. De manera alternativa, se pueden usar sistemas de suministro transdérmico fabricados como un parche o disco adhesivo que liberan lentamente el compuesto para absorción percutánea. Con este fin, los potenciadores de la permeación pueden usarse para facilitar la penetración transdérmica del compuesto.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes de fase sólida o gel adecuados. Ejemplos de dichos portadores o excipientes incluyen pero no se limita a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las formas de preparación farmacéutica líquidas o sólidas adecuadas son, por ejemplo, soluciones acuosas o salinas para inhalación, microencapsuladas, formando coqueatos, recubiertas sobre partículas microscópicas de oro, contenidas en liposomas, nebulizadas, aerosoles, sedimentos para implante en la piel o secadas sobre un objeto afilado que se debe raspar sobre la piel. Las composiciones farmacéuticas también incluyen gránulos, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotitas o preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación se usan habitualmente excipientes y aditivos y/o auxiliares como disgregantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de volumen, lubricantes, saborizantes, endulzantes o solubilizantes como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para su uso en diversos sistemas de administración de fármacos. Se puede encontrar una breve reseña de los métodos para administración de fármacos en Langer R, *Science* 249:1527-33 (1990).

Los compuestos de la invención y opcionalmente otros compuestos terapéuticos pueden administrarse en sí mismos (puros) o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se usan en medicina, las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales farmacéuticamente no aceptables pueden usarse para preparar sales farmacéuticamente aceptables de estas. Estas sales incluyen, pero no se limita a, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenosulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Asimismo, estas sales pueden prepararse como sales de metales alcalinos o alcalinotérreas, tales como sales de sodio, potasio o calcio del grupo de ácido carboxílico. Típicamente, estas sales son más solubles en soluciones acuosas que las bases y ácidos libres correspondientes pero también se pueden formar sales con menor solubilidad que las bases y ácidos libres correspondientes.

Los compuestos pueden formularse alternativamente en la composición farmacéutica en sí misma o en la forma de un hidrato, solvato o N-óxido.

Los agentes amortiguadores adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2 % p/v); ácido cítrico y una sal (1-3 % p/v); ácido bórico y una sal (0,5-2,5 % p/v) y ácido fosfórico y una sal (0,8-2 % p/v). Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0,003-0,03 % p/v); clorobutanol (0,3-0,9 % p/v); parabenos (0,01-0,25 % p/v) y timerosal (0,004-0,02 % p/v).

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y opcionalmente agentes terapéuticos incluidos en un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a uno o más rellenos sólidos o líquidos compatibles, diluyentes o sustancias encapsulantes que son adecuadas para la administración a un ser humano u otro animal vertebrado. El término "portador" denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también son capaces de mezclarse con los compuestos de la presente invención, y unos con otros, en una forma tal que no haya interacción que perjudicaría sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

El o los agentes terapéuticos, incluyendo de manera específica pero sin limitarse a, el compuesto de la invención,

pueden proporcionarse en partículas. Las partículas como se usan en el presente documento se refieren a nanopartículas o micropartículas (o en algunos casos partículas más grandes) que pueden consistir en su totalidad o en parte en el compuesto de la invención o el o los otros agentes terapéuticos como se describen en el presente documento. Las partículas pueden contener el o los agentes terapéuticos en un núcleo rodeado de un recubrimiento que incluye, pero no se limita a, un recubrimiento entérico. El o los agentes terapéuticos también pueden estar dispersados a través de las partículas. El o los agentes terapéuticos también pueden ser absorbidos por las partículas. Las partículas pueden tener una cinética de liberación de cualquier orden, incluyendo liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retrasada, liberación sostenida, liberación inmediata y cualquier combinación de estas, etc. La partícula puede incluir, además del o los agentes terapéuticos, cualquiera de los materiales usados rutinariamente en la técnica de farmacia y medicina incluyendo, pero no se limita a, material erosionable, no erosionable, biodegradable o no biodegradable o combinaciones de estos. Las partículas pueden ser microcápsulas que contienen el compuesto de la invención en una solución o en un estado semisólido. Las partículas pueden tener casi cualquier forma.

Se pueden usar tanto materiales poliméricos no biodegradables como biodegradables en la fabricación de partículas para suministrar el o los agentes terapéuticos. Estos polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos. El polímero se selecciona en función del período de tiempo en el que se desea la liberación. Los polímeros bioadhesivos de interés particular incluyen hidrogeles bioerosionables descritos en Sawhney H S *et al.* (1993) *Macromolecules* 26:581-7, cuyas instrucciones se incorporan en el presente documento. Estos incluyen ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhídridos, ácido poliacrílico, alginato, chitosano, poli(metil metacrilatos), poli(etil metacrilatos), poli(butilmetacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexilmetacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato) y poli(octadecil acrilato).

El o los agentes terapéuticos pueden estar contenidos en sistemas de liberación controlada. La expresión "liberación controlada" se refiere a cualquier formulación que contenga fármacos en la cual la forma y el perfil de liberación del fármaco de la formulación están controlados. Esto se refiere a formulaciones de liberación inmediata, así como no inmediata, donde las formulaciones de liberación no inmediata incluyen, pero no se limita a, formulaciones de liberación sostenida y liberación retardada. La expresión "liberación sostenida" (también denominada "liberación extendida") se utiliza en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona la liberación gradual de un fármaco en un período de tiempo prolongado, y que preferentemente, aunque no necesariamente, tiene como resultado niveles de sangre sustancialmente constantes de un fármaco durante un período de tiempo prolongado. La expresión "liberación retardada" se utiliza en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco en la que hay un retraso en el tiempo entre la administración de la formulación y la liberación del fármaco de esta. La "liberación retardada" puede implicar o no la liberación gradual del fármaco durante un período de tiempo extendido y, por lo tanto, puede ser o no "liberación sostenida".

El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser particularmente adecuado para el tratamiento de afecciones crónicas. Liberación "de largo plazo", como se usa en el presente documento, significa que el implante se construye y dispone para suministrar niveles terapéuticos del ingrediente activo por al menos 7 días y preferentemente 30-60 días. Los implantes de liberación sostenida a largo plazo son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos anteriormente.

Un experto en la materia relevante comprenderá que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a las composiciones y métodos descritos en el presente documento son fácilmente aparentes a partir de la descripción de la invención contenida en el presente documento en vista de la información conocida por el experto y que estos pueden llevarse a cabo sin alejarse del alcance de la invención o cualquier realización de esta.

Métodos y usos

Como se usa en el presente documento, los compuestos de la invención son útiles para inhibir la actividad enzimática y biológica de la quitinasa de mamífero ácida ("AMCasa") y quitotriosidasa 1 ("CHIT1").

Por consiguiente, se desvelan métodos para inhibir la quitinasa de mamífero ácida en una célula o un tejido, que comprende poner en contacto una célula o un tejido con al menos un compuesto de acuerdo con la invención o con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

De manera similar, se desvelan métodos para inhibir la quitotriosidasa 1 en una célula o un tejido, que comprende poner en contacto una célula o un tejido con al menos un compuesto de acuerdo con la invención o con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

También se desvelan métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad o expresión aberrante de la quitinasa de mamífero ácida, que comprenden administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención o con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

De manera similar, también se desvelan métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad o expresión aberrante de la quitotriosidasa 1, que comprenden administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención o con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

En determinadas realizaciones, las enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la actividad o expresión aberrante de la quitinasa de mamífero ácida incluyen enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades dentales, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas, enfermedades hepáticas, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis y cáncer.

En realizaciones adicionales, las enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la actividad o expresión aberrante de quitotriosidasa 1 incluyen asma o trastornos fibróticos como fibrosis pulmonar idiopática (IPF). En otras realizaciones, estas enfermedades y trastornos incluyen enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas como IPF o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

También se desvelan métodos para tratar enfermedades provocadas por agentes infecciosos como hongos, gusanos y parásitos; el método comprende administrarle a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención.

También se desvelan métodos para tratar alergias, que comprende administrarle a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención. En determinadas realizaciones, estas alergias son provocadas por cualquiera de una variedad de antígenos incluyendo fuentes biológicas como ácaros de polvo, moho, cucarachas y otros insectos, caspa de mascotas u otros mamíferos, polen, esporas, moho, otras fuentes fúngicas y otros antígenos vegetales o fuentes no biológicas como productos químicos (por ejemplo, isocianatos).

También se desvela un método para tamizar agentes terapéuticos útiles para tratar asma en un mamífero, que comprende: (a) poner en contacto una proteína quitinasa de mamífero ácida con un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la invención) y un sustrato de dicha quitinasa y (b) determinar si el compuesto inhibe la actividad de la quitinasa; si el compuesto inhibe la actividad de la quitinasa entonces el compuesto es un agente terapéutico útil para tratar asma.

También se desvelan métodos para monitorizar la efectividad de un tratamiento para el asma, que comprende (a) administrar un compuesto de la invención a un mamífero y (b) monitorizar la expresión de la quitinasa de mamífero ácida en el mamífero después de la administración del compuesto, donde una reducción de la expresión de la quitinasa de mamífero ácida indica que el compuesto es útil para tratar asma, enfermedades alérgicas como fiebre del heno, rinitis alérgica, dermatitis atópica u otras enfermedades asociadas con o mediadas por Th-2.

También se desvela un método para detectar agentes terapéuticos útiles para tratar asma en un mamífero, que comprende: (a) poner en contacto una proteína quitotriosidasa 1 con un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la invención) y un sustrato de dicha proteína y (b) determinar si el compuesto inhibe la actividad de la quitotriosidasa 1; si el compuesto inhibe la actividad de la quitotriosidasa 1 entonces el compuesto es un agente terapéutico útil para tratar asma.

También se desvelan métodos para monitorizar la eficacia de un tratamiento para el asma y otras enfermedades alérgicas, que comprenden (a) administrar un compuesto de la invención a un mamífero y (b) monitorizar la expresión de mediadores inflamatorios como IL-13, IL-5, IL-4, eotaxina o IgE o células inflamatorias tales como eosinófilos, neutrófilos o linfocitos en lavados bronqueoalveolares, esputo o tejidos obtenidos del mamífero después de la administración del compuesto, donde una reducción de la expresión indica que el compuesto es útil para tratar asma o enfermedades alérgicas como fiebre del heno, rinitis alérgica, dermatitis atópica u otras enfermedades asociadas con o mediadas por Th-2.

También se desvelan métodos para evaluar la eficacia de un agente para tratar asma en un sujeto, que comprende las etapas de:

- a) detectar en una muestra de sujeto recogida en un primer punto de tiempo el nivel de expresión de la proteína quitinasa de mamífero ácida;
- b) repetir la etapa a) en uno o más puntos posteriores de tiempo después de la administración del agente y
- c) comparar el nivel de expresión de la proteína quitinasa de mamífero ácida detectada en la etapa a) con uno o más niveles de expresión detectados en la etapa b),

donde un mayor nivel de expresión de proteína quitinasa de mamífero ácida en el primer punto de tiempo respecto de al menos un punto posterior en el tiempo indica que el agente es eficaz para tratar asma.

Un agente identificado por tal método es eficaz para tratar asma, fiebre del heno, rinitis alérgica, dermatitis atópica, reacciones alérgicas o un trastorno asociado con Th-2.

De manera alternativa, la eficacia de un agente para tratar asma o una reacción alérgica puede evaluarse mediante la medición del nivel de expresión de un mediador inflamatorio tal como IL-13, IL-5, IL-4, eotaxina, IgE o medir la cantidad de células inflamatorias como eosinófilos, neutrófilos o linfocitos en lavados bronqueoalveolares, esputo o tejidos obtenidos de un mamífero. En algunas de estas realizaciones, el nivel de expresión puede medirse antes y después de la administración de un agente. Cuando el nivel de expresión del mediador inflamatorio o el nivel de células inflamatorias se reduce después de la administración de un agente, tal agente es eficaz para tratar asma, fiebre del heno, rinitis alérgica, dermatitis atópica, reacciones alérgicas o un trastorno asociado con Th-2.

También se desvelan métodos para identificar un agente para tratar asma, que comprenden:

- a) poner en contacto una muestra que comprende una proteína quitinasa de mamífero ácida con el agente y
- b) determinar la capacidad del agente de inhibir la actividad de la proteína quitinasa de mamífero ácida, donde la menor actividad de la proteína quitinasa de mamífero ácida identifica un agente para tratar el asma.

En determinadas realizaciones, la actividad de la proteína quitinasa de mamífero ácida se evalúa con un ensayo de fluorescencia usando un reactivo que es hidrolizado por la proteína quitinasa de mamífero ácida. En determinadas realizaciones, el reactivo es 4-metilumbeliferil B-D-N,N'-diacetilquitobiosida hidrato.

Aplicaciones terapéuticas

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir la actividad enzimática y biológica de la quitinasa de mamífero ácida (AMCasa) y quitotriosidasa 1 (CHIT1). Se ha demostrado que AMCasa es inducida en modelos animales de asma y en seres humanos que han muerto de asma, mientras que la inhibición de AMCasa con antisuero de AMCasa o por alosamidina (Zhu *et al.* Science 304:1678-1682, 2004) o desmetilalosamidina (Matsumoto *et al.*, Biochemical and Biophysical Research Communications 390:103-108, 2009) reduce la inflamación en ratones. Además, estos estudios claramente establecieron un vínculo entre IL-13 y la inducción de AMCasa y que la inflamación alérgica dependía de la actividad enzimática de la AMCasa. La sobreexpresión de CHIT1 se ha vinculado con la enfermedad pulmonar intersticial fibrótica, incluyendo fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Más específicamente, la invención proporciona métodos para inhibir AMCasa en una célula, que comprende poner en contacto una célula con al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición de este como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad de AMCasa en un sujeto. Por ejemplo, la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades dentales, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas, enfermedades hepáticas, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis y cáncer.

De acuerdo con determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades alérgicas, como asma, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, conjuntivitis alérgica estacional, síndrome del ojo seco, esofagitis eosinofílica, enfermedad celíaca, alergias a los alimentos, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable, eczema atópico, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, otitis eosinofílica media, neumonía eosinofílica y enfermedad mediada por IgG4.

En determinadas realizaciones, la reacción provocada por un alérgeno es rinitis alérgica o dermatitis atópica.

En determinadas realizaciones, la reacción provocada por un alérgeno se caracteriza por la aparición de uno o más síntomas, que puede incluir ojos rojos, picazón, rinorrea, eczema, deterioro de la audición, urticaria, un ataque de asma, aumento de la producción de mocos en los pulmones, tos, sibilancia y falta de aliento.

Ejemplos de trastornos inflamatorios agudos y crónicos que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen enfermedades fúngicas, infección parasítica, enfermedad celíaca, colitis microscópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística (CF), enfermedad de Hermansky-Pudlak y Alzheimer (AD).

En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección tratada por los métodos de la invención es un trastorno autoinmune que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa (UC), enfermedad de Crohn (CD), artritis reumatoide (RA), osteoartritis, psoriasis, escleroderma, esclerosis múltiple (MS), síndrome de Sjögren, aterosclerosis y sarcoidosis.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también son útiles para tratar enfermedades dentales como periodontitis y enfermedades metabólicas como diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM) y diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM).

En determinadas realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad hepática que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis y fibrosis inducida por el virus de la hepatitis C y fibrosis alcohólica.

5 En algunas realizaciones, los métodos de la invención se usan en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en glioblastoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer pulmonar primario y metastásico, mesotelioma, osteosarcoma, melanoma maligno, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer renal metastásico, leucemia y linfoma.

10 En algunas realizaciones, el sujeto que recibe tratamiento es un mamífero. Por ejemplo, los métodos y usos descritos en el presente documento son adecuados para su uso médico en seres humanos. De manera alternativa, los métodos y usos también son adecuados en un contexto veterinario, donde la invención puede administrarse a animales de sangre caliente, aves y reptiles. Los animales de sangre caliente incluyen, por ejemplo, todos los primates no humanos (por ejemplo, chimpancé y mono), rumiantes (por ejemplo, vaca, oveja y cabra), porcinos (por ejemplo, cerdos),
15 equinos (por ejemplo, caballo, mula y burro), camélidos (por ejemplo, camello y dromedario), caninos (por ejemplo, perro), felinos (por ejemplo, gato), leporinos (por ejemplo, conejo), murinos (por ejemplo, ratón y rata), cávidos (por ejemplo, cobayo), gerbilinos (por ejemplo, jerbo), cricetinos (por ejemplo, hámster), mustélidos (por ejemplo, hurón y comadreja) y chinchillos (por ejemplo, chinchilla). Las aves incluyen animales de la clase aviar, por ejemplo, todos los fasianinos (por ejemplo, gallina y codorniz), anserinos (por ejemplo, gansos), anatinos (por ejemplo, patos),
20 meleágridos (por ejemplo, pavo), daruduelines (por ejemplo, canario), psitaciformes (por ejemplo, loro, guacamayo, perico y periquito), cacauidae (por ejemplo, cacatúa) y colombinas (por ejemplo, paloma y tórtola).

En determinadas realizaciones, la invención se administra preferentemente a animales de compañía domesticados y a animales productivos y de cría.

25 Asma

Como se describe anteriormente, se ha demostrado que la proteína AMCasa se induce en los pulmones de modelos animales de asma y en seres humanos que han muerto de asma (Zhu *et al.* Science 304:1678-1682, 2004, Matsumoto
30 *et al.*, Biochemical and Biophysical Research Communications 390:103-108, 2009, Sutherland *et al.* Chemistry and Biology 18:569-579, 2011). Además, estos investigadores también demostraron que la inhibición de AMCasa con antisuero de AMCasa, o por inhibidores de la actividad enzimática de AMCasa, reduce la inflamación e hiperrespuesta de las vías respiratorias en ratones. Estos estudios también establecieron claramente un vínculo entre la interleucina de Th-2 IL-13, que se ha descrito en detalle, y la inducción de la expresión de proteína AMCasa. Estos estudios
35 también han demostrado que la inflamación alérgica mediada por IL-13 puede reducirse o eliminarse mediante la inhibición de la actividad enzimática de AMCasa estableciendo evidencias de que la inflamación alérgica depende total o parcialmente de la actividad enzimática de AMCasa. En una realización de la invención, los compuestos que inhiben la actividad enzimática de AMCasa o la actividad biológica de AMCasa pueden administrarse a sujetos con asma o síntomas asmáticos para inhibir la inflamación relacionada y aliviar los síntomas de la enfermedad.

40 Rinitis

En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse a sujetos con rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional o rinosinusitis crónica para tratar la enfermedad debido a que estos síndromes están vinculados con IL-13
45 (Akdis *et al.*, J. Allergy and Clinical Immunology 131:1479-1490, 2013) y se sabe que la AMCasa se produce por células epiteliales de rinosinusitis crónica con pólipos nasales (Ramanathan *et al.*, Am. J. Rhinol. 20: 330-335, 2006., Lalaker *et al.*, Am. J. Rhinol. Allergy 23(1):8-14, 2009., Gu *et al.* J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 40(1):64-69, 2011).

50 Enfermedades oculares

La AMCasa se ha demostrado claramente como un mediador inflamatorio en la conjuntivitis, queratoconjuntivitis, conjuntivitis alérgica estacional y síndrome del ojo seco (Bucolo *et al.*, Frontiers in Pharmacology 2(43):1-4, 2011; Musumeci *et al.*, Cornea 28(6):667-672, 2009.) Además, se ha demostrado que la inhibición de AMCasa en un modelo animal de enfermedades inflamatorias del ojo alivia la inflamación (Bucolo *et al.* Pharmacol Res. 3:247-252, 2008).
55 También se ha demostrado que las proteínas de quitinasa aumentan en el tejido ocular de pacientes con degeneración macular (Rakic *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44(4):1740-1746, 2003). Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es tratar enfermedades inflamatorias y otras enfermedades oculares usando una preparación de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento.

60 Otras enfermedades alérgicas

La otitis media eosinofílica es conocida por implicar la citocina IL-13 que induce la AMCasa (Ohta *et al.*, Allergology International 63:171-180, 2014) y que AMCasa media aspectos de la inflamación y patología de IL-13. Eczema atópica es otra enfermedad alérgica en la que la gravedad clínica se ha correlacionado con niveles de IL-13 en la piel de la lesión (Szeqedí *et al.*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., epub 2015).

La dermatitis de contacto alérgica también implica IL-13 que también se propone como una prueba complementaria para la enfermedad (Martins and Reis, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 27(3):390-393, 2013).

Debido a que todas estas afecciones están asociadas con IL-13, un estimulante potente de la regulación por aumento de AMCasa y que se ha demostrado que la inhibición de AMCasa reduce la inflamación mediada por IL-13, se espera que el tratamiento de sujetos con uno o más compuestos descritos en el presente documento lleve a la mejora de estas enfermedades.

Inflamación eosinofílica esofágica (EoE)

EoE es una afección mediada por la inflamación de Th-2 incluyendo la presencia de eosinófilos, linfocitos CD8+, FcepsilonRI, mastocitos, depósito de colágeno y ARNm de eotaxina-3 (CCL26). EoE está asociada con otra enfermedad alérgica en la que los antígenos son frecuentemente alimentos pero también polen. Los tratamientos existentes tienen baja eficacia (intentar eliminar la exposición al antígeno) y efectos laterales (esteroides tópicos seguido de esteroides orales después dilatación mecánica). En un modelo de ratón de EoE, los niveles de AMCasa aumentan en el tejido esofágico. Cabe destacar que el inhibidor de AMCasa alosamidina inhibe la inflamación eosinofílica incluyendo la cantidad de eosinófilos, remodelación esofágica y proteína eotaxina-1 (Cho *et al.*, Int. Immunopharmacol. 18(1):35-42, 2014). Se espera que el tratamiento de sujetos con EoE por uno o más compuestos descritos en el presente documento reduzca o cure los síntomas de la enfermedad.

Enfermedad celíaca, alergia a los alimentos, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal

Una forma de la enfermedad celíaca se asocia frecuentemente con EoE y también tiene marcas distintivas de la enfermedad alérgica incluyendo eosinófilos tisulares aumentados (Mehta and Furuta, Immunol. Allergy Clin. North Am. 35(3):413-437, 2015). La enfermedad celíaca también se ha definido como un trastorno autoinmune diferente a la alergia al trigo y tiene características similares al síndrome del intestino irritable (Elli *et al.*, World J. Gastroenterology 21(27):8221-8226, 2015). Mehta y Furuta también incluyen a las enfermedades intestinales inflamatorias dentro de las que implican eosinófilos en la patogénesis de la enfermedad. Por lo tanto, debido a que la AMCasa se expresa constitutivamente en el tracto gastrointestinal (Boot *et al.*, J. Histochem. Cytochem. 53:1283-1292, 2005) y que hay al menos una implicancia parcial de la inflamación alérgica en estas enfermedades, la inhibición de la AMCasa en sujetos con estas enfermedades o alguna similar puede tratarse con los inhibidores de AMCasa descritos en el presente documento.

Enfermedades autoinmunes

Para las enfermedades autoinmunes que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple (MS) y diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM) o diabetes tipo I hay pruebas la regulación por aumento de la AMCasa y otras proteínas en la familia de la 18 glicosil hidrolasa. También hay pruebas de que estas proteínas pueden activar la autoinmunidad (Sekine *et al.*, Ann. Rheum. Dis., 60(1):49-54, 2001, Tsuruha *et al.*, J. Rheumatol., 29(7):1459-1466, 2002, Du *et al.*, Rheumatol. Int., 26(1):35-41, 2005)

Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn)

Se ha demostrado que las quitinasas tienen una función en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y modelos de IBD. Hay cada vez más pruebas de que los síntomas de IBD pueden modificarse alterando el bioma intestinal (Strober *et al.*, J. Clin. Invest. 117:514-521, 2007., Zatorski and Fichna, 1:15-16, 2014). También se ha establecido que las cepas patogénicas de bacterias se unen a células epiteliales del colon mediante la proteína de unión a la quitina bacteriana y moléculas tipo quitinasa (Kawanda *et al.*, Lab. Invest. 88:883-895, 2008) particularmente en la enfermedad de Crohn (Chassing *et al.*, Gastroenterology 140:1720-1728, 2011). Las cepas patogénicas de bacterias en CD invaden la mucosa intestinal mediante la unión a células epiteliales y los estudios en un modelo de ratón de IBD mostraron que la colitis mejoraba cuando se infectaba a los ratones con bacterias con mejor capacidad de unirse a las células epiteliales del colon mediante las proteínas quitinasa (Low *et al.* Gastroenterology 145(3):602-612, 2013). El tratamiento de mamíferos con inflamación intestinal (UC, CD, enfermedad intestinal irritable, colitis microscópica y otras enfermedades intestinales) con una preparación de uno o más compuestos de esta invención pueden usarse para tratar enfermedad y síntomas de enfermedad.

Artritis reumatoide (RA) y osteoartritis (OA)

Las proteínas tipo quitinasa se sobreexpresan en condrocitos articulares y fibroblastos sinoviales y el suero de pacientes con RA y OA (Hakala *et al.*, J. Biol. Chem., 268(34):25803-25810, 1993, Hu *et al.*, J. Biol. Chem., 271(32):19415-19420, 1996, Volck *et al.*, Scand. J. Rheumatol. 28(3):171-179, 1999, Connor *et al.*, Osteoarthritis Cartilage 8(2):87-95, 2000). Las concentraciones en suero de proteínas tipo quitinasa se correlacionan con la inflamación y destrucción de articulaciones en RA y OA (Kzyshkowska *et al.*, Biomarker Insights 2:128-146, 2007). IL-6, una citocina prominente y objetivo del tratamiento de RA se conoce por regular por aumento la expresión de al menos una de las proteínas tipo quitinasa (Johansen *et al.* Can. Epidemiol. Biomarkers Prev. 15(2):194-202, 2006). Además, se ha demostrado que las proteínas quitinasa inducen la respuesta inmunitaria de Th1 en leucocitos de RA

y estimulan el crecimiento de células sinoviales (Kzyshkowska *et al.*, Biomarker Insights 2:128-146, 2007) y por lo tanto pueden aumentar y perpetuar la inflamación crónica en RA.

Esclerosis múltiple (MS)

Las proteínas quitinasa están elevadas en el líquido espinal central en pacientes con MS remitente recidivante y en la neurorrelitis óptica. Estas quitinasas aumentaron la liberación del mediador inflamatorio y estimularon la migración de células inflamatorias en una barrera hematoencefálica *in vitro* (Correale and Fiol, Mult. Scler. 17(5):521-31, 2011). Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar la esclerosis múltiple y enfermedades neurológicas relacionadas.

Diabetes mellitus

En pacientes con retinopatía diabética proliferativa, existe un aumento de IL-13 en el humor vítreo en comparación con los individuos saludables y niveles especialmente elevados en áreas que desarrollaron membranas fibrovasculares y contribuye a la retinopatía (Yoshida *et al.*, Br. J. Ophthalmol., 99(5):629-634, 2014). La aplicación de compuestos de esta invención inhibe la AMCase, un mediador corriente abajo de los efectos de IL-13 y que se puede esperar que interfiera con la retinopatía diabética. En la diabetes tipo II, también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), la concentración en plasma de moléculas tipo quitinasa está asociada con la resistencia a la insulina (Rathcke *et al.*, Inflamm. Res., 55(2):53-59, 2006) y niños con riesgo de padecer diabetes presentan niveles aumentados de proteínas quitinasa en contraste con los niños normales (Kyrgios *et al.*, Metabolism 61(4):562-568, 2012). Puede esperarse de manera razonable que el tratamiento de sujetos con diabetes o prediabetes con uno o más compuestos de la presente invención pueda tratar o prevenir la diabetes.

Síndrome de Sjögren (SS)

La expresión de quitinasa aumenta en pacientes con SS y los niveles se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (Greenwell-Wild *et al.*, Arthritis Rheum. 63(10):3103-3115, 2011), lo que indica que los sujetos con este síndrome pueden tratarse con los compuestos del presente documento.

Ateroesclerosis

Las quitinasas y proteínas de familias asociadas son indicadores de los macrófagos activados en la placa aterosclerótica y el nivel enzimático aumenta hasta 55 veces en la placa aterosclerótica (Boot *et al.*, J. Biol. Chem., 273(40):25680-25685, 1998., Artieda *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 23(9):1645-1652, 2003) y provoca la migración de células de músculo liso vascular. Debido a que las quitinasas están implicadas en la patogénesis de la aterosclerosis, puede predecirse de manera razonable que los inhibidores de las quitinasas descritos en la presente invención tratan, previenen o resuelven la aterosclerosis en sujetos afectados.

Sarcoidosis

Las quitinasas también están elevadas en el suero de pacientes con sarcoidosis (Grosso *et al.*, Scand. J. Clin. Lab. Invest., 64(1):57-62, 2004) y se producen en el granuloma sarcoidal en el pulmón (Johansen *et al.*, Resp. Med. 99(4):396-402, 2005). Los inhibidores de quitinasa descritos en el presente documento se pueden usar para tratar sujetos con sarcoidosis.

Enfermedades hepáticas

El aumento de quitinasa se sintetiza en células Kupffer de pacientes con esteatohepatitis de hígado graso no alcohólico (NASH) y estimula la activación de las células estrelladas hepáticas, lo que sugiere una función de las proteínas quitinasa en la evolución de la fibrosis hepática (Malaguarnera *et al.*, Gut 55(9):1313-1320, 2006, Malaguarnera *et al.*, Am. J. Gastroenterol., 10(9):2060-2069, 2006). Las proteínas de familia quitinasa también están asociadas con la fibrosis y cirrosis inducida por el virus de la hepatitis C (HCV) y con la fibrosis de hígado alcohólico y no alcohólico (Shakel *et al.*, Hepatology 38(3):577-588, 2003, Tran *et al.*, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 12(9):989-993, 2000). Además, la esteatohepatitis alcohólica; esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad hepática de ácido graso no alcohólico, que ocurren en un entorno de enfermedad metabólica y cardiovascular; fibrosis hepática inducida viralmente y cirrosis biliar primaria, que tiene una base autoinmune, se asocian con la inflamación crónica y fibrosis y, como resultado, los compuestos descritos en esta invención se pueden usar para tratar varias enfermedades hepáticas.

Enfermedades renales

La inflamación y fibrosis acompañan muchas enfermedades renales como nefropatía, incluyendo nefropatía diabética, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, fibrosis tubulointerstitial, fibrosis postrasplante, así como fibrosis retroperitoneal/enfermedad de Ormond. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar sujetos con estos trastornos para aliviar síntomas y reducir exacerbaciones y la evolución de la enfermedad.

Enfermedades cutáneas

El aumento de fibrosis está asociado con la lesión dérmica e inflamación crónica que acompaña la formación de lesiones excesivas o hipertróficas, queloides, enfermedades autoinmunes como escleroderma, lupus eritematoso sistémico (SLE). Se espera de manera razonable que los compuestos descritos en la presente invención sean eficaces para prevenir o tratar estas enfermedades.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Las proteínas de la familia quitinasa aumentan por la exposición al humo del cigarrillo y están presentes en niveles muy altos en pacientes con EPOC (Nikola *et al.*, Resp. Res., 12:39-50, 2011; Letuve *et al.*, Am. J. Pathol., 176:638-649, 2010) y las quitinasas estimulan la liberación de otros mediadores proinflamatorios que median la destrucción del tejido pulmonar. También se ha hecho una asociación genética entre la función pulmonar y la expresión de quitinasa (Aminuddin *et al.*, Hum. Genet. 131(7):1105-1114, 2012). Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar sujetos con EPOC para aliviar síntomas y reducir las exacerbaciones y la evolución de la enfermedad.

Enfermedades pulmonares intersticiales, escleroderma y síndrome de Hermansky-Pudlak

La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y otras enfermedades pulmonares intersticiales están asociadas con el aumento de quitinasas en el tejido pulmonar y el plasma y aumentan la actividad profibrótica de TGFbeta (Cho *et al.*, Allergy Asthma Immunol. Res. 7(1):14-21, 2015; Lee *et al.* J Immunol. 189(5):2635-44, 2012) y las proteínas quitinasa contribuyen a la lesión (Zhou *et al.* J Clin Invest. 125(8):3178-3192, 2015; Zhou *et al.*, Sci. Transl. Med., 6(240):240ra76, 2014) de manera que pueda esperarse de manera razonable que los inhibidores de quitinasas traten sujetos con cambios fibróticos pulmonares.

Fibrosis quística (CF)

Las proteínas tipo quitinasa tienen están elevadas en la CF y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (Hector *et al.*, Plos One, 6(9):e24399-24405, 2011). Por lo tanto, puede esperarse que el tratamiento de pacientes con CF con uno o más compuestos de la presente invención mejore los síntomas y la gravedad o evolución de la enfermedad.

Enfermedad de Alzheimer (AD)

En la enfermedad de Alzheimer, las proteínas y el ARNm de la familia quitinasa están altamente elevados en el cerebro de pacientes y estas proteínas también están asociadas con células microgliales alternativamente activadas patogénicas en modelos AD de ratón (Colton *et al.* J. Neuroinflamm. 3:27-38 2006). La expresión de quitinasa también estaba elevada en la demencia cerebrovascular isquémica (CvD) (DiRosa *et al.*, Eur. J. Neurosci., 23(10):2648-2656, 2006). Se espera que el tratamiento de sujetos con AD o CvD por uno o más compuestos descritos en el presente documento reduzca la patología y evolución de la enfermedad.

Síndrome de ovario poliquístico (POCS) y endometriosis

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es un estado inflamatorio crónico de bajo grado con un aumento significativo de la actividad de quitinasa en suero (Alanbay *et al.* Arch Gynecol Obstet. 2012;286:1065; Aydogdu *et al.* Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012;120:261). La actividad de quitinasa en el plasma de pacientes con endometriosis también aumenta significativamente (Alanbay *et al.* Gynecol Endocrinol. 2012;28:220). Se espera que el tratamiento de sujetos con POCS o endometriosis por uno o más compuestos descritos en el presente documento reduzca la patología y evolución de la enfermedad.

Otras enfermedades y aplicaciones

Debido a que la quitina es necesaria para el crecimiento de la mayoría de los hongos e insectos y la remodelación de la quitina es necesaria durante el crecimiento de estos organismos que incluyen la actividad de quitinasas para degradar la quitina así como la síntesis de quitina, los inhibidores de la actividad de la quitinasa y, por lo tanto, la capacidad de estos organismos de remodelar, suprimir el ectoesqueleto, etc., los compuestos descritos en la presente invención también pueden ser útiles en el procesamiento y producción médica, agrícola y alimenticia u otras aplicaciones donde la inhibición de la quitinasa resultaría en una menor supervivencia de los organismos que contienen quitina. Estos incluyen, pero no se limita a, enfermedades fúngicas de mamíferos como aspergilosis, criptococosis y enfermedades vegetales provocadas por infección fúngica o daño de insectos, enfermedades tropicales incluyendo, pero no se limita a, malaria y otras enfermedades parasitarias. De hecho, la actividad de la quitinasa aumenta en la malaria (Barone *et al.*, Clin. Chim. Acta. 331(1-2):79-85, 2003) y por lo tanto la inhibición de la quitinasa puede ser útil para inactivar o de otro modo volver al parásito inútil.

Enfermedades de almacenamiento

Las quitinasas están fuertemente reguladas por aumento en la enfermedad de Gaucher (Bussink *et al.* Int Rev Cytol. 2006;252:71-128). Por lo tanto, se espera que la inhibición de las quitinasas con los compuestos descritos en el presente documento reduzca la evolución de enfermedades de almacenamiento como enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, trastornos de almacenamiento lisosomal, enfermedad de Niemann-Pick, cisteinosis nefropática, globotiaosilceramidosis ligada a X.

Cáncer

La quitinasa y las proteínas tipo quitinasa se sobreexpresan en muchos cánceres incluyendo tumores cerebrales como glioblastoma (Francescone *et al.* J Biol Chem 2011;286:15332-43; Ku *et al.* Int J Cancer 2011;128:1316-26) o astrocitoma (Zhang *et al.* Cancer. 2010;116:2688), cáncer de mama (Johansen *et al.* Breast Cancer Res Treat 2003;80:15-21), cáncer de colon (Nutt *et al.*, 2005, Pelloski *et al.*, 2005; Fijneman *et al.* Clin Cancer Res. 2012;18:2613; Chen *et al.* Am J Pathol. 2011;179:1494), cáncer pulmonar primario y metastásico (Wang *et al.* Tumour Biol 2015;36:901-7; Johansen *et al.* Lung Cancer 2004;46:333-40), mesotelioma (Corradi *et al.* Anticancer Res. 2013 Dec;33(12):5517), osteosarcoma, melanoma maligno (Ma *et al.* Cancer Res 2015;75:487-96), cáncer de ovarios (Hogdall *et al.* BMC Cancer 2009;9:8; Dupont *et al.* J Clin Oncol. 2004;22:3330), cáncer de cuello de útero (Ngernyuan *et al.* Int J Biochem Cell Biol 2014;51:45-52.), cáncer de próstata (Jeet *et al.* Endocr Relat Cancer. 2014;21:723), cáncer de hígado (Pan *et al.* J Cancer Res Clin Oncol 2013;139:1043-54), cáncer gástrico (Li *et al.* Chin Med J 2012;125:1777), cáncer renal metastásico (Zhang *et al.* Tumour Biol 2014;35:12131-7), neoplasias malignas hematológicas seleccionadas de leucemia o linfoma (Mactier *et al.* J Proteome Res. 2011;10:1030; Marchesi *et al.* Vet Pathol. 2006;43:773-6; Marchesi *et al.* J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2003;50:103) y otros tipos de cánceres con antecedentes inflamatorios (Quershi *et al.* Genes Cancer. 2011;2:74; Eurich *et al.* World J Gastroenterol. 2009;15:5249; Roslind and Johansen, Methods of Mol Biol. 2009;511:159). De hecho, los mayores niveles de plasma indican un mal pronóstico y un mayor potencial metastásico para varios cánceres (Johansen *et al.*, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 15(2):194-202, 2006). Se prevé que la inhibición de la quitinasa y la función biológica de la proteína tipo quitinasa con uno o más compuestos descritos en la presente invención tengan utilidad terapéutica en sujetos con cáncer.

Ejemplos

La presente invención se ilustra de manera adicional por los siguientes ejemplos que de ningún modo deberán considerarse como que limitan el alcance de la invención reivindicada.

Materiales y métodos de preparación y caracterización

Los compuestos del presente documento descripción pueden prepararse usando reacciones y procedimientos químicos conocidos. A continuación se presentan los métodos representativos para sintetizar compuestos de la descripción. Por lo tanto, se entiende que la naturaleza de los sustituyentes necesarios para el compuesto diana deseado frecuentemente determina el método preferido de síntesis. Todos los grupos variables de estos métodos son como se describe en la descripción genérica si no se definen específicamente a continuación.

Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales de partida y las condiciones de reacción pueden variar, se puede alterar la secuencia de las reacciones y se pueden emplear etapas adicionales para producir los compuestos comprendidos por el presente documento descripción, como los demuestran los siguientes ejemplos. Muchas referencias generales que proporcionan esquemas sintéticos químicos comúnmente conocidos y condiciones útiles para la síntesis de los compuestos descritos están disponibles (véase, por ejemplo, Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se están efectuando. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá una decisión de modificar el orden de las etapas sintéticas o de seleccionar un esquema de proceso particular en vez de otro para obtener un compuesto deseado de la descripción.

En algunos casos, la protección de determinadas funcionalidades de reacción puede ser necesaria para lograr algunas de las transformaciones que anteceden. En general, la necesidad de estos grupos de protección así como las condiciones necesarias para unir y retirar tales grupos será evidente para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Un informe acreditado que describe las diversas alternativas para el practicante cualificado son J. F. W. McOmie, *"Protective Groups in Organic Chemistry"*, Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en *"The Peptides"*, tomo 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en *"Methoden der organischen Chemie"*, Houben-Weyl, 4a edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke

and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine," Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate," Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

A continuación se describen los procedimientos sintéticos representativos para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los sustituyentes tienen el mismo significado que se definió anteriormente, a menos que se indique otra cosa.

Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o prepararse mediante métodos establecidos de la bibliografía conocidos por los expertos en la técnica.

Todos los disolventes, sustratos y reactivos que estaban comercialmente disponibles se usaron sin purificación adicional. Se llevó a cabo un análisis TLC usando placas de vidrio recubiertas previamente ($0,2 \pm 0,03$ mm de espesor, GF-254, tamaño de partículas de $0,01-0,04$ mm) de Fluorochem Ltd, Reino Unido. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando gel de sílice de grado de alta pureza (tamaño de poro de $60 \text{ \AA}$, 220-440 mesh de tamaño de partícula, $35-75 \mu\text{m}$ de tamaño de partícula) de Fluka.

Los espectros ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Agilent Mercury 400 MHz y espectrómetros Bruker Avance 500, 600 y 700 MHz (DRX400, DXR500, DRX600 y DXR700, respectivamente).

Todos los espectros se registraron en disolventes deuterados apropiados (CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, D_2O , CD_3OD , etc.) que estaban comercialmente disponibles.

Las resonancias se dan en partes por millón respecto de tetrametilsilano. Los datos de observación tal como sigue: cambio químico (δ), multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, bs = singlete amplio), constantes de acoplamiento (J en Hz) e integración.

Los espectros ESI-MS se obtuvieron en un módulo de separación de Waters Alliance 2695 con un detector de UV PDA 1996 y un detector de masa Waters Micromass ZQ 2000 equipado con una columna Kinetex 2,1/50 mm, $2,6 \mu\text{m}$ C18 eluida con $0,3 \text{ ml/min}$ de flujo de gradiente al 3-100 % (durante 6 min) de acetonitrilo en agua y un módulo de separación Shimadzu Prominence LC-20AD con un detector SPD-M20A PDA y detector de masa Shimadzu LCMS-2020 equipado con una columna Luna, C18, $2 \mu\text{m}$, 100A, $150 \times 3 \text{ mm}$ eluida con $0,5 \text{ ml/min}$ de flujo de gradiente al 15-90 % (durante 13 min) de acetonitrilo en agua.

Ensayo de actividad de AMCasa humana

Un ensayo enzimático con AMCasa humana recombinante se usó para establecer la actividad de inhibición de los compuestos (Boot *et al.*, 2001, *JBC*: 276). El ensayo se ejecutó en un formato de placa de 96 pocillos, cada reacción en un volumen total de $100 \mu\text{l}$. Se usó 4-metilumbeliferil B-D-N,N'-diacetilquitobiosida hidrato como sustrato de la enzima. Tras la hidrólisis por AMCasa, el sustrato libera 4-metilumbeliferil (4MU) que, al ionizarse en pH básico, emite fluorescencia a 460 nm .

Brevemente, se añadieron $40 \mu\text{l}$ de un sustrato a cada pocillo, seguido de $10 \mu\text{l}$ de dilución del compuesto y $50 \mu\text{l}$ de una solución enzimática recombinante de hAMCasa. La reacción se llevó a cabo en amortiguador de citrato, pH 5,2, al oscuro, a 37°C durante 60 minutos con agitación. Después de ese tiempo la reacción se detuvo agregando $195 \mu\text{l}$ de amortiguador de parada (pH 10,5) a cada pocillo. La fluorescencia del producto de reacción se midió en un lector de placa fluorescente Perkin Elmer Envision a una longitud de onda de excitación de 355 nm . Los valores de IC_{50} se calcularon usando GraphPad Prism.

Ensayo de actividad de CHIT1 humana

Un ensayo enzimático con CHIT1 humana recombinante se usó para establecer la actividad de inhibición de los compuestos (Boot *et al.*, 2001, *JBC*: 276). El ensayo se ejecutó en un formato de placa de 96 pocillos, cada reacción en un volumen total de $100 \mu\text{l}$. Se usó 4-metilumbeliferil β -D-N,N',N''-triacetilquitotriosa como sustrato para la enzima. Tras la hidrólisis por CHIT1, el sustrato libera 4-metilumbeliferil (4MU) que, al ionizarse en pH básico, emite fluorescencia a 460 nm .

Brevemente, se añadieron $40 \mu\text{l}$ de un sustrato a cada pocillo, seguido de $10 \mu\text{l}$ de dilución del compuesto y $50 \mu\text{l}$ de una solución enzimática recombinante de CHIT1. La reacción se llevó a cabo en amortiguador de citrato, pH 5,2, al oscuro, a 37°C durante 60 minutos con agitación. Después de ese tiempo la reacción se detuvo agregando $195 \mu\text{l}$ de solución de parada (pH 10,5) a cada pocillo. La fluorescencia del producto de reacción se midió en un lector de placa fluorescente Perkin Elmer Envision a una longitud de onda de excitación de 355 nm . Los valores de IC_{50} se calcularon usando GraphPad Prism.

Los compuestos descritos en la Tabla 1 tienen los valores de IC_{50} que generalmente varían de aproximadamente $0,01$

μM a aproximadamente 100 μM . Sus intervalos de actividad se asignaron de la siguiente manera:

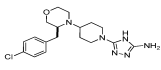
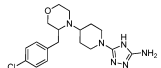
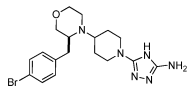
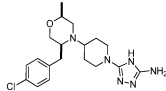
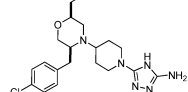
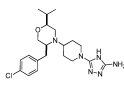
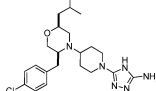
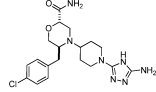
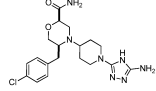
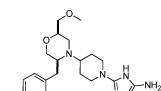
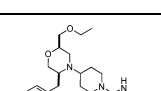
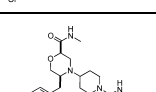
A: <0,1 μM ;

B: 0,1-1 μM ;

C: 1-10 μM ; y

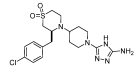
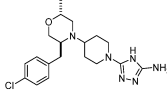
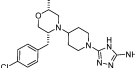
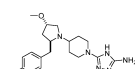
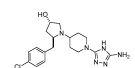
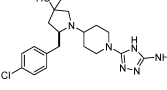
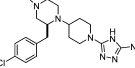
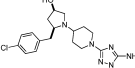
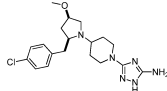
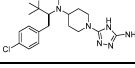
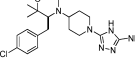
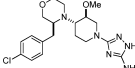
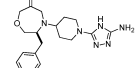
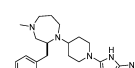
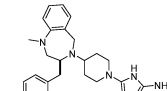
D: 10-100 μM .

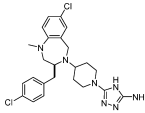
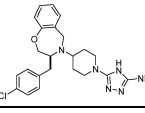
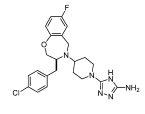
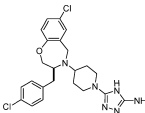
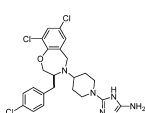
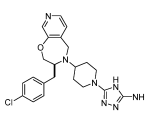
Tabla 1

Ej.	Estructura	Actividad en hAMCasa, IC ₅₀	Actividad en hCHIT1, IC ₅₀	Nombre IUPAC
1		A	A	(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
2		A	B	5-(4-(3-(4-clorobencil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
3		A	A	(S)-5-(4-(3-(4-bromobencil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
4		A	A	5-(4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
5		A	A	5-(4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-etilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
6		A	A	5-(4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-isopropilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
7		A	A	5-(4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-isobutilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
8		B	C	(2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)morfolina-2-carboxamida
9		A	A	(2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)morfolina-2-carboxamida
10		A	A	5-(4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(metoximetil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
11		A	A	5-(4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(etoximetil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
12		A	A	(2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-N-metilmorfolina-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Actividad en hAMCasa, IC ₅₀	Actividad en hCHIT1, IC ₅₀	Nombre IUPAC
13		A	A	2-((2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperidin-4-yl)-5-(4-clorobencil)morfolin-2-yl)propan-2-ol
14		A	A	5-(4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxipropan-2-yl)morfolino)piperidin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
15		A	A	(R)-5-(2-(4-clorobencil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
16		A	A	(6R)-1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-(4-clorobencil)-[1,4'-bipiperidina]-3-carboxilato de etilo
17		A	B	Ácido (6R)-1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-(4-clorobencil)-[1,4'-bipiperidina]-3-carboxílico
18		A	C	Ácido (6R)-1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-(4-clorobencil)-3-metil-[1,4'-bipiperidina]-3-carboxílico
19		A	C	5-((2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-metoxi-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
20		A	B	5-((2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxi-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
21		C	D	(1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-[1,4'-bipiperidin]-2-yl)(4-clorofenil)metanol
22		C	B	5-(4-((2S,3S)-2-(4-clorobencil)-3-metoxiazetidín-1-yl)piperidin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
23		C	D	5-(4-((2S,3R)-2-(4-clorobencil)-3-fluoroazetidín-1-yl)piperidin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
24		A	A	(R)-5-(4-(2-(4-clorobencil)pirrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
25		C	C	(S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperidin-4-yl)-5-(4-clorobencil)piperazin-2-ona
26		B	C	(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
27		A	C	5-(4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-4,5-dimetilpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
28		B	D	(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-metilpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

Ej.	Estructura	Actividad en hAMCasa, IC ₅₀	Actividad en hCHIT1, IC ₅₀	Nombre IUPAC
29		B	D	(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-isobutylpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
30		B	C	((2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-1-metilpiperazin-2-il)metanol
31		A	C	5-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-clorobencil)-4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
32		A	C	5-(4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-(ciclohexilmetil)-4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
33		A	C	5-(4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-isobutil-4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
34		C	D	(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
35		C	D	(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-tosilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
36		D	D	5-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-clorobencil)-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
37		C	D	5-(4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-metil-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
38		D	E	1-((2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)etanona
39		C	D	(2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de metilo
40		A	B	2-((2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)acetato de metilo
41		A	B	Ácido 2-((2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)acético
42		C	E	(S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-3-(4-clorobencil)piperazin-2-ona

Ej.	Estructura	Actividad en hAMCasa, IC ₅₀	Actividad en hCHIT1, IC ₅₀	Nombre IUPAC
43		B	C	1,1-dióxido de (S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-3-(4-clorobencil)tiomorfolina
44		B	C	5-(4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
45		E	D	5-(4-((2R,5R)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
46		A	A	5-(4-((2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
47		A	A	(3S,5S)-1-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)pirrolidin-3-ol
48		A	B	(5S)-1-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-3-metilpirrolidin-3-ol
49		A	C	5-(4-((3S,8aS)-3-(4-clorobencil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
50		A	A	(3R,5S)-1-(1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il) piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil) pirrolidin-3-ol
51		A	A	3-(4-((2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina
52		D	E	(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-2,2-dimetilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
53		C	D	5-(4-((3S,6S)-3-(4-clorobencil)-2,2,6-trimetilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
54		B	B	3-((3S,4S)-4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina
55		A	B	(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-6-metilen-1,4-oxazepan-4-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
56		C	E	(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
57		A	B	(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

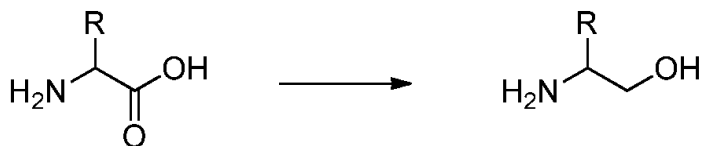
Ej.	Estructura	Actividad en hAMCasa, IC ₅₀	Actividad en hCHIT1, IC ₅₀	Nombre IUPAC
58		A	B	(S)-5-(4-(7-cloro-3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
59		A	B	(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
60		A	B	(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
61		A	C	(S)-5-(4-(7-cloro-3-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
62		A	D	(S)-5-(4-(7,9-dicloro-3-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina
63		A	C	(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-2,3-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

Procedimientos sintéticos generales

Procedimiento general I

5

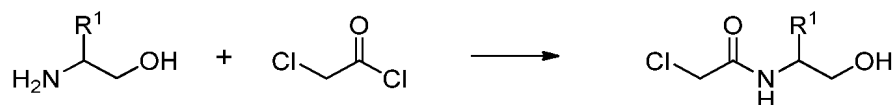
Reducción de α -aminoácido al aminoalcohol correspondiente.



- 10 A una suspensión de aminoácidos en tetrahidrofurano anhidro (THF) (3 ml/mmol) se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (BH₃.DMS; 3 equivalentes) gota a gota a 0 °C (Advertencia: ¡formación de espuma!) Se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche, después de lo cual la cromatografía no revela presencia de material de partida. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y 6 M HCl (8 equivalentes respecto del material de partida) se añade cuidadosamente (Advertencia: ¡formación de espuma!) y la mezcla se vuelve a someter a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el pH se lleva a 10 con NaOH 4 M. El producto se extrae varias veces con acetato de etilo (AcOEt), los extractos se combinan, se secan en MgSO₄, se filtran y concentran al vacío. El producto bruto se tritura con etil éter (Et₂O) y se filtra.

Procedimiento general II

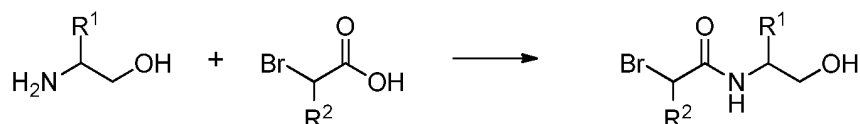
Acilación aminoselectiva de aminoalcohol o N-Boc diamina con cloruro de cloroacetilo.



A la solución de aminoalcohol o N-Boc diamina en THF (6 ml/mmol) se añade trietilamina (1,2 equivalentes respecto del aminoalcohol) y la solución se enfría hasta 0 °C. Se añade cloruro de cloroacetilo (1 equivalente respecto del aminoalcohol) lentamente de manera de que la temperatura interna de la reacción no exceda los 5 °C. Después se retira el baño de enfriamiento y la mezcla se agita durante 20 minutos más. La TLC muestra el consumo completo del material de partida a esta altura. Después se añade éter dietílico (doble del volumen del THF usado para la reacción) y toda la mezcla de reacción se lava secuencialmente con 1 M HCl, 1 M NaOH, salmuera, se seca en MgSO₄, se filtra y evapora a sequedad para dar el producto bruto. La cristalización a partir de éter dietílico caliente habitualmente proporciona el amido alcohol o amido amina con una pureza de 98 %+.

Procedimiento general III

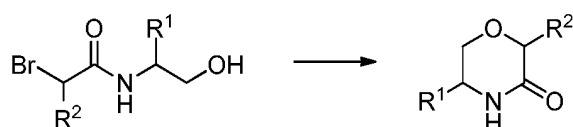
Acilación aminoselectiva de aminoalcohol con α-bromoácido con el uso de un reactivo formador de amida.



A la solución de α-bromoácido en diclorometano (7 ml/mmol) se añade secuencialmente diisopropiletilamina (DIPEA, 1 equivalente respecto del α-bromoácido de partida), reactivo de acoplamiento (1 equivalente; típicamente TBTU o HATU, pero también pueden usarse otros reactivos de acoplamiento comúnmente usados) y aminoalcohol (1 equivalente) y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el control de TLC muestra el consumo completo de los materiales de partida por lo que la mezcla de reacción se transfiere al embudo de separación y se lava secuencialmente con 1 M HCl, 1 M NaOH y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora a sequedad para dar el producto bruto que se purifica adicionalmente por cristalización o cromatografía de gel de sílice.

Procedimiento general IV

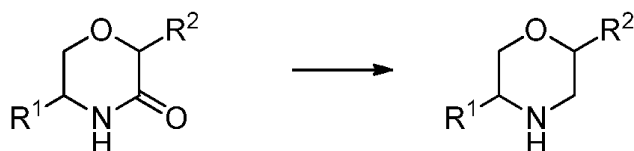
Ciclación de α-haloamida a morfolin-3-ona



A la solución de α-haloamida (es decir, α-cloro- o α-bromoamida) en THF (10 ml/mmol) se añaden 3 equivalentes de hidruro de sodio (NaH) de una vez (puede ser aconsejable enfriar la solución antes de la adición de NaH cuando se trabaja a mayor escala) y la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se inactiva cuidadosamente el exceso de NaH mediante la adición gota a gota de salmuera y después se añade un volumen adicional de salmuera (igual al volumen inicial de THF) provocando la separación de fases. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae adicionalmente con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan después sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se evaporan. En la mayoría de los casos el producto bruto es lo suficientemente puro como para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general V

Reducción de morfolin-3-ona a morfolina o 2-piperazinona a piperazina o amida en amina.

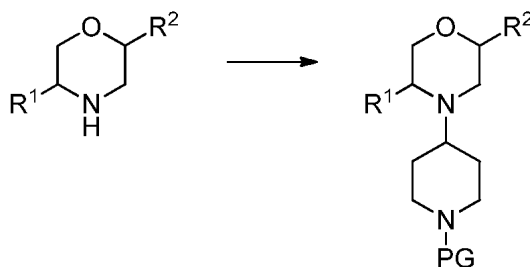


A la solución de morfolin-3-ona o 2-piperazinona o amida en THF (3 ml/mmol) se añaden 3 equivalentes de complejo

de BH_3 .DMS y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 horas, después de lo cual el control de TLC muestra el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade cuidadosamente 2 M HCl (6 equivalentes respecto del material de partida). La mezcla de reacción resultante se somete a reflujo durante 2 horas y se enfría hasta temperatura ambiente. Después el pH de la mezcla se ajusta hasta fuertemente alcalino (~ 10) mediante una adición gota a gota de 6 M NaOH. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae adicionalmente con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan después sobre MgSO_4 , se filtran y los disolventes se evaporan. En la mayoría de los casos, el producto bruto obtenido es lo suficientemente puro como para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general VI

Aminación reductiva de la cetona cíclica (es decir, piperid-4-ona N-protegida) con amina cíclica secundaria (es decir, morfolina, piperazina, piperazin-3-ona, etc.).



La amina secundaria cíclica se disuelve en 1,2-dicloroetano (DCE, 0,65 ml/mmol) y se añade N-Boc-piperid-4-ona (1,5 equivalentes respecto de la amina cíclica) y ácido acético glacial (AcOH) (2 equivalentes respecto de la amina cíclica) y la mezcla se agita durante 4 horas. Después se añade triacetoxiborohidruro de sodio [$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 2 equivalentes] en una porción y la mezcla espesa se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo se añade una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) (dos veces el volumen del DCE usado) y la mezcla bifásica se agita durante 30 minutos. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae adicionalmente con diclorometano. Después los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y los disolventes se evaporan proporcionando un producto bruto que típicamente necesita purificación adicional por cromatografía de gel de sílice.

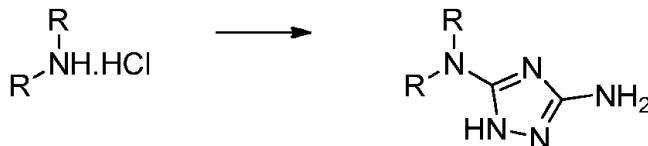
Procedimiento general VII

Retirada de grupo *tert*-butoxicarbonil (Boc-) a partir de amina

La amina N-Boc protegida se trata con una solución 4 M de HCl (5 ml/mmol de material de partida) en un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, AcOEt, 1,4-dioxano, MeOH, DCM) por el tiempo necesario para el consumo completo del material de partida (típicamente 30 minutos – 2 horas). Los volátiles se retiran después al vacío proporcionando el compuesto deseado en la forma de su sal de clorhidrato. El producto bruto es habitualmente lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa pero la trituración adicional con éter dietílico puede ayudar a retirar cualquier impureza coloreada.

Procedimiento general VIII

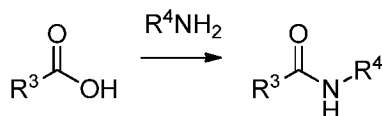
Instalación del anillo de 2,5-diamino-1,2,4-triazol en la sal de clorhidrato de la amina secundaria



Se añaden la sal de clorhidrato de la amina secundaria, carbonato de potasio anhidro (K_2CO_3) (2 equivalentes) y S,S'-dimetil-N-ciano-ditioiminocarbonato (1,2 equivalente molar) a acetonitrilo (2 ml/mmol del material de partida) y la solución resultante se somete a reflujo durante 1 – 7 horas (monitoreando por TLC). Después se añade monohidrato de hidrazina (3-5 equivalentes) y la reacción se somete a reflujo adicionalmente durante otras 2-5 horas, tiempo después del cual se enfría hasta temperatura ambiente y los sólidos se filtran. El filtrado se concentra al vacío y el producto bruto se purifica por cristalización a partir del disolvente apropiado o cromatografía en gel de sílice regular o gel de sílice C-18 de fase inversa.

Procedimiento general IX

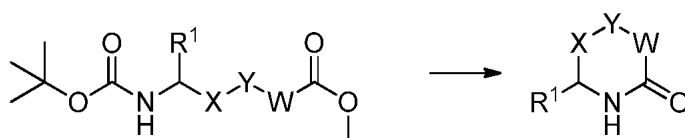
Activación del grupo carboxílico por anhídrido mezclado seguido de formación de una amida.



El ácido carboxílico se disuelve en diclorometano (DCM) (3-8 ml/mmol dependiendo de la solubilidad) y se añade N-metilmorfolina (1,2 equivalentes). La solución se enfría hasta -15°C y se añade cloroformiato de alquilo (típicamente metilo, etilo o isobutilo) y la mezcla se agita durante 10 minutos más, tiempo en el cual se añade la amina apropiada (pura, 1,2 equivalentes) o amoníaco acuoso. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita típicamente durante la noche, pese a que en los casos de amina reactiva el acoplamiento se completa habitualmente dentro de minutos. El producto bruto se aísla lavando la fase orgánica (DCM) posteriormente con 1 M HCl, 1 M NaOH y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y evapora a sequedad para dar el producto bruto que se purifica adicionalmente por cristalización o cromatografía de gel de sílice.

Procedimiento general X

Retirada del *terc*-butoxicarbonil (Boc-) de amina seguido de ciclación al anillo de seis miembros (es decir, morfolin-3-ona, piperazin-2-ona, etc.) y anillo de siete miembros (1,4-oxazepina, 1,4-benzoxazepina, 1,4-benzodiazepinas, etc.).



X, Y, W pueden ser CH_2 , $\text{CH}(\text{R})$, $\text{C}=\text{O}$, O, NH, NH(alquilo), S, SO, SO_2 , etc.

La sal de clorhidrato de amina bruta del procedimiento de retirada de grupo Boc típico (véase Procedimiento General VII) se suspende en metanol (3 ml/mmol), se añade trietilamina (5 equivalentes) y la mezcla se somete a reflujo por el tiempo apropiado (control de TLC). Se retira el metanol y el exceso de trietilamina al vacío, el residuo se absorbe en acetato de etilo y un lavado de ácido/base acuoso, se seca en MgSO_4 , se filtra y concentra al vacío. El producto bruto se purifica mediante cristalización o cromatografía de gel de sílice.

Procedimiento general XI

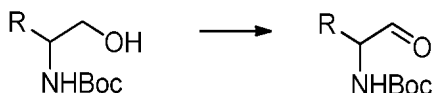
Reducción del aminoácido protegido con Boc al aminoalcohol protegido con Boc correspondiente mediante anhídrido mezclado



El aminoácido protegido con Boc de partida se disuelve en THF (4 ml/mmol) y el grupo carboxílico se activa por la formación del anhídrido mezclado como se describe en el Procedimiento General IX. El clorhidrato de N-metilmorfolina precipitada se filtra rápidamente y el filtrado se transfiere a un matraz de fondo redondo más grande. La suspensión de NaBH_4 (2 equivalentes) en agua (1 ml/mmol) se añade cuidadosamente (Advertencia: ¡formación de espuma!) y la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se añade 1 M NaOH en un volumen igual al del THF usado y la mezcla se agita por otros 30 minutos, tiempo después del cual se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se seca la solución y se retira el disolvente para proporcionar el producto que en general es suficientemente puro como para usarse directamente en la siguiente etapa, pese a que la cristalización o trituración con el disolvente apropiado puede mejorar adicionalmente su pureza.

Procedimiento general XII

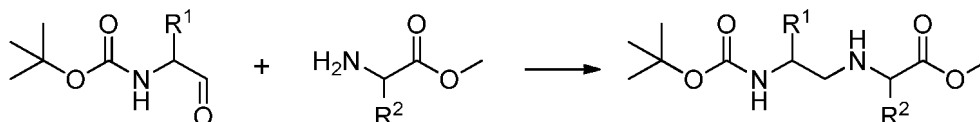
Oxidación del aminoalcohol protegido con Boc al aminoaldehído protegido con N correspondiente con peryodinano de Dess-Martin



A la solución de aminoalcohol protegido con Boc en diclorometano (1,5 ml/mmol), se añade peryodinano de Dess-Martin (1,1 equivalente) y la evolución de la reacción se sigue por TLC. Típicamente después de 2 horas se logra la conversión completa y la reacción se inactiva con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % para retirar cualquier especie oxidativa. La mezcla de reacción se diluye 5 veces con diclorometano y el producto se aísla por un procedimiento básico con 1 M NaOH. La fase orgánica se seca en MgSO₄, se filtra y evapora hasta sequedad para dar el producto bruto que en general es suficientemente puro como para usarse directamente en la siguiente etapa, pese a que la cristalización o trituración con el disolvente apropiado puede mejorar adicionalmente su pureza.

Procedimiento general XIII

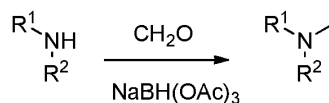
Aminación reductiva del aminoaldehído protegido con Boc con metil éster de aminoácido



A la suspensión de sal de clorhidrato de metil éster de aminoácido en DCE (3 ml/mmol) se añaden aminoaldehído protegido con Boc (1 equivalente) y AcOH glacial (1-2 equivalentes) y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente antes de añadir NaBH(OAc)₃ (3 equivalentes) en una porción. La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y el producto se aísla de la misma forma que la descrita en el Procedimiento General VI. Con la condición de que los materiales de partida se usen razonablemente puros, el producto bruto en la mayoría de los casos no requiere purificación adicional.

Procedimiento general XIV

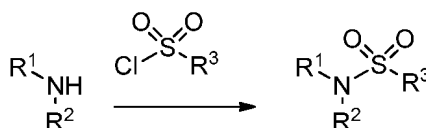
N-metilación de amina secundaria (lineal o cíclica) con formaldehído.



La amina secundaria (o su sal) se disuelve en diclorometano (3 ml/mmol) y se añaden 3 equivalentes de formalina acuosa seguido de NaBH(OAc)₃ (4 equivalentes) a esta solución. La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 2-3 horas a temperatura ambiente (control de TLC), tiempo después del cual el producto bruto se aísla de la misma forma que la descrita en el Procedimiento General VI.

Procedimiento general XV

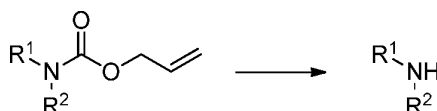
N-sulfonilación de amina secundaria



Se disuelven amina de partida, trietilamina (6 equivalentes), cloruro de sulfonilo (3 equivalentes) en piridina anhidra (5 ml/mmol de material de partida) y la solución resultante de color naranja rojizo se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añade etilendiamina (3 equivalentes respecto del material de partida) y la mezcla de reacción se agita otras 12 horas a temperatura ambiente, tiempo después del cual se diluye con acetato de etilo (4 veces la cantidad de piridina usada) y se lava con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se seca adicionalmente con MgSO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se retira al vacío. El producto bruto habitualmente necesita purificación adicional mediante cristalización o cromatografía de gel de sílice.

Procedimiento general XVI

Desprotección del grupo aliloxycarbonilo (Alloc-)

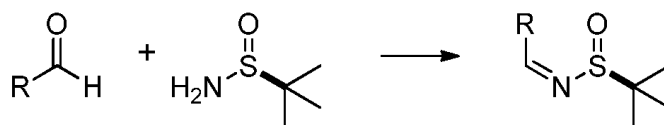


A una solución de amina protegida con Alloc en diclorometano anhidro y desgasificado (5 ml/mmol), se añaden 5 %

en moles de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y fenilsilano (10 equivalentes). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 1-3 horas a temperatura ambiente (control de TLC). Después de esto se añaden 2 M HCl a la reacción y las fases se separan. La fase acuosa se alcaliniza a pH 12 con 6 M NaOH y se extrae 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan en MgSO_4 anhidro, se filtran y el disolvente se retira al vacío proporcionando la amina bruta que en general es lo suficientemente pura como para usarse en la siguiente etapa.

Procedimiento general XVII

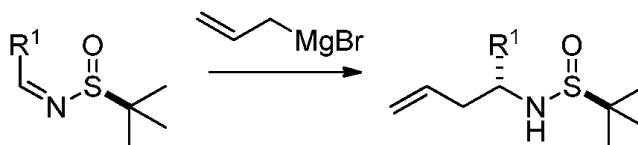
Formación de la sulfinimina a partir de aldehído y sulfonamina quiral



Una solución de aldehído (S o R)-2-metil-2-propanosulfonamida (1 equivalente), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2 equivalentes) en diclorometano anhidro (2 ml/mmol) se somete a reflujo durante 2 horas, después se calienta un poco durante la noche con agitación. Se añade MgSO_4 anhidro (200 mg/1 ml de disolvente usado) y después de 15 minutos la reacción se filtra a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentra y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna en un sistema de disolvente de AcOEt/hexanos.

Procedimiento general XVIII

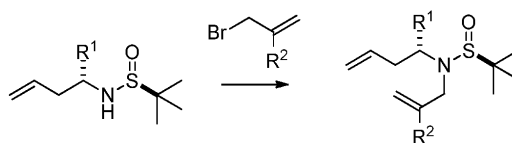
Adición de reactivo de un Grignard-alilo a la sulfinimina quiral



A una solución enfriada (-20°C) de (S)-*terc*-butilsulfinamina ópticamente pura en diclorometano (2 ml/mmol), se añade una solución de un reactivo de Grignard apropiado (1,5 equivalentes, 1 M en éter dietílico o THF) gota a gota. Tras completar la adición, el baño de enfriamiento se retira y la reacción se permite calentar hasta temperatura ambiente. Después de que esta mezcla de reacción se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae 3 veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 anhidro, se filtran y concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna en un sistema de disolvente de AcOEt/hexanos.

Procedimiento general XIX

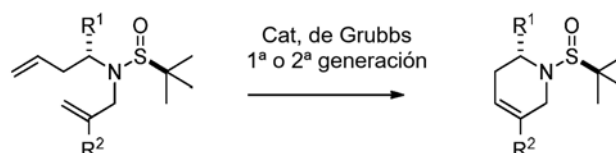
N-alquilación de homoalilsulfonamida quiral con bromuro alil(sustituido)



A una solución de sulfonamida en DMF (2 ml/mmol), se añade hidruro de sodio (2 equivalentes). Después de 20 minutos se añade bromuro alil(sustituido) (1,5 equivalentes) gota a gota y la mezcla de reacción se deja agitar durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 anhidro, se filtran y concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna en un sistema de disolvente de AcOEt/hexanos.

Procedimiento general XX

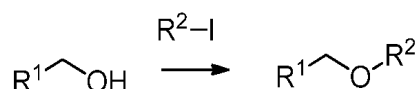
Metátesis de cierre de anillo de homoalilsulfonamida quiral N-alilada



A una solución del material de partida en diclorometano (20 ml/mmol) se añade una 1ª y 2ª generación de catalizador de Grubbs (5 % en moles) y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1,5 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfría y concentra. El producto deseado se aísla por cromatografía en columna de gel de sílice en un sistema de disolvente de AcOEt/hexanos.

Procedimiento general XXI

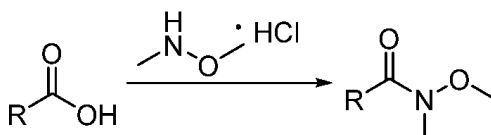
Alquilación del grupo hidroxilo con alquil haluro



A una solución de alcohol en THF seco (10 ml/mmol), se añade hidruro de sodio (3 equivalentes). Después de 5 minutos, se añade un alquil haluro apropiado (1,5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta el consumo total del material de partida (control de TLC). Después se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae 3 veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ anhidro, se filtran y concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna en un sistema de disolvente de AcOEt/hexanos.

Procedimiento general XXII

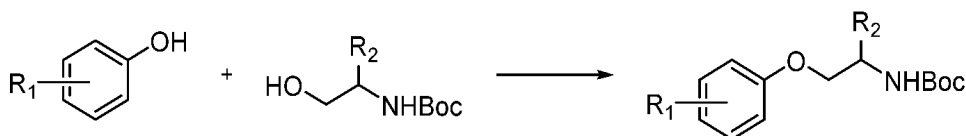
Formación de amida de Weinreb a partir de ácido carboxílico y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina con el uso de reactivo formador de amida



A una solución de ácido carboxílico en diclorometano (2 ml/mmol), se añade DIPEA (2,1 equivalentes), seguido de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,1 equivalentes). Se añade TBTU (1,1 equivalentes) a la mezcla de reacción y la reacción se agita a temperatura ambiente por el tiempo necesario para el consumo completo del material de partida (habitualmente 16-24 horas) según lo indique la TLC. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, después se lava con 2 M HCl y salmuera. La capa orgánica se seca en MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra. El producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice en un sistema de AcOEt/hexanos.

Procedimiento general XXIII

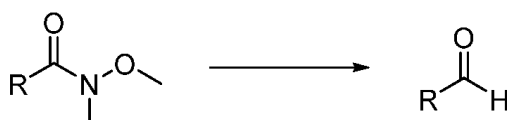
Acoplamiento de aminoalcohol protegido con Boc con fenol mediante reacción de Mitsunobu



A una solución de fenol (1 mmol) y aminoalcohol protegido con Boc (1,25 equivalentes) en THF seco (3 ml/mmol) en una atmósfera de gas inerte (habitualmente argón), se añade trifenilfosfina (1,5 equivalentes) y la mezcla se enfría hasta -15 °C. Se añade DIAD (1,5 equivalentes) gota a gota a esta temperatura, después se retira el baño de enfriamiento y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo oleaginoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice en un sistema de AcOEt/hexanos.

Procedimiento general XXIV

Reducción de amida de Weinreb al aldehído correspondiente

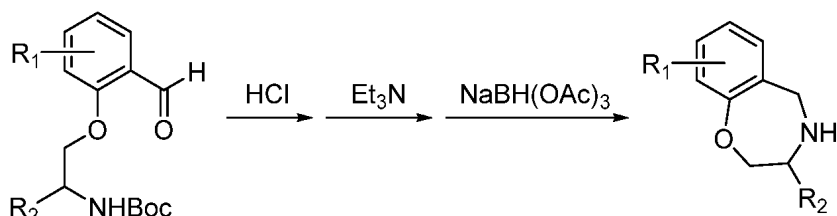


A una solución de amida de Weinreb (1 mmol) en THF seco (5 ml/mmol) en una atmósfera de gas inerte, se añade hidruro de aluminio y litio a 0 °C y la mezcla se agita a esta temperatura hasta que el material de partida se consume

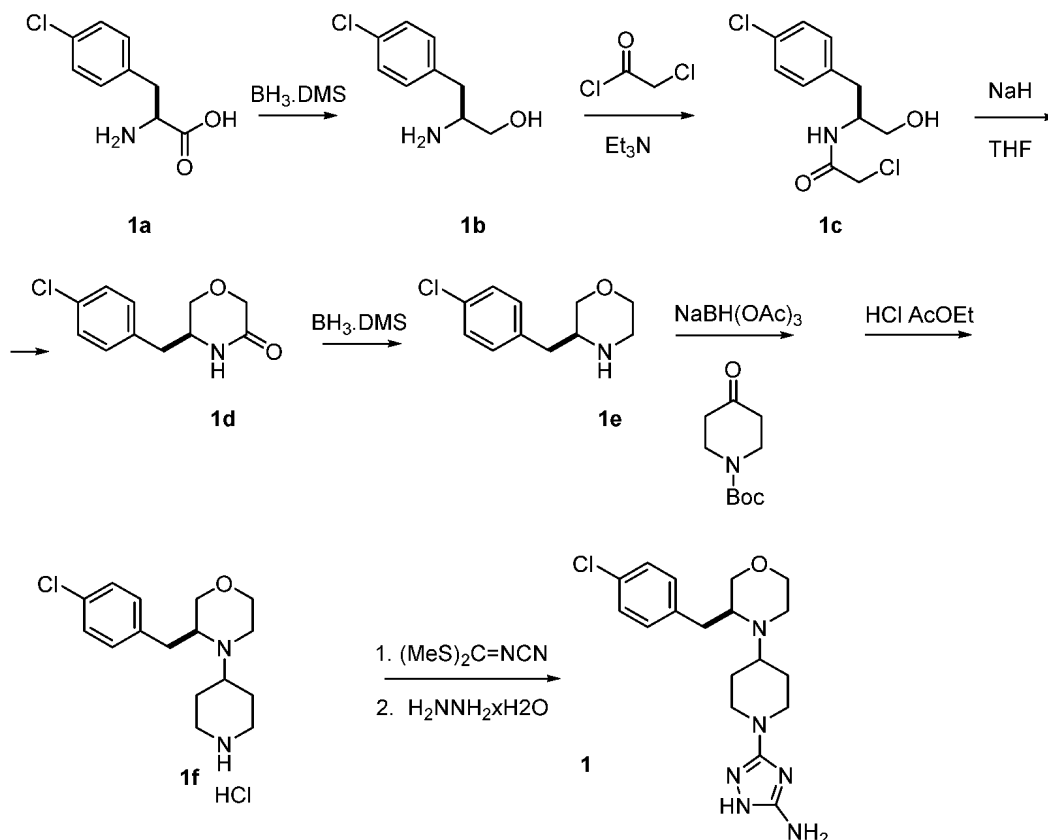
(habitualmente 30 minutos - 2 horas) según lo indique la TLC. La reacción se inactiva con una solución acuosa saturada de sulfato de hidrógeno de potasio y el producto se extrae con éter dietílico (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 anhidro, se filtran y concentran. El aldehído bruto es suficientemente puro como para usarse directamente en la siguiente etapa.

Procedimiento general XXV

Retirada de *tert*-butoxicarbonilo (Boc-) a partir de amina seguido de ciclación de un anillo de siete miembros (es decir, benzoxazepina) y la reducción posterior de imina a amina



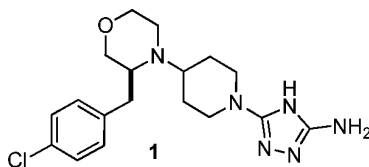
La sal de clorhidrato de amina bruta del procedimiento de retirada de grupo Boc típico (véase Procedimiento General VII) se suspende en 1,2-diclorometano (2 ml/mmol), se añade trietilamina (1,1 equivalentes) y la mezcla se calienta hasta 70 °C durante 1-2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (2,5 equivalentes) y la mezcla se agita durante la noche. El exceso del agente reductor se descompone con una solución acuosa al 5 % de carbonato de hidrógeno y sodio (dos veces el volumen de DCE usado) y el producto se extrae con diclorometano. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae adicionalmente con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan con MgSO_4 anhidro, se filtran y concentran. La amina bruta es suficientemente pura como para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Síntesis del Ejemplo 1

Ejemplo 1

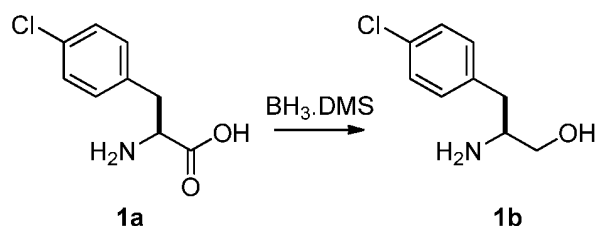
5 (S)-3-(4-(3-(4-clorobencil)morfolino)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (**1**)



Etapa 1

10

Síntesis de (2S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (**1b**)



15 El compuesto del título (**1b**) se obtuvo como se describe en el Procedimiento General I comenzando con L-*p*-clorofenalanina ópticamente pura (ácido (2S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoico) - **1a**. Se sintetizaron 8,6 g del compuesto **1b** (87 % de rendimiento, 46,5 mmol).

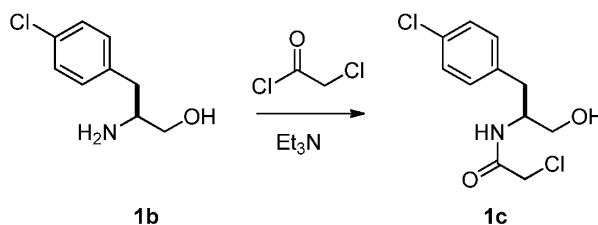
ESI-MS *m/z* para C₉H₁₂ClNO encontrado 185,7/187,7 (M+1)⁺

20 ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,62 (dd, J = 10,6, 3,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 10,5, 6,9 Hz, 1H), 3,11-3,07 (s a, 1H), 2,76 (dd, J = 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 13,6, 8,6 Hz, 1H).

Etapa 2

25

Síntesis de 2-cloro-N-[(1S)-1-(4-clorobencil)-2-hidroxietil]acetamida (**1c**)



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto **1b** como se describe en el Procedimiento General II. Se obtuvieron 85 % de rendimiento.

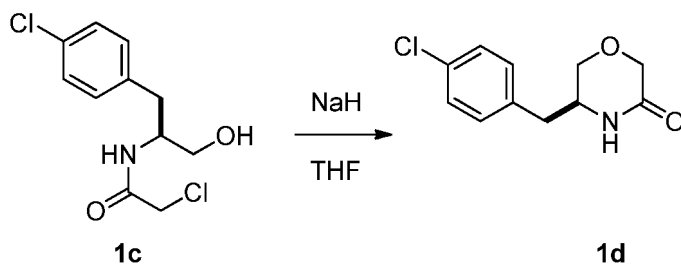
30 ESI-MS *m/z* para C₁₁H₁₃Cl₂NO₂, encontrado 262,2/264,2 (M+1)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,85 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,8 (dd, J = 5,5, 13,7 Hz, 1H), 2,6 (dd, J = 8,6, 13,7 Hz, 1H)

Etapa 3

35

Síntesis de (5S)-5-(4-clorobencil)morfolin-3-ona (**1d**)



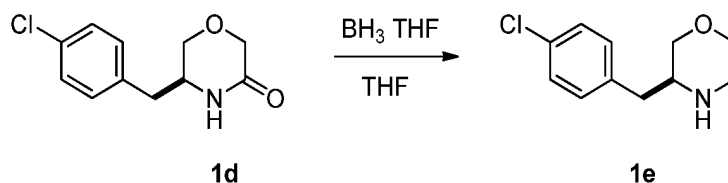
El compuesto del título (**1d**) se obtuvo a partir del compuesto **1c** de acuerdo con el Procedimiento General IV en 59 % de rendimiento.

ESI-MS m/z para $C_{11}H_{12}ClNO_2$; encontrado 226,2 / 228,2 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,87 (dd, J = 3,5, 11,8 Hz, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 6,0, 13,7 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 8,6, 13,7 Hz, 1H)

Etapas 4

Síntesis de (5S)-5-(4-clorobencil)morfolina (**1e**)



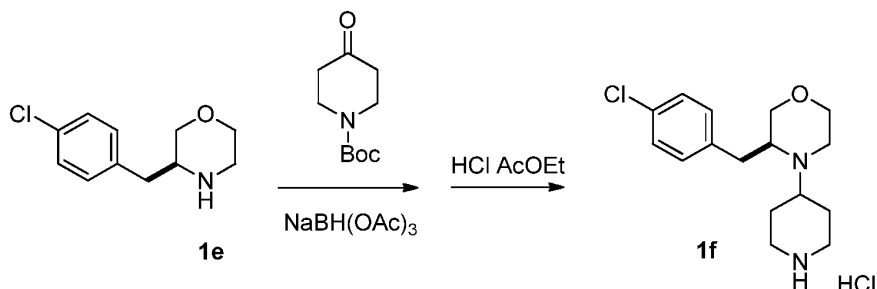
El compuesto del título (**1e**) se obtuvo a partir del compuesto **1d** de acuerdo con el Procedimiento General V en 64 % de rendimiento.

ESI-MS m/z para $C_{11}H_{14}ClNO$; encontrado 212,2 / 214,2 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,24 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,0-2,98 (m, 1H), 2,89-2,8 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 4,9, 13,5 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 9,2, 13,5 Hz, 1H)

Etapas 5

Síntesis de (S)-3-(4-(3-(4-clorobencil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**1f**)



El producto del Etapa 4 (compuesto **1e**) se sometió a la reacción de aminación reductiva con N-Boc-piperidin-4-ona como se describe en el Procedimiento General VI. El producto bruto de aminación reductiva se sometió directamente a la retirada del grupo Boc de acuerdo con el Procedimiento General VII. La sal de clorhidrato bruta del compuesto del título obtenida de este modo se tomó entre acetato de etilo y 2 M NaOH y la capa orgánica se separó y lavó con 2 M NaOH, agua y salmuera. Se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró y el disolvente se retiró al vacío proporcionando el producto (**1f**) suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa. Se obtuvo 78 % de rendimiento en dos etapas.

ESI-MS m/z para $C_{16}H_{23}ClN_2O$; encontrado 295,1 / 297,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 2,6, 11,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 5,5, 11,2 Hz, 1H), 3,2-3,14 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 4,0, 13,5 Hz, 1H), 2,84-2,8 (m, 1H), 2,76-2,7 (m, 2H), 2,68-2,6 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,51 (dq, J = 3,8, 11,8 Hz, 1H), 1,41 (dq, J = 3,8, 11,8 Hz, 1H)

Etapas 6

Síntesis de (S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**1**).

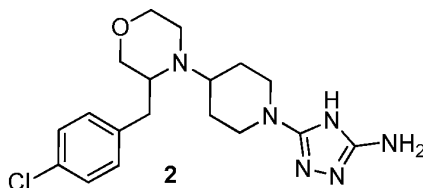
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **1f**. Se obtuvieron 56 % de rendimiento.

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{25}ClN_6O$; encontrado 377,1 / 379,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($DMSO-d_6$, 700 MHz) δ 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,70 (s a, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,80 (s a, 1H), 2,69-2,62 (m, 3H), 2,53-2,51 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,47 (dq, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 1,34 (dq, J = 4,2, 12,0 Hz, 1H).

Ejemplo 2

Síntesis de 5-(4-(3-(4-clorobencil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**2**)



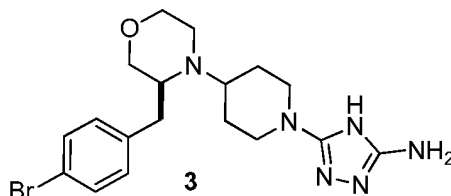
El compuesto del título **2** (51 % de rendimiento global) se obtuvo de manera similar al Ejemplo 1 comenzando con *p*-clorofenilalanina racémica (ácido 2-amino-3-(4-clorofenil)propanoico).

ESI-MS *m/z* para $C_{18}H_{25}ClN_6O$; 376,9 encontrado 377,1 / 379,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 700 MHz) δ 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,70 (s a, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,80 (s a, 1H), 2,69-2,62 (m, 3H), 2,53-2,51 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,47 (dq, *J* = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 1,34 (dq, *J* = 4,2, 12,0 Hz, 1H).

Ejemplo 3

Síntesis de (S)-5-(4-(3-(4-bromobencil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**3**)



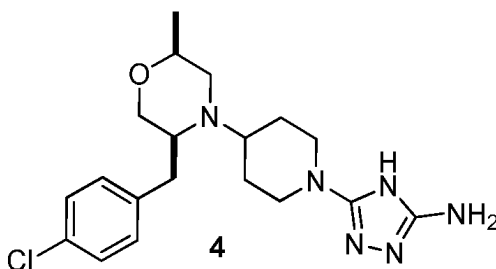
El compuesto del título **3** (62 % de rendimiento global) se obtuvo de acuerdo con un procedimiento similar al ejemplo 1, comenzando con L-*p*-bromofenilalanina (ácido (2S)-2-amino-3-(4-bromofenil)propanoico).

ESI-LCMS *m/z* para $C_{18}H_{25}BrN_6O$ encontrado 421,5/423,5 ($M+1$)

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,26 (s a, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,02 (s a, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H).

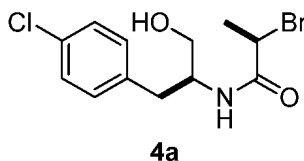
Ejemplo 4

Síntesis de 5-(4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**4**)



Etapas 1

Síntesis de (R)-2-bromo-N-((S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-il)propanamida (**4a**)



(2S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (**1b**) se acopló con ácido (R)-2-bromopropionico en una forma descrita en el Procedimiento General III usando TBTU como un reactivo formador de enlace amida. 1,1 g del compuesto del título **4a** se obtuvo de 1,0 g del material de partida (64 % de rendimiento, sólido blanco después de cromatografía de gel de

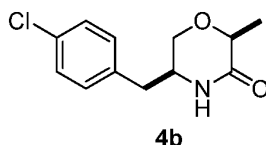
silíce usando DCM/MeOH 100:1 de sistema disolvente.

ESI-MS m/z para $C_{12}H_{15}BrClNO_2$ encontrado 320,7/322,7(M+1)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,17 (s a, 1H), 1,82 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 2

Síntesis de (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolin-3-ona (**4b**)



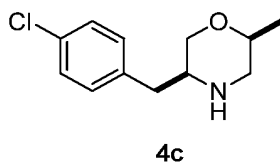
El compuesto del título (**4b**) se obtuvo a partir del 1,1 g del compuesto **4a** de acuerdo con el Procedimiento General IV en 79 % de rendimiento (2,71 mmol, 650 mg). El producto bruto de 92 % de pureza por HPLC se usó directamente en una etapa posterior.

ESI-LCMS m/z para $C_{12}H_{14}ClNO_2$ encontrado 240,1/242,1(M+1)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,13 (s a, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,76 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,55-3,50 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Etapa 3

Síntesis de (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolina (**4c**)



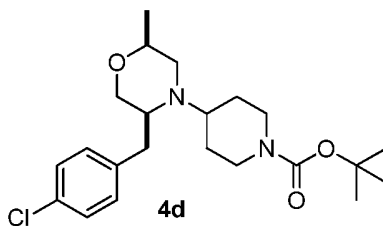
El compuesto del título (**4c**) se obtuvo a partir de 1,1 g de morfolina **4b** de acuerdo con el Procedimiento General V en 90 % de rendimiento (>95 % de pureza).

ESI-MS m/z para $C_{12}H_{16}ClNO$ encontrado 226,4/ 228,4 (M+1)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆+D₂O; 500 MHz) δ 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 12,4 Hz, 8,3 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 12,4 Hz, 3,0 Hz, 1H), 1,09 (d, J=6,2 Hz, 3H)

Etapa 4

Síntesis de 4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**4d**)



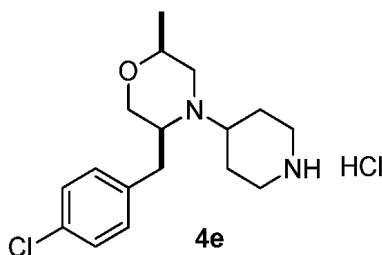
El compuesto del título (**4d**) se obtuvo de **4c** (6,02 mmol, 1,36 g) de acuerdo con el Procedimiento General VI. Después de la cromatografía en DCM/MeOH 200:1 de sistema de disolvente **4d** se obtuvo en 45 % de rendimiento (2,71 mmol, 1,1g).

ESI-LCMS m/z para $C_{22}H_{33}ClN_2O_3$ encontrado 409,2/ 411,2 (M+1)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆+D₂O; 500 MHz) δ 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 3H), 2,82 (s a, 1H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,26-1,21 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 1H), 1,1 (d, J = 6,2 Hz, 3H)

Etapa 5

Síntesis de clorhidrato de (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metil-4-(piperidin-4-il)morfolina (**4e**)



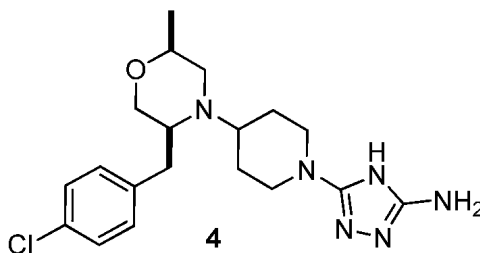
El compuesto del título (**4e**) se obtuvo a partir del compuesto **4b** de acuerdo con el Procedimiento General VII en 79 % de rendimiento, después de la trituración del producto bruto con éter dietílico.

ESI-MS m/z para $C_{17}H_{25}ClN_2O$ encontrado 309,9/311,9 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,59 (s a, 2H), 3,45 (s a, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,10 (s a, 2H), 2,98 (s a, 1H), 2,87 (s a, 2H), 2,31 (s a, 2H), 2,17 (s a, 2H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3H)

Etapa 6

Síntesis de 5-(4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**4**)



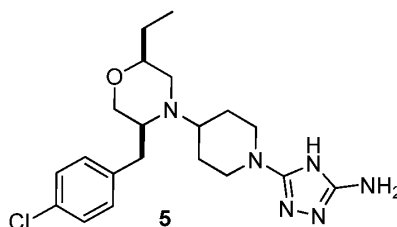
El compuesto del título (**4**) se obtuvo a partir del compuesto **4e** (1,86 mmol, 640 mg) de acuerdo con el Procedimiento General VIII en 72 % de rendimiento (1,34 mmol, 455 mg), después de la cromatografía de gel de sílice en AcOEt/MeOH (100:1) de sistema de disolvente seguido de cristalización de MeOH/Et₂O.

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{27}ClN_6O$ encontrado 341,8/343,8 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,87-3,79 (m, 3H), 3,66 (s a, 2H), 3,58 (s a, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,09 (s a, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,20 (s a, 2H), 1,67 (s a, 2H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H)

Ejemplo 5

Síntesis de 5-(4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-etilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**5**)



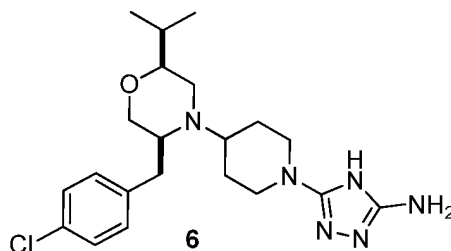
El compuesto del título se preparó de la misma forma que el Ejemplo 4 con la excepción de que se usó ácido (2R)-2-bromobutanoico en vez de ácido (2R)-2-bromopropanoico en la primera etapa sintética.

ESI-MS m/z para $C_{20}H_{29}ClN_6O$ encontrado 405,1/407,0 ($M+1$)⁺, 403,1/405,1 ($M-1$)⁻

¹H RMN (DMSO- d_6 +D₂O, 500 MHz): δ 7,38 (d, $J_{AA'BB'}$ = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (d, $J_{AA'BB'}$ = 8,3 Hz, 2H), 3,81 (d a, J = 12,8 Hz, 2H), 3,67-3,69 (m, 1H), 3,52-3,56 (m, 4H), 3,38-3,41 (m, 1H), 2,99-3,06 (m, 3H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 4H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 6

Síntesis de 5-(4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-isopropilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**6**)



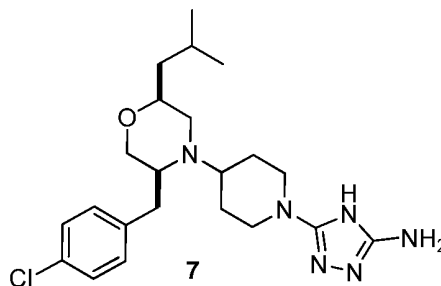
El compuesto del título **6** se preparó de la misma forma que el Ejemplo 4 con la excepción de que se usó ácido (2R)-2-bromo-3-metilbutanoico en vez de ácido (2R)-2-bromopropanoico en la primera etapa sintética.

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{31}ClN_6O$ encontrado 419,0/ 421,0 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 700 MHz): δ 10,15 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,05 (s a, 2H), 3,88 (t, J = 16,8 Hz, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 3H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,17-3,07 (m, 1H), 3,03 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,7, 9,4, 5,9 Hz, 1H), 1,69-1,59 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 7

Síntesis de 5-(4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-isobutilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**7**)



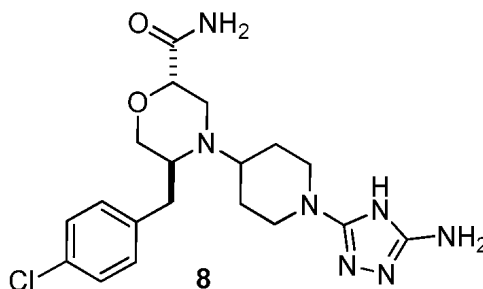
El compuesto del título **7** se preparó de la misma forma que el Ejemplo 4 con la excepción de que se usó ácido (2R)-2-bromo-4-metilpentanoico en vez de ácido (2R)-2-bromopropanoico en la primera etapa sintética.

ESI-MS m/z para $C_{22}H_{33}ClN_6O$ encontrado 433,1 / 434,9 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 700 MHz): δ 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (s a, 1H), 3,89-3,85 (m, 3H), 3,79-3,47 (m, 7H), 3,12 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 1H), 0,91-0,87 (m, 6H).

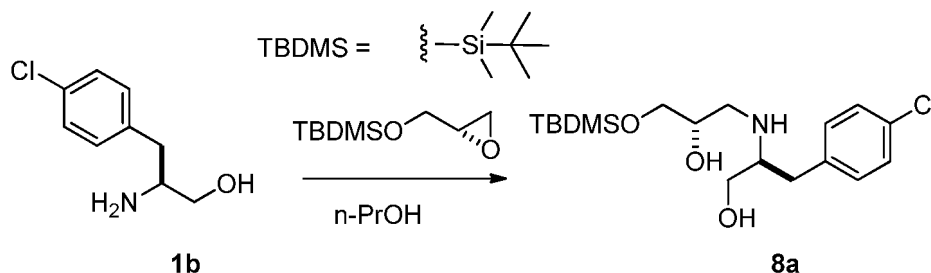
Ejemplo 8

Síntesis de (2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)morfolina-2-carboxamida (**8**)



Etapa 1

Síntesis de (S)-2-(((S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxipropil)amino)-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (**8a**)



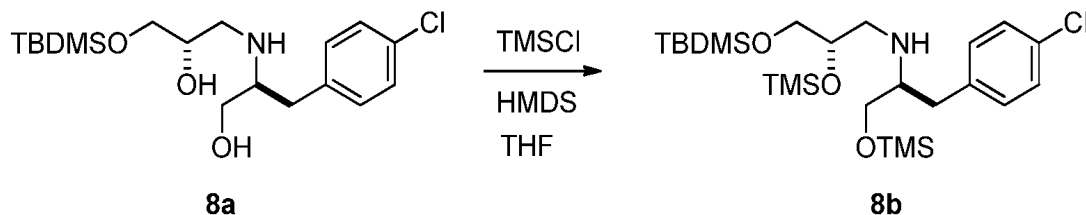
Una solución de (S)-*tert*-butildimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano (4,5 ml, 26,54 mmol) y (2S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (**1b**) (4,9 g, 26,39 mmol) en 1-propanol se calentó a reflujo durante 15 horas. La solución amarilla resultante se concentró al vacío y el compuesto del título se aisló por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de 0 a 10 % de MeOH en AcOEt). Se obtuvieron 6,06 g (15,6 mmol) del compuesto **8a** (75 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{32}ClNO_3Si$ encontrado 374,0 /376,0 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,25 (AA'BB', $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,12 (AA'BB', $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 3H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,9-2,83 (m, 1H), 2,83-2,65 (m, 3H), 2,64-2,58 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapa 2

Síntesis de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-N-((S)-1-(4-clorofenil)-3-((trimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-((trimetilsilil)oxi)propan-1-amina (**8b**)

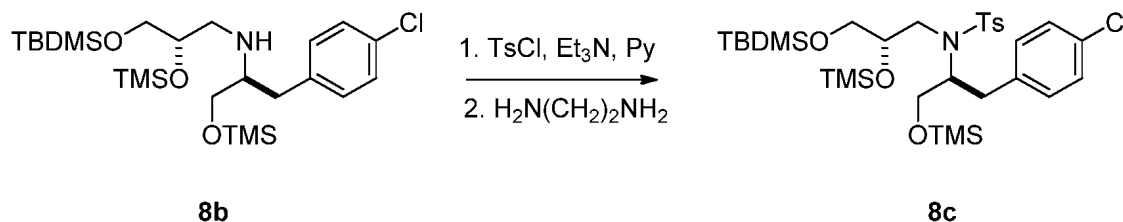


Se añadieron hexametildisilazano (HMDS, 6,9 ml, 33,21 mmol) y cloruro de trimetilsililo (TMSCl, 0,4 ml, 3,24 mmol) secuencialmente a una solución de amino diol **8a** (6,06 g, 16,2 mmol) en THF (160 ml) a 0 °C. Después de 2 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la suspensión blanca resultante se agitó a TA durante 70 minutos, después se añadió la porción adicional de TMSCl (0,8 ml, 6,44 mmol) y la suspensión se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se dividió entre éter y una mezcla 1/1 de una solución de amortiguador de fosfato acuosa (0,05 M) y salmuera (200 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, proporcionando bis-trimetilsilil éter **8b** como un líquido amarillo claro (8,3 g, 99 % de rendimiento).

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,24 (AA'BB', $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,13 (AA'BB', $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 4H), 2,92-2,51 (m, 4H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,70-1,68 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (s, 9H), 0,07 (s, 9H), 0,05 (s, 6H)

Etapa 3

Síntesis de N-((S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((trimetilsilil)oxi)propil)-N-((S)-1-(4-clorofenil)-3-((trimetilsilil)oxi)propan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (**8c**)

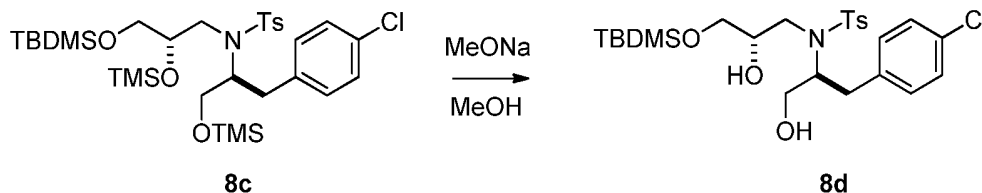


El compuesto del título (**8c**) se obtuvo a partir del compuesto **8b** (8,3 g, 16,01 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XV en 71 % de rendimiento (7,6 g, aceite incoloro), después de la cromatografía de gel de sílice en AcOEt/hexano 1:10 de sistema de disolvente. (8,3 g, 16,01 mmol)

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,65 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,19 (m, 4H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,14-4,05 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,41 (dd, $J = 5,2, 15,2$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 5,1, 11,0$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 6,9, 15,4$ Hz, 1H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,16 (s, 9H), 0,06 (s, 9H), -0,11 (s, 6H).

Etapa 4

Síntesis de N-((S)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxi)propil)-N-((S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi)propan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (**8d**)



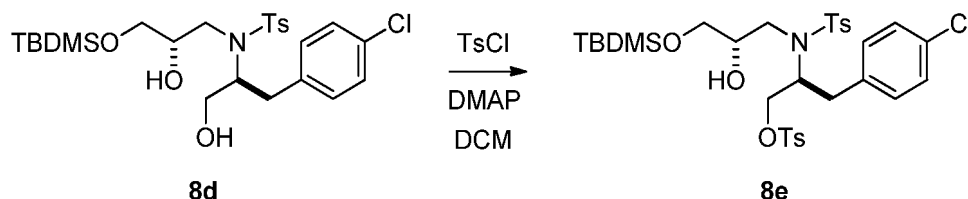
Se añadió metóxido de sodio (122 mg, 2,26 mmol) en una porción a una solución de sulfonamida **8c** (7,6 g, 11,3 mmol) en metanol (112 ml) a TA. La solución resultante se agitó durante 40 minutos y después se concentró al vacío. El concentrado se dividió entre acetato de etilo y una mezcla 1/1 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron en seco y se concentraron para proporcionar diol **8d** como un sólido blanco (5,47 g, 92 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{ClNO}_5\text{Si}$ encontrado 528,3 /530,3 ($\text{M}+1$)⁺

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 4H), 3,51-3,27 (m, 4H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,74 (dd, $J = 8,2, 13,7$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 6,5, 13,7$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Etapa 5

Síntesis de (S)-2-(N-((S)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxi)propil)-4-metilfenilsulfonamido)-3-(4-clorofenil)propil 4-metilbencenosulfonato (**8e**)



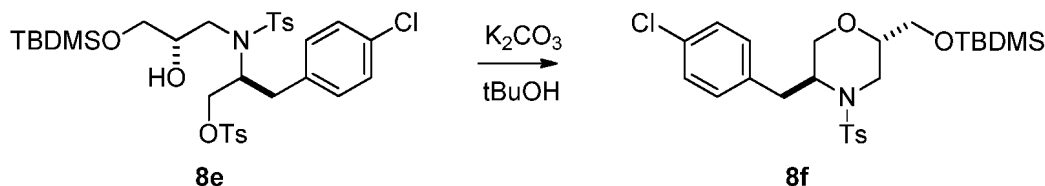
A una solución de **8d** (5,47 g, 10,35 mmol), se añadieron secuencialmente trietilamina (Et_3N , 5,9 ml, 41,4 mmol) en DCM, 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0,5 g, 4,14 mmol) y cloruro de tosilo (TsCl , 2,0 g, 10,86 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo oleaginoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexanos), para proporcionar **8e** como un aceite transparente (5,6 g, 80 %).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{ClNO}_7\text{S}_2\text{Si}$ encontrado 705,4 /707,4 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,3 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,22 (dd, $J = 6,7, 10,3$ Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 5,4, 10,3$ Hz, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,13 (dd, $J = 8,1, 15,8$ Hz, 1H), 2,95-2,83 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 0,9 (s, 9H), 0,08 (s, 6H)

Etapa 6

Síntesis de (2S,5S)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(4-clorobencil)-4-tosilmorfolina (**8f**)



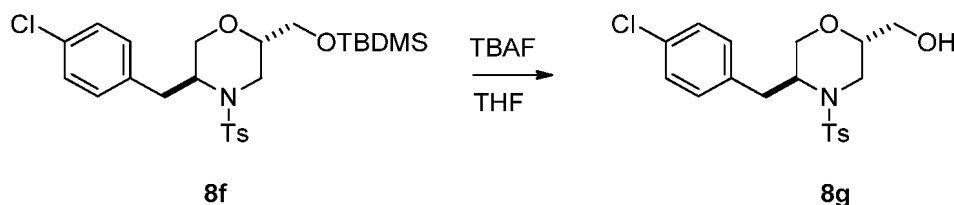
Se añadió carbonato de potasio (2,3 g, 16,41 mmol) a una solución de tosionato **8e** (5,6 g, 8,2 mmol) en *tert*-butil alcohol (300 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y después se dividió entre acetato de etilo y una mezcla 1/1 de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO_4 y los extractos secos se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt /hexanos 1/20) para proporcionar N-tosil morfolina **8f** como un sólido blanco (2,7 g, 66 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{25}H_{36}ClNO_4SSi$ encontrado 533,4 / 535,4 ($M+Na$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz,) δ 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 3H), 3,54 (dd, J = 2,6, 12,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 3,9, 12,8 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 3,7, 12,7 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 2,4, 12,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 11,0, 13,3 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 4,1, 13,3 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Etapa 7

Síntesis de ((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-4-tosilmorfolin-2-il)metanol (**8g**)



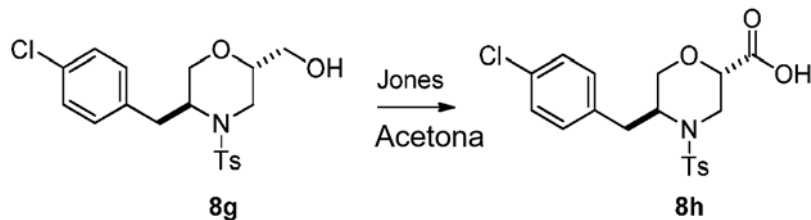
Una solución de N-tosil morfolina **8f** (0,63 g, 1,23 mmol) en THF (2 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (2,5 ml, 2,46 mmol, 1 M en THF) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/hexanos, después AcOEt puro) para dar alcohol **8g** (0,56 g, 99 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{22}ClNO_4S$ encontrado 396,0 / 398,0 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 4H), 3,53 (dd, J = 3,9, 13,1 Hz, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 8

Síntesis de ácido (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-4-tosilmorfolina-2-carboxílico (**8h**)



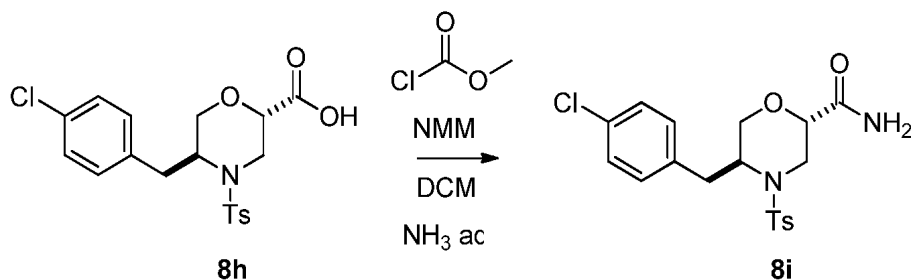
A una solución enfriada a 0 °C de alcohol **8g** (0,97 g, 2,45 mmol) en acetona, se añadió reactivo de Jones (solución de trióxido de cromo en ácido sulfúrico diluido y acetona) gota a gota hasta que se consumió todo el sustrato (4,3 ml de 2,6 M de reactivo de Jones). Después la reacción se diluyó con AcOEt, se lavó posteriormente con agua y una mezcla de salmuera/0,5 M EDTA, se secó y concentró para proporcionar ácido **8h** como una espuma blanca (0,92 g, 92 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{20}ClNO_5S$ encontrado 432,0 / 434,0 ($M+Na$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30-7,22 (m, 4H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 9

Síntesis de (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-4-tosilmorfolina-2-carboxamida (**8i**)



El compuesto del título (**8i**) se obtuvo a partir del compuesto **8h** (0,9 g, 2,19 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General IX en 92 % de rendimiento (2,01 mmol, 0,82 g) como una espuma blanca.

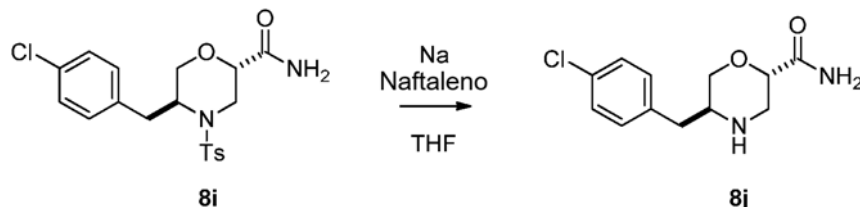
ESI-MS m/z para $C_{19}H_{21}ClN_2O_4S$ encontrado 409,0/ 411,0 ($M+1$)⁺, 431,0 /433,0 ($M+Na$)⁺

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,35 (s a, 1H), 5,63 (s a, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

5

Etapla 10

Síntesis de (2S,5S)-5-(4-clorobencil)morfolina-2-carboxamida (**8j**)



10

Se añadió naftaleno (1,4 g, 10,95 mmol) en una porción a una suspensión vigorosamente agitada de sodio (0,31 g, 13,68 mmol) en THF seco (6,8 ml, 0,5 ml / 1 mmol de Na). La suspensión verde resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después la solución verde se añadió gota a gota en una solución de amida **8i** (0,82 g, 2,00 mmol) en THF (30 ml) a -70 °C hasta que la solución de reacción cambió a verde oscura (se añadieron 5 ml de $NaC_{10}H_8$). La reacción se inactivó después de 10 minutos a -70 °C con solución saturada de cloruro de amonio y se dejó calentar hasta TA. Después la mezcla se dividió entre éter y una mezcla de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de AcOEt/hexanos 1/2 después AcOEt puro después AcOEt/ MeOH 2/1 de sistema de disolvente. La morfolina **8j** se obtuvo como un sólido blanco (0,29 g, 56 % de rendimiento).

15

20

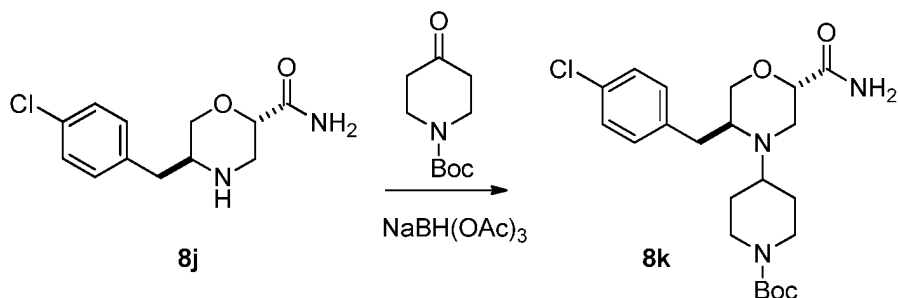
ESI-MS m/z para $C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ encontrado 255,6/ 257,6 ($M+1$)⁺

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,12 (d, 8,1 Hz, 2H), 6,46 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,70- 2,59 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 1H).

25

Etapla 11

Síntesis de 4-((2S,5S)-2-carbamoil-5-(4-clorobencil)morfolino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**8k**)



30

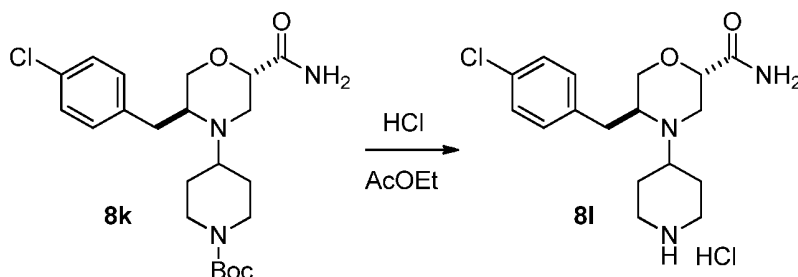
El compuesto del título (**8k**) se obtuvo a partir del compuesto **8j** (0,29 g, 1,13 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI en 32 % de rendimiento (3,65 mmol, 0,16 g), después de la cromatografía de gel de sílice (elución de gradiente AcOEt/hexano 1/1, después AcOEt puro, después AcOEt/ MeOH 10/1).

ESI-MS m/z para $C_{22}H_{32}ClN_3O_4$ encontrado 438,2/ 440,2 ($M+1$)⁺

35

Etapla 12

Síntesis de clorhidrato de (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-4-(piperidin-4-il)morfolina-2-carboxamida (**8l**)

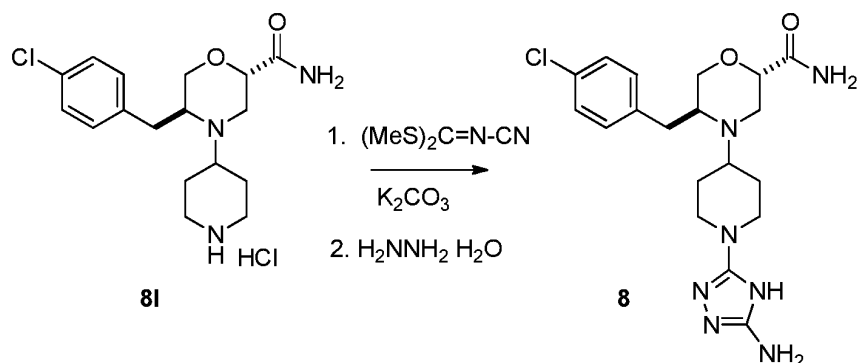


40

El grupo protector de Boc se retiró del compuesto **8k** (0,37 mmol, 160 mg) de acuerdo con el Procedimiento General VII proporcionando el compuesto del título bruto **8l** en 87 % de rendimiento (120 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa.

5 Etapa 13

Síntesis de (2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)morfolina-2-carboxamida (**8**)



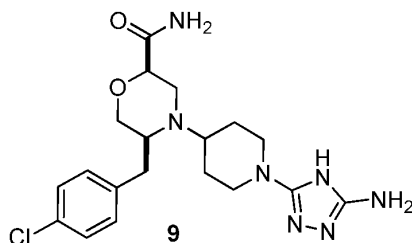
El anillo de triazol se instaló en la piperidina **8l** de acuerdo con el Procedimiento General VIII y el producto deseado (**8**) se aisló por cromatografía HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y liofilizaron proporcionando el compuesto del título **8** como un polvo blanco (28 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_2$ encontrado 420,1/ 422,1 ($\text{M}+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,36 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (AA'BB', J = 8,3Hz, 2H), 7,21 (s a, 1H), 7,08 (s a, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H).

20 Ejemplo 9

(2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)morfolina-2-carboxamida (**9**)



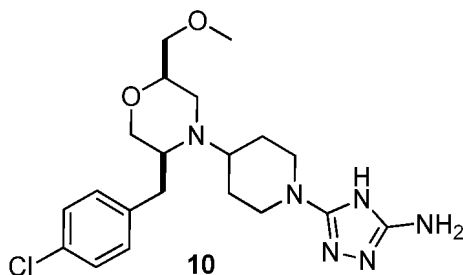
Con la excepción de que TBDMS-(R)-glicidil éter (en vez de su (S)-enantiómero) se hizo reaccionar con (2S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (**2b**) en la primera etapa sintética, el compuesto del título **9** se preparó de la misma forma que el Ejemplo 8.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_2$ encontrado 420,0/ 422,0 ($\text{M}+1$)⁺

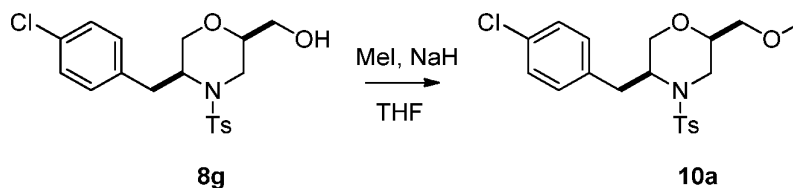
¹H RMN (DMSO- $\text{d}_6+\text{D}_2\text{O}$, 700 MHz) δ 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,20 (s a, 2H), 3,83 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,60-3,47 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H).

Ejemplo 10

5-4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(metoximetil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**10**)



Etapa 1

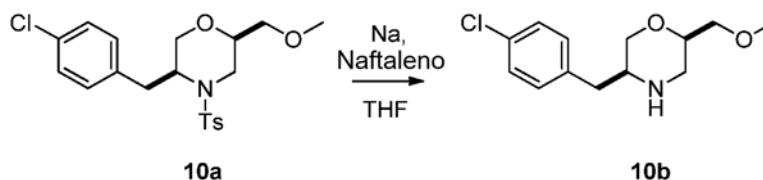
Síntesis de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(metoximetil)-4-tosilmorfolina (**10a**)

El compuesto del título (**10a**) se obtuvo a partir del compuesto **8g** (0,8 g, 2,02 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXI en 95 % de rendimiento (1,9 mmol, 0,78 g, sólido blanco), después de la cromatografía de gel de sílice (elución de gradiente AcOEt/hexanos 1:10 a 1:1).

ESI-MS m/z para $C_{20}H_{24}ClNO_4S$ encontrado 410,0/ 412,0 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz,) δ 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 2,8, 13,3 Hz, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 11,1, 13,1 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 9,6, 13,3 Hz, 1H), 2,74 (dd, 5,6, 13,3 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 2

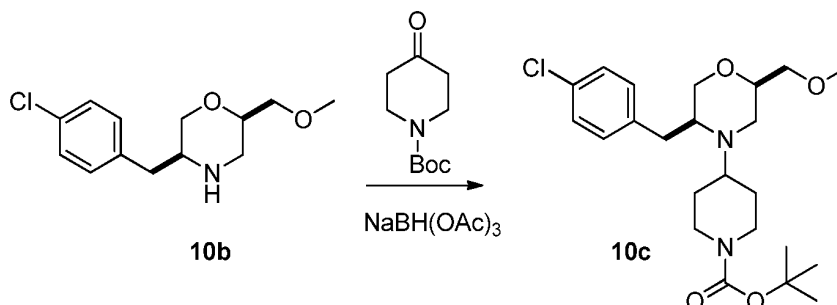
Síntesis de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(metoximetil)morfolina (**10b**)

El grupo protector de tosilo se retiró del compuesto **10a** (780 mg, 1,9 mmol) en una manera descrita anteriormente para el compuesto **8i**. Se obtuvieron 340 mg del compuesto del título **10b** en 70 % de rendimiento.

ESI-MS m/z para $C_{13}H_{18}ClNO_2$ encontrado 255,8/ 257,8 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz,) δ 7,27 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 3,83-3,70 (m, 3H), 3,56 (dd, J = 6,4, 10,1 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 3,9, 10,1 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 7,1, 13,3 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 3,0, 12,2 Hz, 1H).

Etapa 3

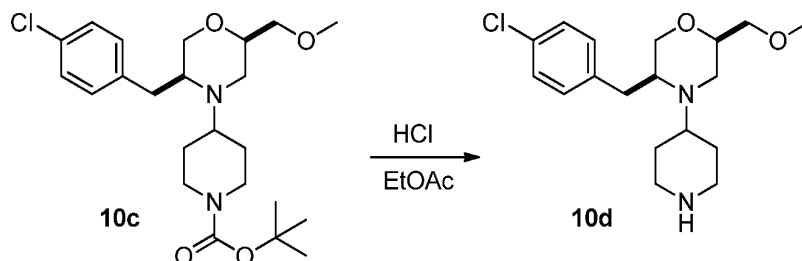
Síntesis de 4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(metoximetil)morfolino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**10c**)

El compuesto del título (**10c**) se obtuvo a partir del compuesto **10b** (1,51 mmol, 340 mg) de acuerdo con el Procedimiento General VI en 87 % de rendimiento.

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{35}ClN_2O_4$ encontrado 439,2/ 441,2 ($M+1$)⁺

Etapa 4

Síntesis de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(metoximetil)-4-(piperidin-4-il)morfolina (**10d**)

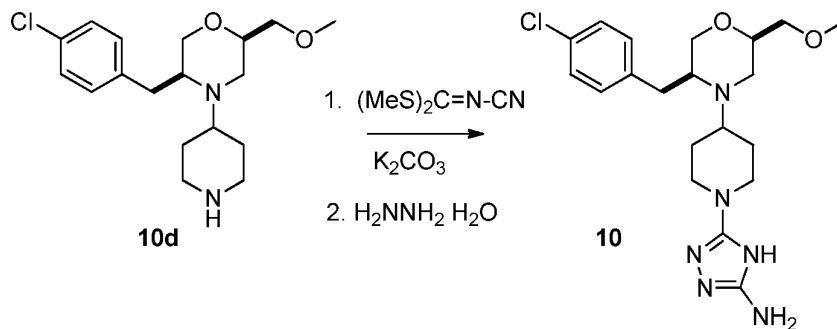


El grupo protector de Boc se retiró del compuesto **10c** (1,03 mmol, 450 mg) de acuerdo con el Procedimiento General VII proporcionando el compuesto del título **10d** (99 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ encontrado 339,0/ 341,0 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 5

Síntesis de 5-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(metoximetil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**10**)



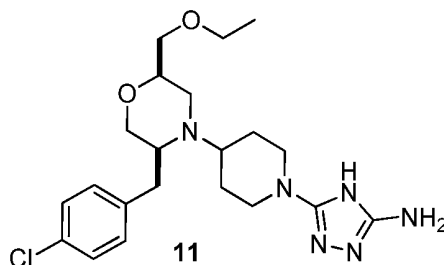
El compuesto del título (**10**) se sintetizó a partir del compuesto **10d** (1,03 mmol, 410 mg) usando el Procedimiento General VIII en 55 % de rendimiento (0,56 mmol, 237 mg).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_2$ encontrado 421,1/ 423,1 ($\text{M}+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,42 (AA'BB', J = 8,3Hz, 2H), 7,33 (AA'BB', J = 8,2 Hz, 2H), 3,91-3,80 (m, 4H), 3,64-3,53 (m, 3H), 3,53-3,44 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H).

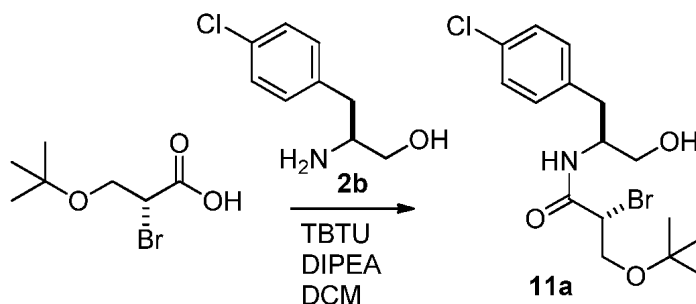
Ejemplo 11

5-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(ethoximetil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**11**)



Etapa 1

Síntesis de (R)-2-bromo-3-(*tert*-butoxi)-N-((S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropan-2-il)propanamida (**11a**)

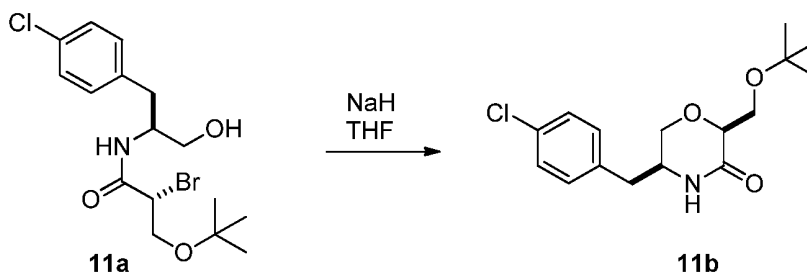


(2S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (**2b**) (10,2 mmol, 1,89 g) se acopló con ácido (2R)-2-bromo-3-*tert*-butoxipropanoico de acuerdo con el Procedimiento General III usando TBTU como un reactivo formador de enlace amida. El compuesto del título **11a** se obtuvo en 70 % de rendimiento, 2.96 g).

ESI-MS m/z para $C_{16}H_{23}BrClNO_3$ encontrado 415,3/ 417,3 ($M+Na$)⁺

Etapa 2

Síntesis de (2S,5S)-2-(*tert*-butoximetil)-5-(4-clorobencil)morfolin-3-ona (**11b**)

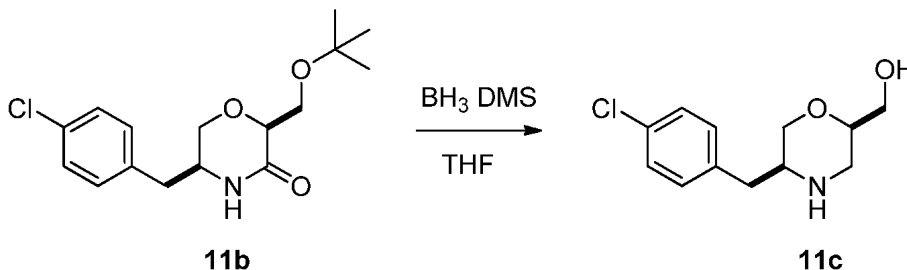


A una solución del compuesto **11a** (1,2 g, 3,05 mmol) en THF seco (30 ml), se añadió hidruro de sodio (NaH) (0,44 g, 9,16 mmol) en una porción y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó cuidadosamente con 2 M HCl y se extrajo con éter etílico. Los orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el compuesto del título **11b** como un aceite amarillo (0,85 g, 89 % de rendimiento), que era lo suficientemente puro como para llevarse a la siguiente etapa.

ESI-MS m/z para $C_{16}H_{22}ClNO_3$ encontrado 334,1/336,1 ($M+Na$)⁺

Etapa 3

Síntesis de ((2R,5S)-5-(4-clorobencil)morfolin-2-il)metanol (**11c**)

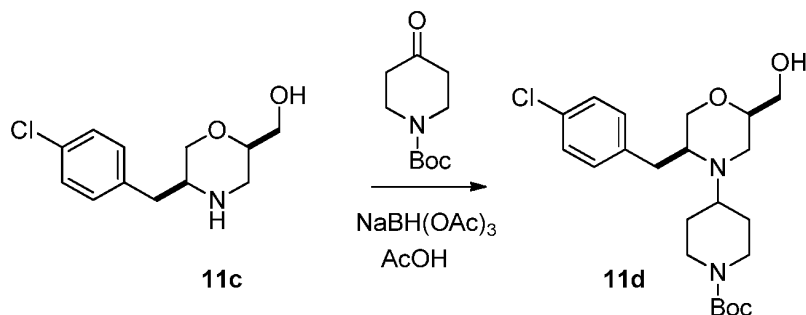


El compuesto **11b** (0,85 g, 2,72 mmol) se disolvió en 27 ml de THF seco y se añadió cuidadosamente un complejo de borano-dimetilsulfuro (0,8 ml, 8,17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con agitación por aprox. 24 horas. Después de este tiempo, la TLC reveló el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con 2 M HCl y se siguió calentando durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con éter. La fase de agua se alcalizó hasta pH 12 y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se obtuvieron 0,48 g (74 % de rendimiento) del compuesto del título **11c**.

ESI-MS m/z para $C_{12}H_{16}ClNO_2$ encontrado 242,2/ 244,2 ($M+1$)⁺

Etapa 4

Síntesis de 4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(hidroximetil)morfolino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**11d**)



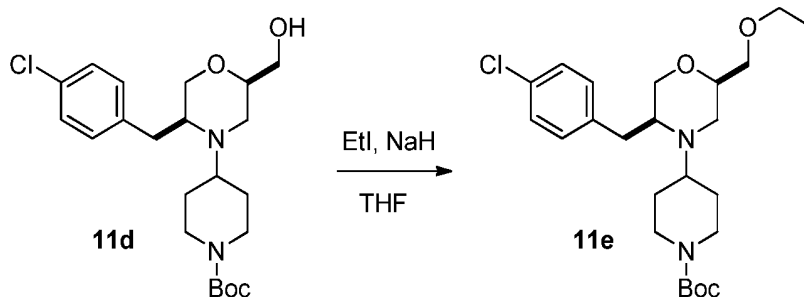
La aminación reductiva del compuesto **11c** (0,45 g, 1,86 mmol) y Boc-piperid-4-ona se logró de acuerdo con el Procedimiento General VI. El compuesto del título **11d** se obtuvo en 56 % de rendimiento (0,44 g, 1,04 mmol).

ESI-MS m/z para C₂₂H₃₃ClN₂O₄ encontrado 425,1/ 427,1 (M+H)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 700 MHz) δ 7,28 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 4H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 3H), 2,55-2,49 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 5

Síntesis de 4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(etoximetil)morfolino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**11e**)

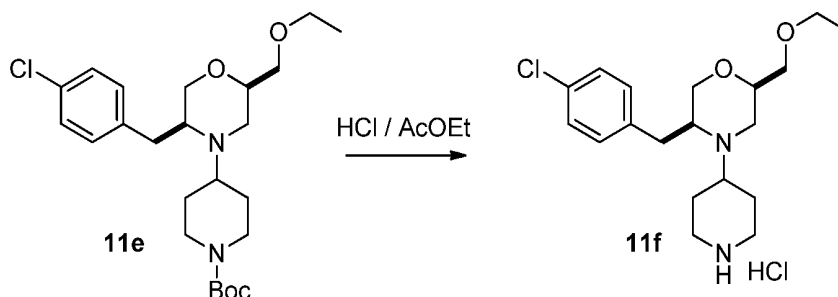


El compuesto **11d** se O-alkiló de acuerdo con el Procedimiento General XXI. El compuesto del título **11e** se obtuvo en 74 % de rendimiento (0,34 g, 0,75 mmol).

ESI-MS m/z para C₂₄H₃₇ClN₂O₄ encontrado 453,1/ 455,1 (M+1)⁺

Etapa 6

Clorhidrato de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(etoximetil)-4-(piperidin-4-il)morfolina (**11f**)

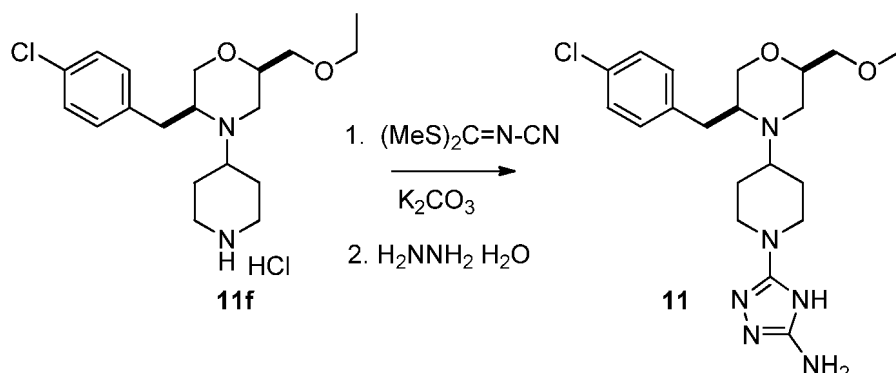


El grupo protector de Boc se retiró del compuesto **11e** de acuerdo con el Procedimiento General VII proporcionando el compuesto del título (**11f**), suficientemente puro para llevarse a la siguiente etapa, en 95 % de rendimiento.

ESI-MS m/z para C₁₉H₂₉ClN₂O₂ encontrado 353,2/ 355,2 (M+1)⁺

Etapa 7

Síntesis de 5-(4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(etoximetil)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**11**)



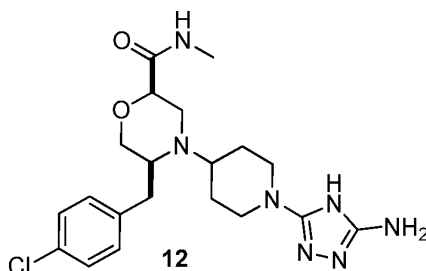
El compuesto del título (**11**) se obtuvo a partir del compuesto **11f** usando el Procedimiento General VIII en 45 % de rendimiento (185 mg, 0,43 mmol).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_2$ encontrado 435,1/ 437,1 ($\text{M}+1$)⁺

¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, 700 MHz) δ 7,35 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 3,86-3,74 (m, 3H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,64-3,38 (m, 8H), 3,16-3,00 (m, 3H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,67-2,49 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

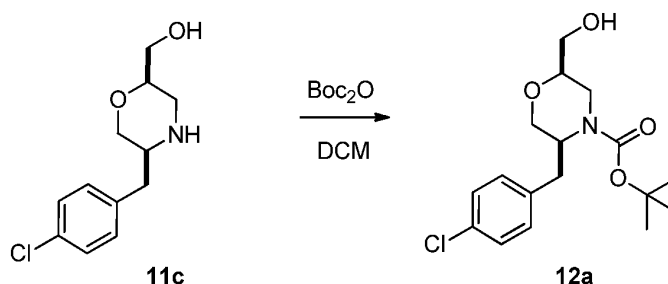
Ejemplo 12

(2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-N-metilmorfolina-2-carboxamida (**12**)



Etapa 1

Síntesis de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (**12a**)

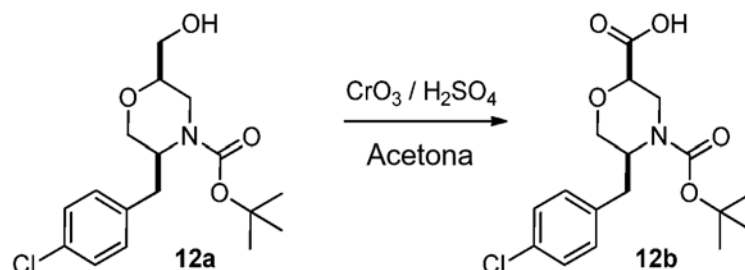


A una solución de aminoalcohol **11c** (2,87 g, 11,9 mmol) en diclorometano (110 ml), se añadió di-*terc*-butil dicarbonato (Boc_2O) (2,46 g, 11,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tiempo después del cual la TLC mostró un consumo casi completo del material de partida. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en AcOEt /hexanos 1:1 proporcionando aminoalcohol protegido con N-Boc **12a** (3,14 g, 77 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$ encontrado 242,1/ 246,1 ($\text{M}+1-\text{Boc}$)⁺

Etapa 2

Síntesis de ácido (2R,5S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(4-clorobencil)morfolina-2-carboxílico (**12b**)

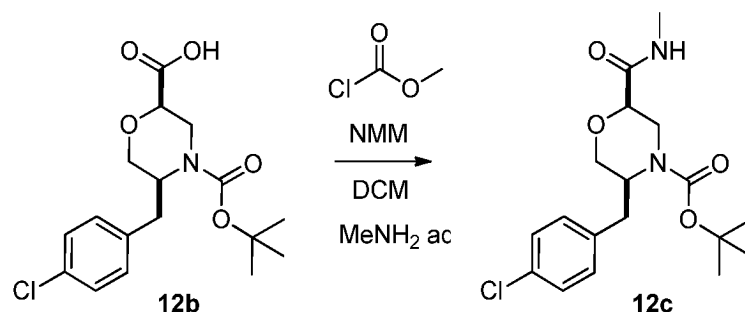


A una solución enfriada a 0 °C de alcohol **12a** (1,8 g, 5,26 mmol) en acetona (40 ml), se añadió reactivo de Jones (12 ml, 2,6 M) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después se añadió isopropanol (iPrOH) (5 ml). Después de 10 minutos, se añadió acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó proporcionando el compuesto del título **12b** como una espuma blanca (1,7 g, 91 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₁₇H₂₂ClNO₅ encontrado 378,3/ 380,3 (M+Na)⁺, 256,1/258,1 (M+1-Boc)⁺

Etapa 3

Síntesis de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(metilcarbamoyl)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (**12c**)

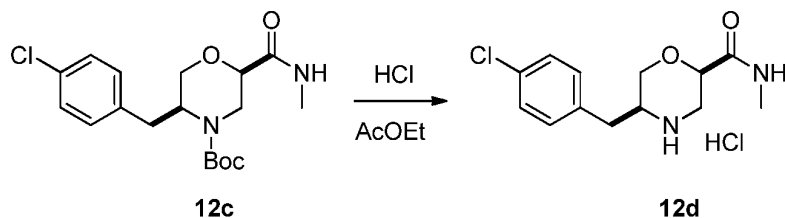


El compuesto del título (**12c**) se obtuvo a partir del compuesto **12b** (0,24 g, 0,8 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General IX en 79 % de rendimiento (0,23 g, 0,59 mmol).

ESI-MS m/z para C₁₈H₂₅ClN₂O₄ encontrado 391,7/ 393,7 (M+Na)⁺

Etapa 4

Síntesis de clorhidrato de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-N-metilmorfolina-2-carboxamida (**12d**)

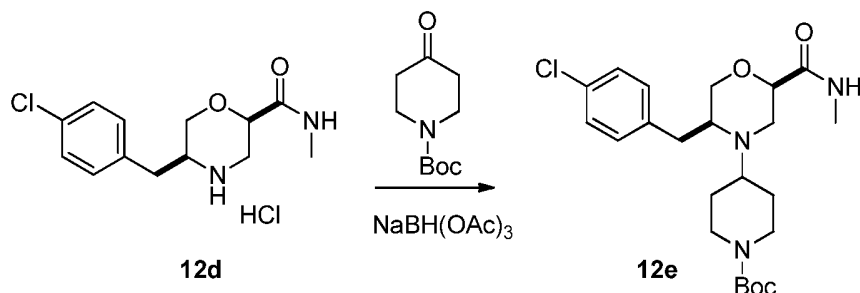


Morfolina protegida con Boc **12c** (0,33 g, 0,89 mmol) se trató con 4 M HCl (gas) en acetato de etilo como se describe en el Procedimiento General VII. Después de 1 hora la reacción se concentró al vacío y la sal de clorhidrato bruta de morfolina **12d** se usó en la siguiente etapa.

ESI-MS m/z para C₁₃H₁₇ClN₂O₂ encontrado 269,2/ 271,2 (M+Na)⁺

Etapa 5

Síntesis de 4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(metilcarbamoyl)morfolino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**12e**)

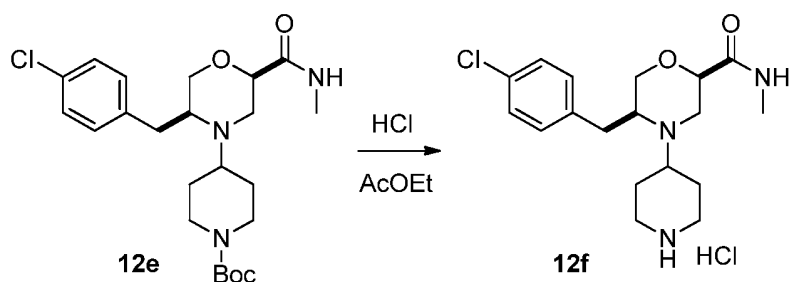


La aminación reductiva se logró de acuerdo con el Procedimiento General VI, comenzando por la amina **12d** (0,89 mmol, 239 mg) y N-Boc-piperid-4-ona. Después de la purificación cromatográfica, se obtuvo el compuesto del título **12e** en 62 % de rendimiento (0,55 mmol, 249 mg).

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{34}ClN_3O_4$ encontrado 452,2/ 454,2 ($M+1$)⁺

Etapa 6

Síntesis de clorhidrato de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-N-metil-4-(piperidin-4-il)morfolina-2-carboxamida (**12f**)

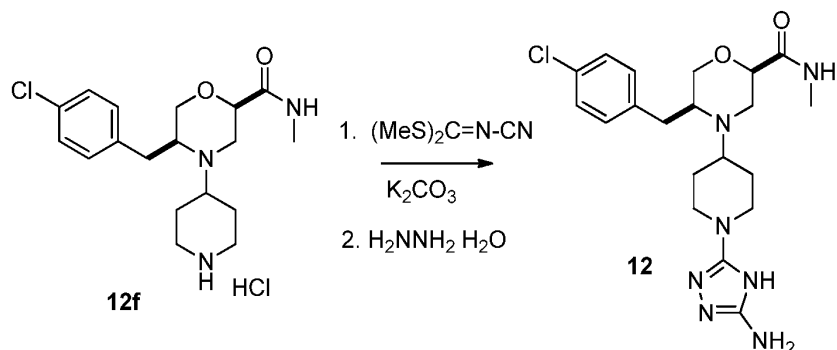


La piperidina protegida con Boc **12e** (0,25 g, 0,55 mmol) se trató con 4 N HCl (gas) en acetato de etilo como se describe en el Procedimiento General VII. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío y la sal de clorhidrato bruta de piperidina **12f** se usó directamente en la siguiente etapa.

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{26}ClN_3O_2$ encontrado 352,4/ 354,4 ($M+1$)⁺

Etapa 7

Síntesis de (2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-N-metilmorfolina-2-carboxamida (**12**)



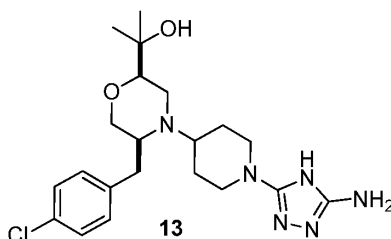
La formación del anillo de 1,2,4-triazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **12f**. El compuesto final **12** se obtuvo por purificación mediante cromatografía de fase inversa en 67 % de rendimiento (0,16 g, 0,37 mmol).

ESI-MS m/z para $C_{20}H_{28}ClN_7O_2$ encontrado 434,0/ 436,0 ($M+1$)⁺

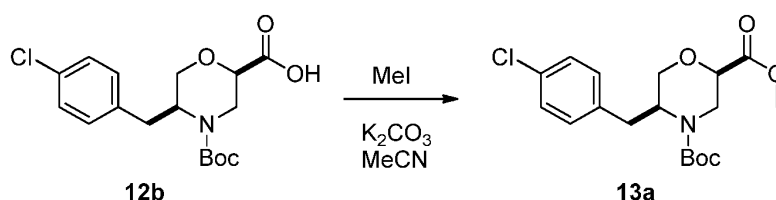
¹H RMN (DMSO-*d*₆, +75°C, 700 MHz) δ 7,62 (s a, 1H), 7,35 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,30-3,11 (m, 2H), 3,02-2,82 (m, 6H), 2,66 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 13

2-((2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)morfolin-2-il)propan-2-ol (**13**)

**Etapas 1**

Síntesis de (2R,5S)-2-metil 5-(4-clorobencil)morfolina-2,4-dicarboxilato de 4-*terc*-butilo (**13a**)

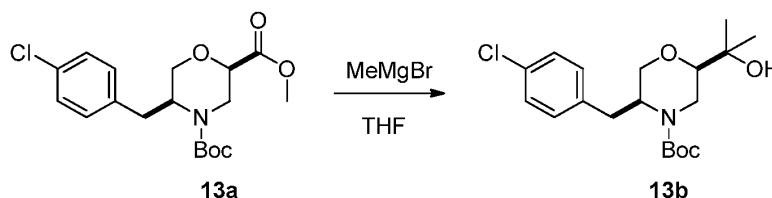


A una solución de aminoácido protegido con Boc **12b** (1 g, 2,81 mmol) en acetonitrilo, se añadió carbonato de potasio (0,77 g, 5,62 mmol) seguido de yoduro de metilo (MeI) (0,26 ml, 4,21 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se consideraba completa por TLC, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó al vacío para dar 0,4 g (40 % de rendimiento) del compuesto del título **13a** como un aceite amarillo lo suficientemente puro como para usarse en la siguiente etapa.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5$ encontrado 393,1/ 395,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

Etapas 2

Síntesis de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxipropán-2-il)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (**13b**)

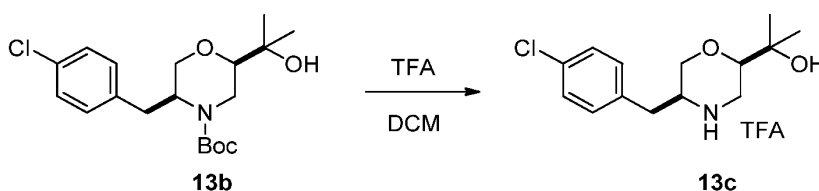


A una solución de éster **13a** (0,4 g, 1,08 mmol) en THF seco, se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (1,1 ml, 3,24 mmol, 3 M en Et_2O) gota a gota a TA. Después de 10 minutos la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 0,4 g (1,08 mmol, 100 % de rendimiento) de alcohol bruto **13b** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4$ encontrado 393,2/ 395,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 270,0/ 272,0 ($\text{M}+1-\text{Boc}$)⁺

Etapas 3

Síntesis de 2-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)morfolin-2-il)propan-2-ol 2,2,2-trifluoroacetato (**13c**)



Se trataron 0,4 g (1,08 mmol) del compuesto **13b** con 3 ml de 50 % de ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano durante 30 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual los volátiles se retiraron al vacío y el compuesto

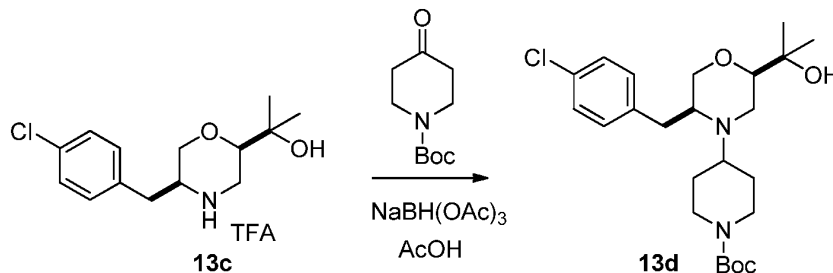
del título bruto **13c** (0,37 g; 90 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS m/z para $C_{14}H_{20}ClNO_2$ encontrado 270,1/ 272,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 +D₂O, 500 MHz) δ 7,34 (AA'BB', J = 6,2 Hz, 2H), 7,25 (AA'BB', J = 6,4 Hz, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 1H), 2,42-3,36 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,48 (m, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

Etapa 4

Síntesis de 4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)morfolino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**13d**)



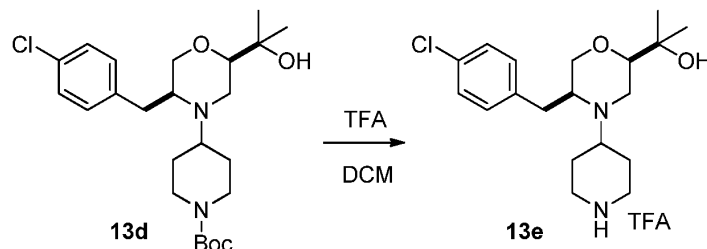
La aminación reductiva se logró de acuerdo con el Procedimiento General VI, comenzando por la amina **13c** (0,97 mmol) y N-Boc-piperid-4-ona. El compuesto del título **13d** se obtuvo después de la purificación cromatográfica en 79 % de rendimiento.

ESI-MS m/z para $C_{24}H_{37}ClN_2O_4$ encontrado 454,1/ 456,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO + D₂O, 500 MHz) δ 7,29 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (AA'BB', J = 8,1 Hz, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 3H), 2,72-2,65 (m, 2H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

Etapa 5

Síntesis de 2-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-4-(piperidin-4-il)morfolin-2-il)propan-2-ol 2,2,2-trifluoroacetato (**13e**)



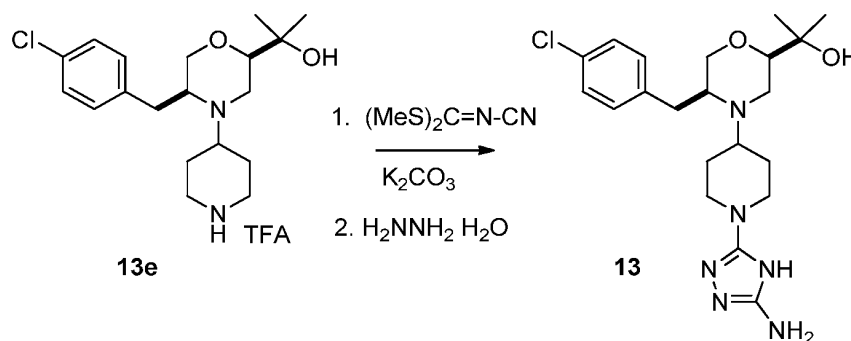
Se trataron 0,38 g (0,77 mmol) del compuesto **13d** con 3 ml de 50 % de ácido trifluoroacético en diclorometano durante 30 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual los volátiles se retiraron al vacío y el compuesto del título bruto **13e** (125 mg; 58 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{29}ClN_2O_2$ encontrado 353,4/ 355,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 +D₂O, 600 MHz) δ 7,39 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (AA'BB', J = 8,1 Hz, 2H), 3,75-3,52 (m, 2H), 3,49-3,33 (m, 4H), 3,20-2,82 (m, 6H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Etapa 6

Síntesis de 2-((2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)morfolin-2-il)propan-2-ol (**13**)



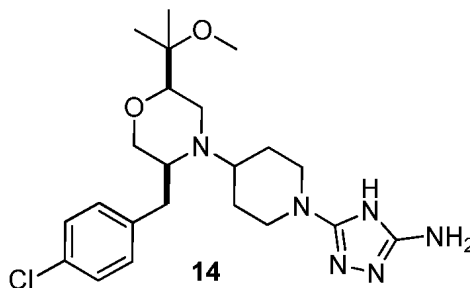
La formación del anillo de 1,2,4-triazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **13e**. El compuesto final **13** se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía de fase inversa en rendimiento (120 mg, 0,22 mmol).

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{31}ClN_6O_2$ encontrado 435,1/ 437,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 +D₂O, 600 MHz) δ 7,39 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,67-3,53 (m, 3H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,21-2,97 (m, 3H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

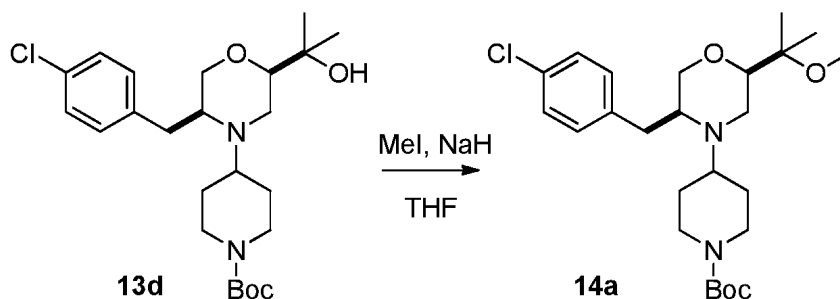
Ejemplo 14

5-(4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxipropan-2-il)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**14**)



Etapas 1

Síntesis de 4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxipropan-2-il)morfolino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**14a**)

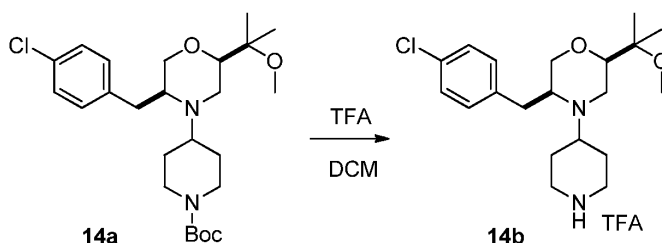


El compuesto **14a** (0,18 g, 0,4 mmol) se obtuvo de acuerdo con el Procedimiento General XXI en 86 % de rendimiento (0,16 g, 0,34 mmol).

ESI-MS m/z para $C_{25}H_{39}ClN_2O_4$ encontrado 467,2/ 469,2 ($M+1$)⁺

Etapas 2

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxipropan-2-il)-4-(piperidin-4-il)morfolina (**14b**)



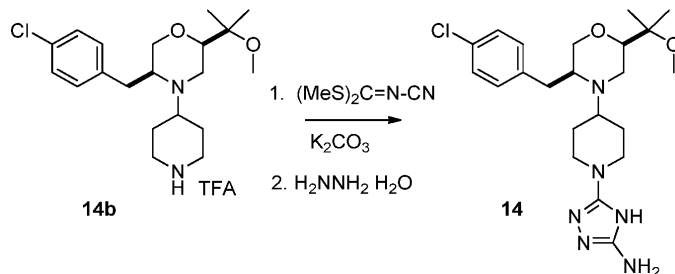
Se trataron 0,16 g (0,34 mmol) del compuesto **14a** con 1,5 ml de 50 % de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, tiempo después del cual los volátiles se retiraron al vacío y el compuesto del título bruto **14b** se usó directamente en la siguiente etapa.

ESI-MS m/z para $C_{20}H_{31}ClN_2O_2$ encontrado 367,2/ 369,2 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 +D₂O, 600 MHz) δ 7,37 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 3,76-3,51 (m, 4H), 3,48-1,39 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,09-2,81 (m, 5H), 2,42-2,30 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

Etapa 3

Síntesis de 5-(4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(2-metoxipropan-2-il)morfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**14**)



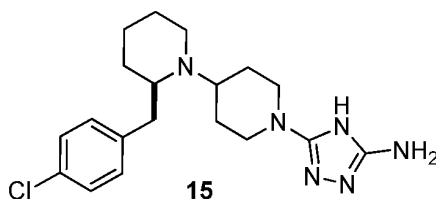
La formación del anillo de 1,2,4-triazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **14b**. El compuesto final **14** se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía de fase inversa en 29 % de rendimiento (45 mg, 0,1 mmol).

ESI-MS m/z para $C_{22}H_{33}ClN_6O_2$ encontrado 449,1/ 451,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 +D₂O, 600 MHz) δ 7,40 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,66-3,51 (m, 5H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,13-3,08 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,17 (s, 6H).

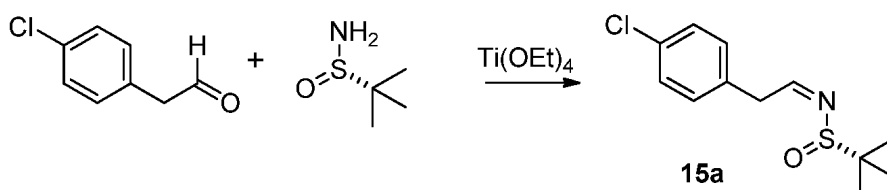
Ejemplo 15

(R)-5-(2-(4-clorobencil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**15**)



Etapa 1

Síntesis de (S,Z)-N-(2-(4-clorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**15a**)

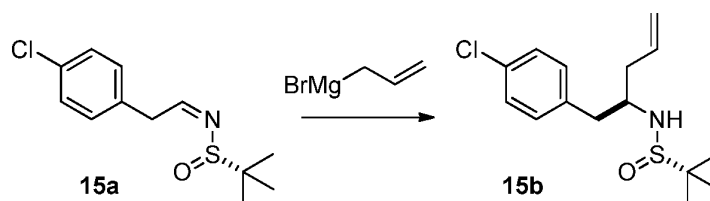


El compuesto **15a** se obtuvo a partir de *p*-clorofenilacetaldehído (6,5 g, 42,04 mmol), (S)-2-metil-2-propanosulfinamida (5,09 g, 42,04 mmol), de acuerdo con el Procedimiento General XVII en 67 % de rendimiento (7,35 g, 28,5 mmol).

ESI-MS m/z para $C_{12}H_{16}ClNOS$ encontrado 258,1/ 260,1 ($M+1$)⁺

Etapa 2

Síntesis de (S)-N-((R)-1-(4-clorofenil)pent-4-en-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**15b**)



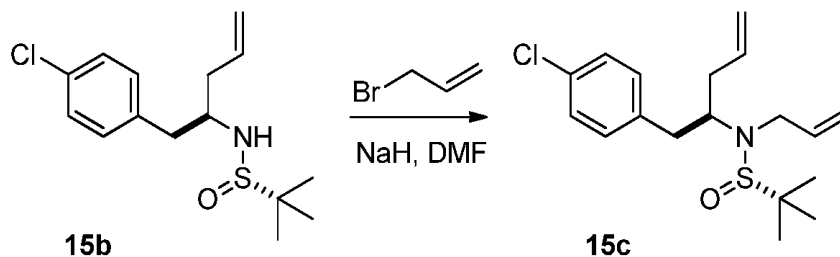
El compuesto **15b** se obtuvo a partir de **15a** (7,35 g, 28,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XVIII en 58 % de rendimiento (5,0 g, 16,7 mmol), después de la cromatografía en columna con AcOEt/hexano 1:4. ESI-MS m/z

para $C_{15}H_{22}ClNOS$ encontrado 300,1/ 302,1 ($M+1$)⁺

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,21 (AA'BB', $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,08 (AA'BB', $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,81-5,71 (m, 1H), 5,18-5,10 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,78 (dd, $J = 7,1, 13,7$ Hz, 1H), 2,69 (dd, $J = 6,4, 13,7$ Hz, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,08 (s, 9H).

Etapa 3

Síntesis de (S)-N-alil-N-((R)-1-(4-clorofenil)pent-4-en-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**15c**)

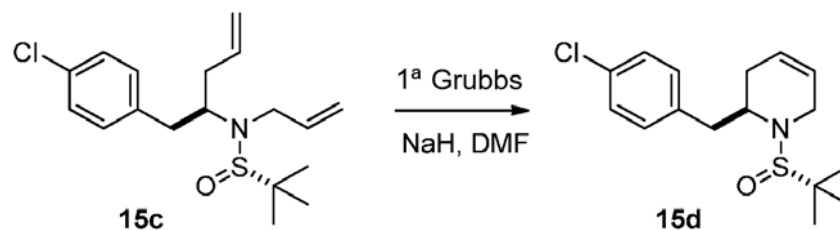


El compuesto **15c** se obtuvo a partir de **15b** (1 g, 3,33 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XIX en 71 % de rendimiento (0,78 g, 2,29 mmol), después de la cromatografía en columna con AcOEt/hexano 1:3.

ESI MS m/z para $C_{18}H_{26}ClNOS$ encontrado 340,2/ 342,2 ($M+1$)⁺

Etapa 4

Síntesis de (R)-1-((S)-*tert*-butilsulfinil)-2-(4-clorobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (**15d**)

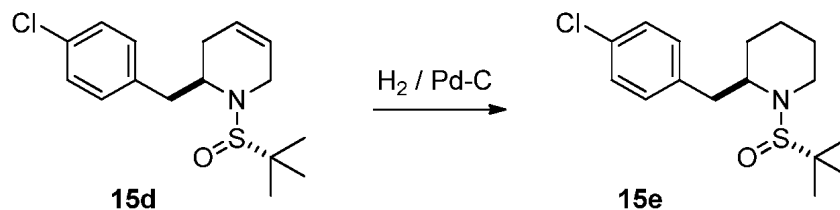


El compuesto **15d** se obtuvo a partir de **15c** (0,78 g, 2,29 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XX en 94 % de rendimiento (0,67 g, 2,15 mmol), después de la cromatografía en columna con AcOEt/hexano 1:10.

ESI-MS m/z para $C_{16}H_{22}ClNOS$ encontrado 312,2/ 314,2 ($M+1$)⁺

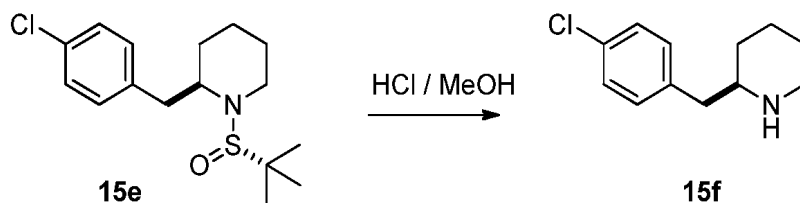
Etapa 5

Síntesis de (R)-1-((S)-*tert*-butilsulfinil)-2-(4-clorobencil)piperidina (**15e**)



A una solución del sustrato **15d** (0,62 g, 1,98 mmol) en metanol (5 ml), se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante la noche. Después de este tiempo, el catalizador se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt/hexano (1:4), proporcionando 0,48 g (1,53 mmol, 77 % de rendimiento) del producto **15e**. ESI-MS m/z para $C_{16}H_{24}ClNOS$ encontrado 314,2/ 316,2 ($M+1$)⁺

Etapa 6

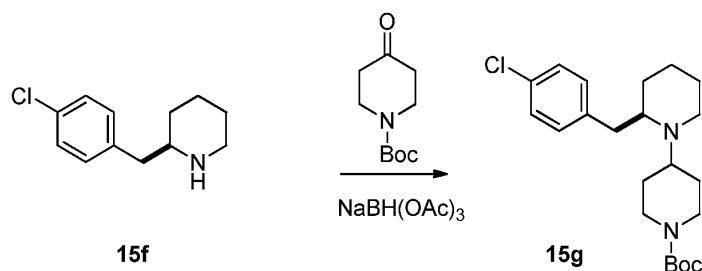
Síntesis de (R)-2-(4-clorobencil)piperidina (**15f**)

El compuesto **15e** (0,48 g, 1,5 mmol) se trató con HCl/ MeOH a TA durante 1 hora y después la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se absorbió entre DCM/1 N NaOH y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM, después los orgánicos se combinaron, se secaron y concentraron para dar 0,23 g del compuesto **15f** (1,1 mmol; 72 % de rendimiento) como una amina libre.

ESI-MS m/z para $C_{12}H_{16}ClN$ encontrado 210,2/ 212,2 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 3,00 (dp, $J = 11,8$, 2,0 Hz, 1H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,61 – 1,53 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H), 1,22 – 1,13 (m, 1H).

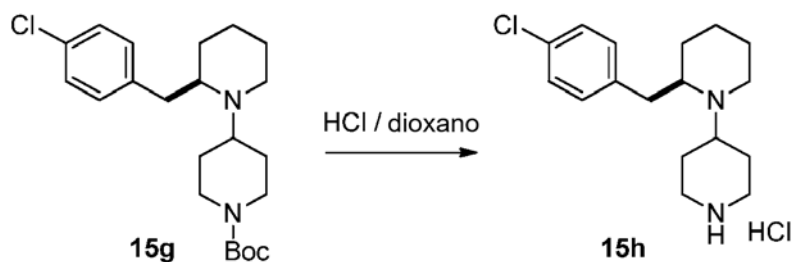
Etapa 7

Síntesis de (R)-2-(4-clorobencil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (**15g**)

La aminación reductiva del compuesto **15f** y N-Boc-piperid-4-ona se logró de acuerdo con el Procedimiento General VI. El compuesto del título se obtuvo en 40 % de rendimiento (0,17 g, 0,43 mmol).

ESI-MS m/z para $C_{22}H_{33}ClN_2O_2$ encontrado 393,1/ 395,1 ($M+1$)⁺

Etapa 8

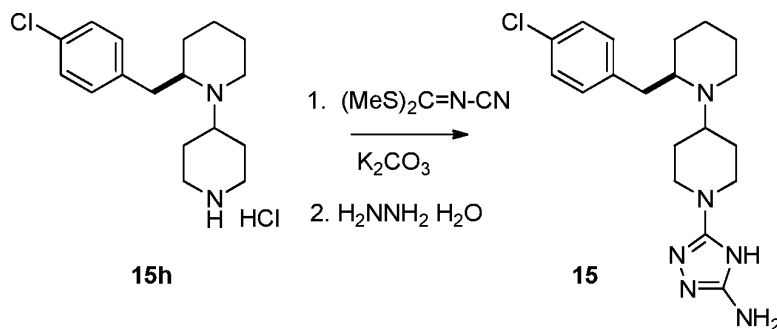
Síntesis de clorhidrato de (R)-2-(4-clorobencil)-1,4'-bipiperidina (**15h**)

La retirada del grupo protector de Boc del compuesto **15g** se logró de acuerdo con el Procedimiento General VII. El compuesto del título (**15h**) se obtuvo en 91 % de rendimiento como una sal HCl (0,13 g, 0,39 mmol).

ESI-MS m/z para $C_{17}H_{25}ClN_2$ encontrado 293,1/ 295,1 ($M+1$)⁺

Etapa 9

Síntesis de (R)-5-(2-(4-clorobencil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**15**)



5

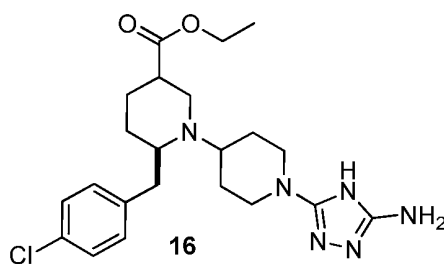
La formación del anillo de 1,2,4-triazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **15h**. El compuesto del título (**15**) se obtuvo en 28 % de rendimiento (0,10 mmol; 40 mg).

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{27}ClN_6$ encontrado 391,0/ 393,0 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 7,47-7,37 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 3,91-3,72 (m, 3H), 3,65-2,34 (m, 5H), 3,02-2,81 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,92-1,22 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 3H), 1,55-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 16

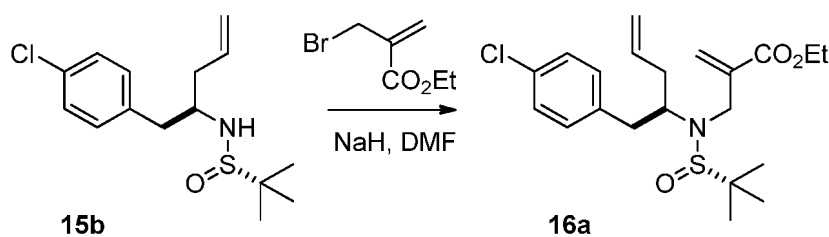
(6R)-1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-clorobencil)-[1,4'-bipiperidina]-3-carboxilato de etilo (**16**)



Etapa 1

20

Síntesis de 2-(((S)-N-((R)-1-(4-clorofenil)pent-4-en-2-il)-2-metilpropan-2-ilsulfonamido)metil)acrilato de etilo (**16a**)



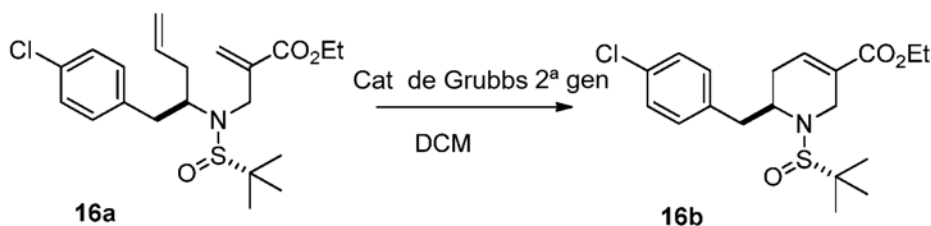
El compuesto **16a** se obtuvo a partir de **15b** (2,0 g, 6,9 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XIX en 84 % de rendimiento (2,4 g, 5,82 mmol), después de la cromatografía en columna con un gradiente de AcOEt/hexano de 1:20 a 1:8.

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{30}ClNO_3S$ encontrado 434,1/ 436,1 ($M+Na$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 7,21 (AA'BB', J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (AA'BB', J = 7,9 Hz, 2H), 6,32 (s a, 1H), 5,81 (s a, 1H), 5,70-5,58 (m, 1H), 5,01-4,92 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 3H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (s, 9H).

Etapa 2

Síntesis de (R)-1-((S)-*tert*-butilsulfinil)-6-(4-clorobencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato de etilo (**16b**)



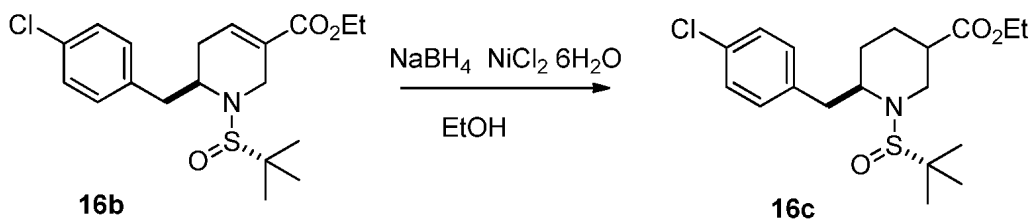
El compuesto **16b** se obtuvo a partir de **16a** (2,4 g, 5,82 mmol) y catalizador de Grubbs de segunda generación de acuerdo con el Procedimiento General XX en 81 % de rendimiento (1,8 g, 4,69 mmol), después de la cromatografía en columna con AcOEt/hexano 1:10.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3\text{S}$ encontrado 384,1/ 386,1 ($\text{M}+1$)⁺

¹H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,24 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,03-6,98 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 3H), 3,70-3,58 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 7,9, 13,5 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 7,7, 13,7 Hz, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

Etapa 3

Síntesis de (6R)-1-((S)-*tert*-butilsulfinil)-6-(4-clorobencil)piperidina-3-carboxilato de etilo (**16c**)

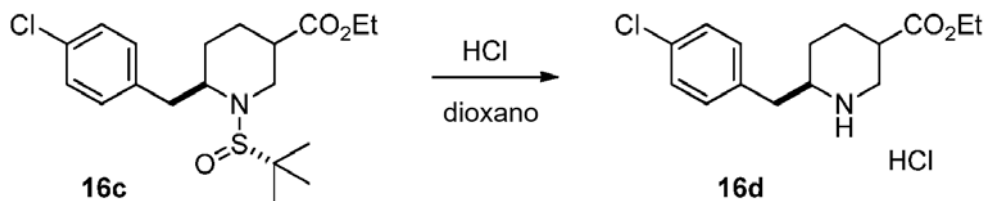


A una solución del compuesto **16b** (1,0 g, 2,6 mmol) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (61 mg, 0,26 mmol) en 100 ml de etanol absoluto, se añadió borohidruro de sodio (NaBH_4) (100 mg, 2,6 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró hasta 1/3 de su volumen inicial, se añadió DCM (40 ml) y la suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con 1 M HCl, agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 1,0 g (2,57 mmol; 99 % de rendimiento) del compuesto del título **16c**.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3\text{S}$ encontrado 408,9/ 410,9 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

Etapa 4

Síntesis de clorhidrato de (6R)-6-(4-clorobencil)piperidina-3-carboxilato de etilo (**16d**)



El compuesto **16c** (1,0 g, 2,6 mmol) se trató con una solución de HCl (gas)/1,4-dioxano 1 N a TA durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, proporcionando 0,82 g (2,58 mmol; 99 % de rendimiento) de piperidina **16d** en una forma de sal de clorhidrato.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ encontrado 282,2/ 284,2 ($\text{M}+1$)⁺

Etapas 5-7

Síntesis de (6R)-1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-clorobencil)-[1,4'-bipiperidina]-3-carboxilato de etilo (**16**)

La piperidina **16d** se llevó a los etapas sintéticos restantes como se describe en el Procedimiento General VI (aminación reductora con N-Boc-piperid-4-ona), el Procedimiento General VII (desprotección de Boc) y el Procedimiento General VIII (formación de anillo de triazol).

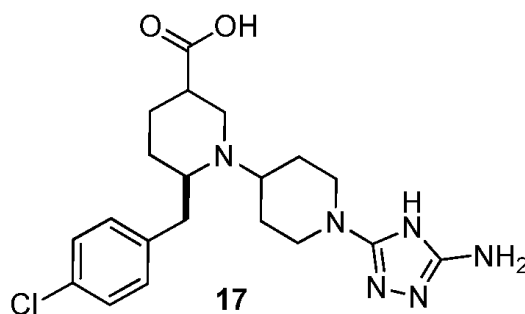
Se sintetizaron 180 mg (0,40 mmol; 16 % de rendimiento) del compuesto del título **16**.

ESI-MS $C_{22}H_{31}ClN_6O_2$ encontrado 447,1/ 449,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,36 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,82-3,12 (m, 4H), 3,20-3,06 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 3H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,93-1,50 (m, 5H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 17

Ácido (6R)-1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-clorobencil)-[1,4'-bipiperidina]-3-carboxílico (**17**)



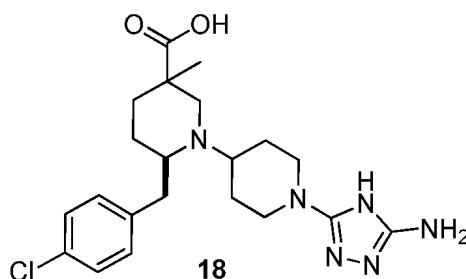
El compuesto **16** (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en 6 M HCl (2 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora, tiempo después del cual los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvieron 25 mg (0,059 mmol; 54 % de rendimiento) del compuesto diana **17**.

ESI-MS $C_{20}H_{27}ClN_6O_2$ encontrado 419,1/ 421,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 75 °C, 500 MHz) δ 7,36 (AA'BB', J = 8,3Hz, 2H), 7,31 (AA'BB', J = 8,3Hz, 2H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,52-3,19 (m, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 3H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,92-1,60 (m, 5H), 1,56-1,46 (m, 1H).

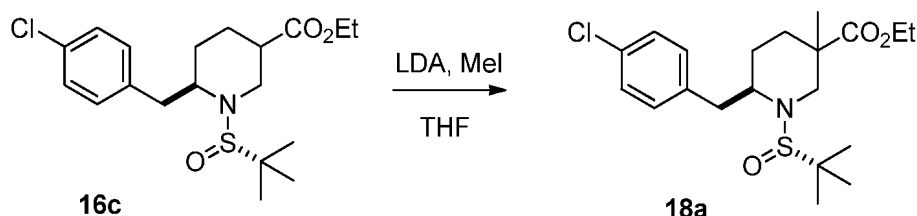
Ejemplo 18

Ácido (6R)-1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-clorobencil)-3-metil-[1,4'-bipiperidina]-3-carboxílico (**18**)



Etapas 1

Síntesis de (6R)-1-((S)-*tert*-butilsulfinil)-6-(4-clorobencil)-3-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo (**18a**)



A una solución recién preparada de LDA (2,32 mmol en 5 ml de THF) se añadió una solución del compuesto **16c** (0,62 g, 1,6 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a -78 °C. Después de 1 hora a -78 °C, se añadió yoduro de metilo (0,34 g, 2,4 mmol) gota a gota y la reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía en columna en EtOAc/ hexanos 1:6 proporcionó 0,14 g (0,35 mmol; 22 % de rendimiento) del compuesto del título **18a**.

ESI-MS m/z para $C_{20}H_{30}ClNO_3S$ encontrado 422,1/ 424,1 ($M+Na$)⁺

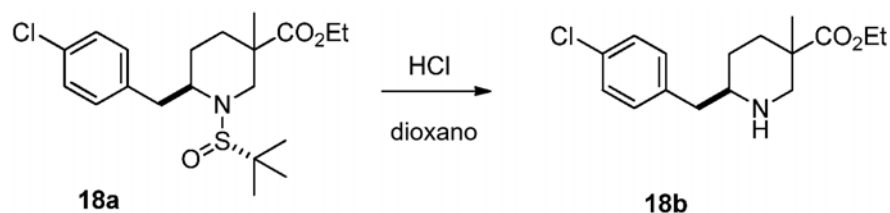
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,24 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,16 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,04-3,95

(m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,56-3,37 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,77-1,55 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,21 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Etapas 2

5

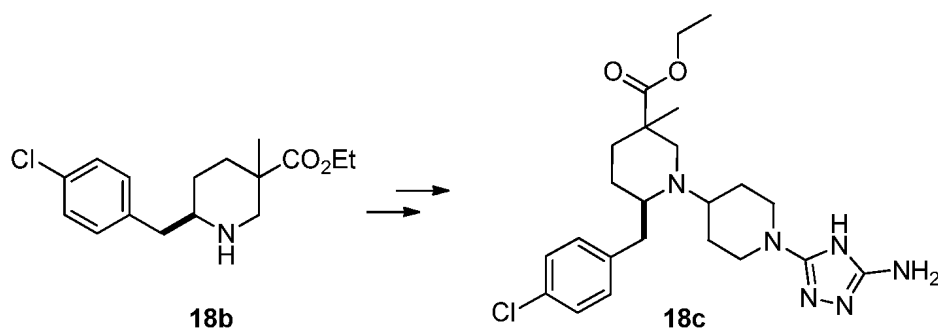
Síntesis de (6R)-6-(4-clorobencil)-3-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo (**18b**)



10 El compuesto **18a** (0,14 g, 0,35 mmol) se trató con una solución de HCl (gas)/1,4-dioxano 1 N a TA durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, proporcionando 0,11 g (0,34 mmol; 97 % de rendimiento) de piperidina **18b** en una forma de sal de clorhidrato.
ESI-MS m/z para $C_{16}H_{22}ClNO_2$ encontrado 296,1/ 298,1 ($M+1$)⁺

Etapas 3-5

Síntesis de (6R)-1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-clorobencil)-3-metil-[1,4'-bipiperidina]-3-carboxilato de etilo (**18c**)



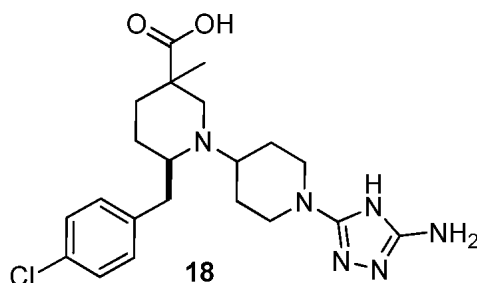
20

La piperidina **18b** se llevó a los siguientes tres etapas sintéticas como se describe en el Procedimiento General VI (aminación reductora con N-Boc-piperid-4-ona), el Procedimiento General VII (desprotección de Boc) y el Procedimiento General VIII (formación de anillo de triazol). Se sintetizaron 30 mg (0,065 mmol; 19 % de rendimiento en 3 etapas) del compuesto **18c**.
ESI-MS m/z para $C_{23}H_{33}ClN_6O_2$ encontrado 461,0/ 463,0 ($M+1$)⁺

25

Etapas 6

30 Síntesis de ácido (6R)-1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-clorobencil)-3-metil-[1,4'-bipiperidina]-3-carboxílico (**18**).



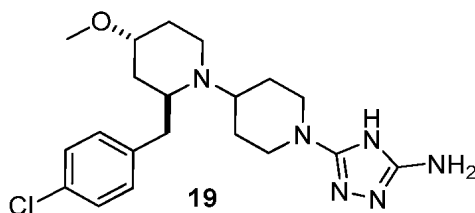
Una solución del compuesto **18c** (30 mg, 0,065 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con NaOH 1 M (2 ml) y se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 2 M a pH neutro y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa. Se obtuvieron 2 mg (0,005 mmol; 7 % de rendimiento) del compuesto del título **18**.

35

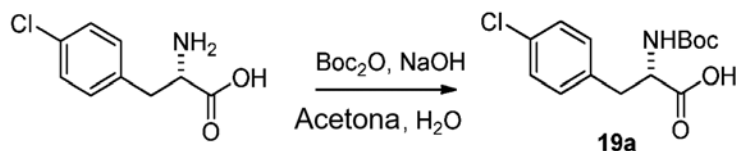
ESI-MS m/z para $C_{21}H_{29}ClN_6O_2$ encontrado 433,1/ 435,1 ($M+1$)⁺
¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ 7,40 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,71-2,90 (m, 5H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,94-1,58 (m, 6H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,26 (s,

40

3H).

Ejemplo 195 5-((2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-metoxi-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**19**)**Etapas 1**

10

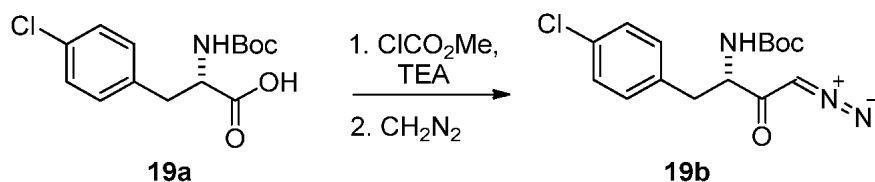
Síntesis de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propanoico (**19a**)

15 A una solución de *p*-cloro-L-fenilalanina (18,0 g, 75 mmol) en acetona-agua (150 ml : 150 ml) se añadió hidróxido de sodio (6 g, 150 mmol) a 0 °C seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (16,4 g, 75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la acetona. La capa acuosa se acidificó hasta pH 2 con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se cristalizó a partir de hexanos para obtener 18,0 g de producto **19a** como un sólido blanco (80 % de rendimiento).

20

ESI-MS *m/z* para C₁₄H₁₈ClNO₄ encontrado 299,8 / 301,8 (M+1)⁺

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 7,29(d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 4,3, 13,7Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 10,5, 13,6 Hz, 1H).

Etapas 2Síntesis de (S)-1-(4-clorofenil)-4-diazo-3-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**19b**)

30

A una solución de ácido **19a** (17,2 g, 57 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió trietilamina (17 ml, 120 mmol) y cloroformato de metilo (4,87 ml, 63 mmol) a -10 °C. Después de 15 min, se añadió una solución de diazometano (342 mmol) en éter dietílico (400 ml) a -30°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de diazometano se destruyó con ácido acético (15 ml). La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con 5 % de NaHCO₃, NH₄Cl saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a presión reducida para dar el producto **19b** como un sólido naranja (18,0 g, 96 % de rendimiento).

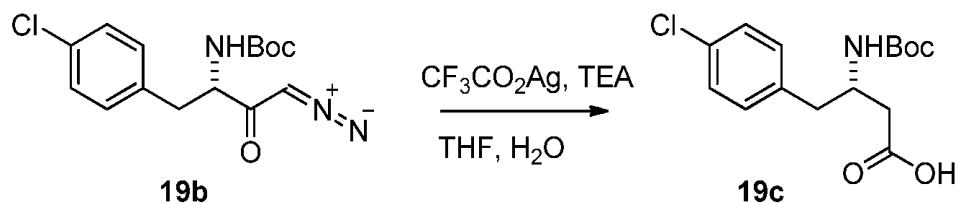
35

ESI-MS *m/z* para C₁₅H₁₈ClN₃O₃ encontrado 324,1 / 326,1 (M+1)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 700 MHz) δ 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,26 (s a, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,03 (dd, J = 7,0, 14,0 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 6,1, 13,5 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

40

Etapa 3

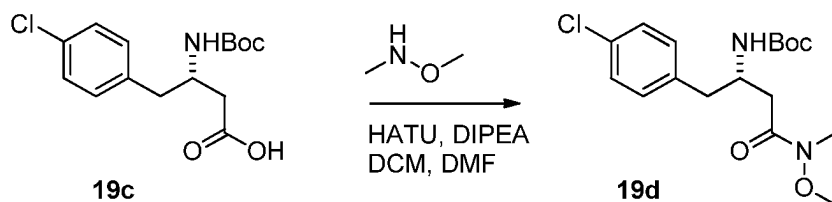
Síntesis de ácido (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(4-clorofenil)butanoico (**19c**)

A una solución del compuesto **19b** (18 g, 65 mmol) en tetrahidrofurano : agua (135 : 15 ml) se añadió una solución de trifluoroacetato de plata (1,57 g, 7,1 mmol) en trietilamina (25 ml, 182 mmol) a -5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de este tiempo, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con una solución acuosa de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Se añadió 1 M HCl a la capa acuosa a 0 °C hasta pH 2-3 y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener 7 g de **19c** como un sólido blanco en 40 % de rendimiento.

ESI-MS m/z para C₁₅H₂₀ClNO₄ encontrado 312,3/ 314,3 (M-1)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12,14 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 5,27, 13,4 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 8,5, 13,4 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H).

Etapa 4

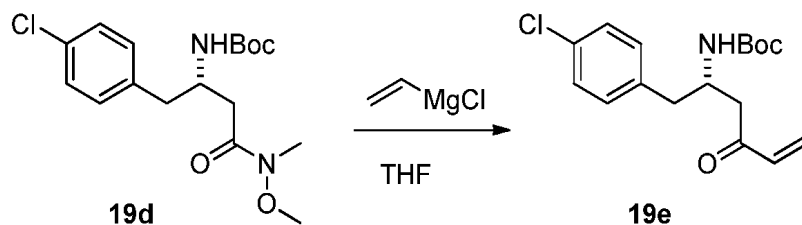
Síntesis de (S)-1-(4-clorofenil)-4-(metoxi(metil)amino)-4-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**19d**)

El compuesto **19d** se obtuvo a partir de **19c** (7 g, 22,3 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXII (para mejorar la solubilidad de **19c**, se usó una mezcla de DCM/DMF 10:1 como un disolvente de reacción) en 93 % de rendimiento (7,4 g), después de cromatografía ultrarrápida usando hexano-acetato de etilo (elución de gradiente de 20:1 a 1:1).

ESI-MS m/z para C₁₇H₂₅ClN₂O₄ encontrado 380,1/ 382,1 (M+Na)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 7,9, 13,6 Hz, 1H), 2,58 (qd, J = 3,8, 16,4 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 5

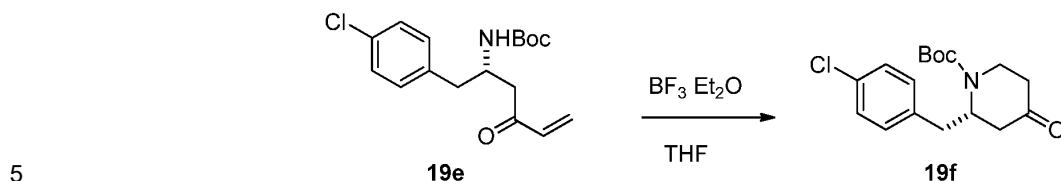
Síntesis de (S)-1-(4-clorofenil)-4-oxohex-5-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**19e**)

A una solución de **19d** (6,9 g, 19,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se añadió cloruro de vinilmagnesio en THF (48 ml, 77,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se llevó a tetrahidrofurano y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con 1 M HCl, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto **19e** se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano-acetato de etilo (elución de gradiente de 10:1 a 5:1). Se obtuvieron 2,0 g como un sólido blanco (32 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₁₇H₂₂ClNO₃ encontrado 323,8 / 325,8 (M+1)⁺

Etapa 6

Síntesis de (S)-2-(4-clorobencil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**19f**)



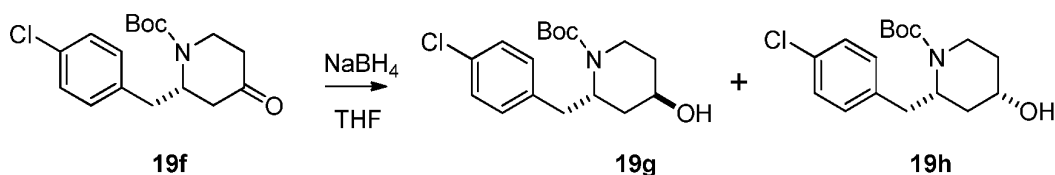
A una solución de **19e** (1,1 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió un complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (4,27 ml, 34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 4 M NaOH. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto **19f** se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-acetato de etilo (elución de gradiente de 6:1 a 2:1) para proporcionar 480 mg como un aceite incoloro (43 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₁₇H₂₂ClNO₃ encontrado 346,1 / 348,1 (M+Na)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,30 (qd, J = 3,7, 11,5 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 7,3, 13,6 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 7,9, 13,7 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 6,8, 14,5 Hz, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 7

Síntesis de (2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**19g**) y (2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**19h**).



A una solución de **19f** (470 mg, 1,45 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro de sodio (66 mg, 1,75 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió 1 N NaOH. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica combinada en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Los productos se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-acetato de etilo (de 6:1 a 1:1). Se obtuvieron 187 mg (**19g** diastereómero simple con configuración desconocida en el grupo hidroxilo) y 200 mg (**19h** diastereómero simple con configuración desconocida en el grupo hidroxilo) de productos **19g** y **19h** como aceite incoloro en 40 % y 42 % de rendimiento respectivamente.

19g

ESI-MS m/z para C₁₇H₂₄ClNO₃ encontrado 349,0/ 351,0 (M+Na)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,20 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 3,8, 13,4 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 7,1, 13,1 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 8,1, 13,2 Hz, 1H), 1,71-1,68 (m, 4H), 1,34 (s, 9H).

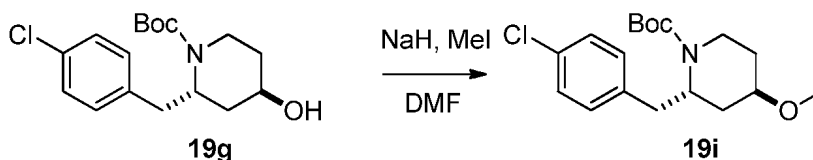
19h

ESI-MS m/z para C₁₇H₂₄ClNO₃ encontrado 349,0/ 351,0 (M+Na)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 2,94 (td, J = 2,6, 13,6 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 8,3, 13,4 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 7,5, 13,0 Hz, 1H), 2,00 (d, 11,9 Hz, 1H), 1,87 (d, 12,4 Hz, 1H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 8

Síntesis de (2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**19i**)



El compuesto **19i** se obtuvo a partir de **19g** (190 mg, 0,58 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXI (para mejorar la solubilidad, se usó DMF como un disolvente de reacción) en 97 % de rendimiento (190 mg, 0,56 mmol, sólido blanco), después de cromatografía ultrarrápida usando hexano/EtOAc (elución de gradiente de 10:1 a 5:1).

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{26}ClNO_3$ encontrado 362,1/364,1 ($M+Na$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,20 (td, J = 2,6, 13,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 8,0, 13,3 Hz, 1H), 2,94 (dd, 7,6, 13,2 Hz, 1H), 1,93-1,91 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

Etapa 9

Síntesis de clorhidrato de (2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipiperidina (**19j**)

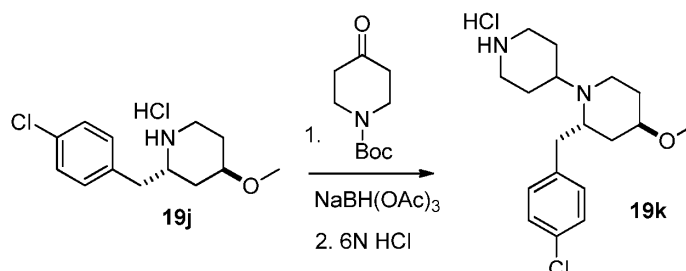


El compuesto **19j** se obtuvo a partir de **19i** (190 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII en 93 % de rendimiento (150 mg, 0,54 mmol) como un sólido blanco.

ESI-MS m/z para $C_{13}H_{18}ClNO$ encontrado 240,1/ 242,2 ($M+1$)⁺

Etapa 10

Síntesis de clorhidrato de (2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-metoxi-1,4'-bipiperidina (**19k**)

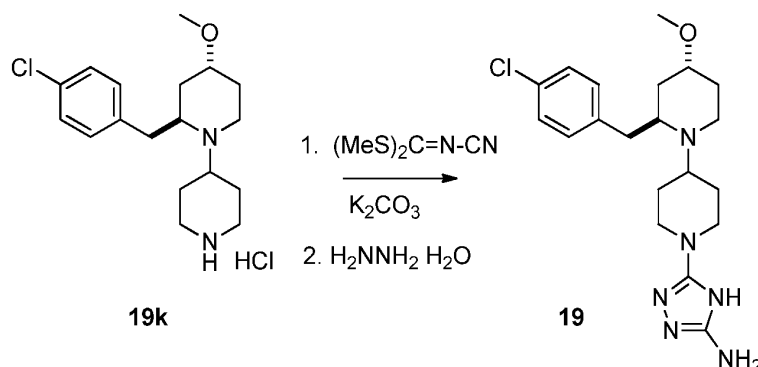


El compuesto **19k** se obtuvo a partir de **19j** (150 mg, 0,54 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI seguido de cromatografía ultrarrápida usando hexanos/AcOEt (elución de gradiente de 10:1 a 1:4). En la siguiente etapa, el grupo protector de Boc se retiró disolviendo el material obtenido después de la cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo y transfiriéndolo a 6 M de HCl acuoso. La capa acuosa fuertemente ácida se basificó con 4 M NaOH para llevar el pH hasta 10 y después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 90 mg del producto **19k** como un aceite incoloro (0,28 mmol; 51 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{27}ClN_2O$ encontrado 323,3/325,2 ($M+1$)⁺

Etapa 11

Síntesis de 5-((2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-metoxi-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**19**)



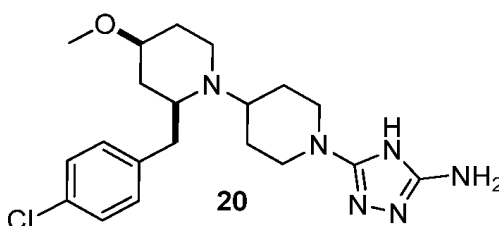
El compuesto **19** se obtuvo a partir de **19k** (90 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII en 35 % de rendimiento (50 mg, 0,1 mmol, sólido blanco), después de la purificación por cromatografía de fase inversa preparativa.

5 Diastereómero simple con configuración desconocida en el grupo metoxi.

¹H RMN (DMSO-d₆+D₂O, 700 MHz) δ 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,84-3,78(m, 3H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 4,6, 13,6 Hz, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,93 (td, J = 1,8, 13,4 Hz, 1H), 2,87 (td, J = 1,3, 13,0 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 9,7, 13,1 Hz, 1H), 2,19 (d, 12,1 Hz, 1H), 1,93-1,85 (m, 4H), 1,65 (qd, J = 4,6, 12,7Hz, 1H), 1,48 (qd, J = 3,8, 13,5Hz, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H).

10 Ejemplo 20

5-((2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxi-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**20**)



Etapa 1

Síntesis de (2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**20a**)



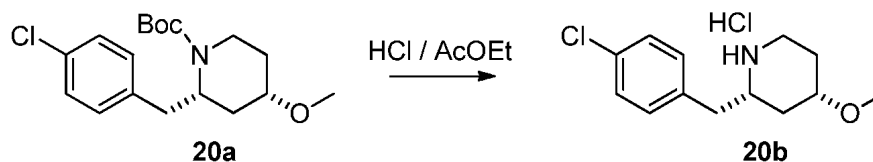
El compuesto **20a** se obtuvo a partir de **19h** (190 mg, 0,58 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXI (para mejorar la solubilidad, se usó DMF como un disolvente de reacción) en 78 % de rendimiento (0,46 mmol; 150 mg, sólido blanco), después de cromatografía ultrarrápida usando hexanos/EtOAc (elución de gradiente de 10:1 a 5.1).

ESI-MS m/z para C₁₈H₂₆ClNO₃ encontrado 362,1/364,1 (M+Na)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,51 (s a, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,48 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (td, J = 2,6, 13,7 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 8,1, 13,4 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 7,5, 13,2 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 2

Síntesis de clorhidrato de (2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipiperidina (**20b**)

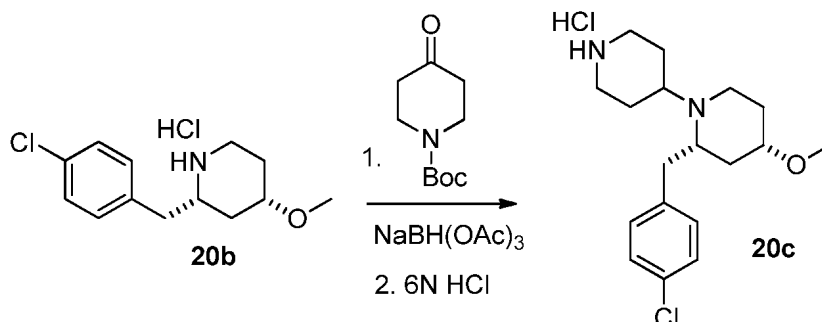


El compuesto **20b** se obtuvo a partir de **20a** (165 mg, 0,48 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII en 90 % de rendimiento (0,43 mmol; 165 mg).

ESI-MS m/z para C₁₃H₁₈ClNO encontrado 240,2/ 242,2 (M+1)⁺.

Etapa 3

Síntesis de clorhidrato de (2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxi-1,4'-bipiperidina (**20c**)

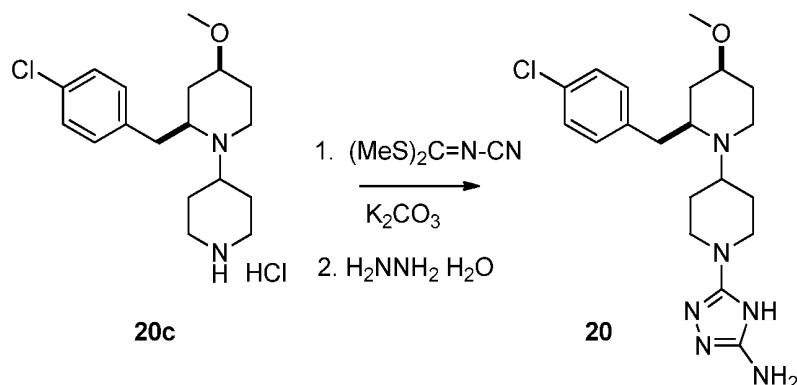


El compuesto **20c** se obtuvo a partir de **20b** (120 mg, 0,43 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI seguido de cromatografía ultrarrápida usando hexanos/AcOEt (elución de gradiente de 10:1 a 1:4). En la siguiente etapa, el grupo protector de Boc se retiró resolviendo el material obtenido después de la cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo y transfiriéndolo a 6 M de HCl acuoso. La capa acuosa fuertemente ácida se basificó con 4 M NaOH para llevar el pH hasta 10 y después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 65 mg del producto **20c** como un aceite incoloro (0,20 mmol; 46 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{27}ClN_2O$ encontrado 323,2/ 325,2 ($M+1$)⁺

Etapa 4

Síntesis de 5-((2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxi-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**20**)



El compuesto **20** se obtuvo a partir de **20c** (65 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII en 56 % de rendimiento (58 mg, 0,14 mmol, sólido blanco), después de la purificación por cromatografía de fase inversa preparativa.

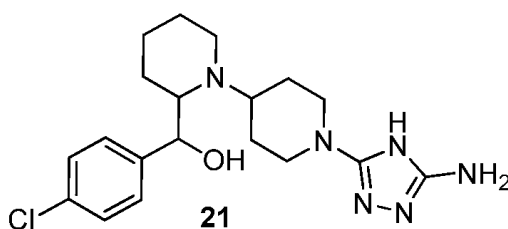
Diastereómero simple con configuración desconocida del grupo metoxi.

ESI-MS m/z para $C_{20}H_{29}ClN_6O$ encontrado 405,1/ 407,1 ($M+1$)⁺

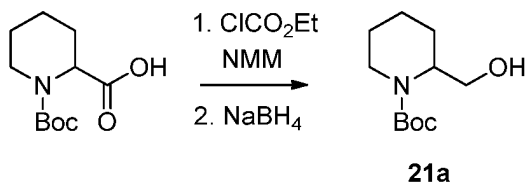
¹H RMN (DMSO- d_6 +D₂O, 500 MHz) δ 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.62-3.57(m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.39 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 4H), 2.60 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 3H).

Ejemplo 21

(1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-2-il)(4-clorofenil)metanol (**21**)



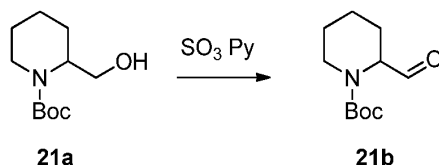
Etapa 1

Síntesis de 2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**21a**)

El compuesto **21a** se obtuvo a partir de ácido 1-Boc-pipecolínico (25 g, 109 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XI en 73 % de rendimiento (17 g, 79,1 mmol, sólido blanco).

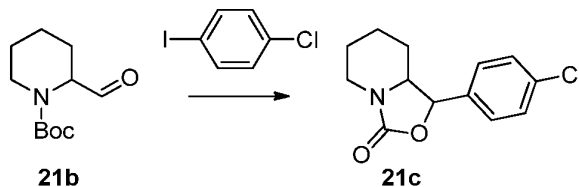
ESI-MS m/z para $C_{11}H_{21}NO_3$ encontrado 216,1 ($M+1$)⁺

Etapa 2

Síntesis de 2-formilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**21b**)

Se disolvió alcohol **21a** (2,3 g, 10,68 mmol) en DMSO (10 ml), se añadió trietilamina (4,44 ml, 32,05 mmol) seguido de complejo de trióxido de azufre y piridina (3,4 g, 21,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas y después se separó entre acetato de etilo y 2 M HCl. La capa orgánica se lavó con 2 M HCl, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (en gel de sílice) para dar 1,17 g (5,49 mmol; 51 % de rendimiento) de aldehído **21b** que se llevó inmediatamente a la siguiente reacción.

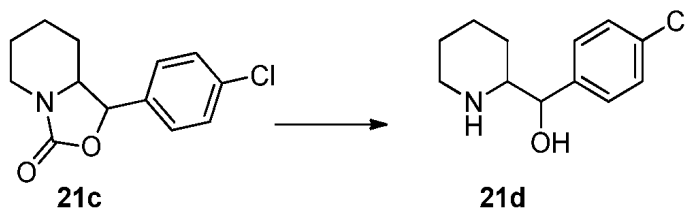
Etapa 3

Síntesis de 1-(4-clorofenil)tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]piridin-3(5H)-ona (**21c**)

A una solución de 1-cloro-4-yodobenceno (1,57 g, 6,58 mmol) en THF seco (10 ml) bajo argón a $-78^\circ C$, se añadió una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio ($iPrMgCl \cdot LiCl$) (1,3M en THF) (5,1 ml, 6,58 mmol) gota a gota y después se agitó durante 1 hora a $-78^\circ C$. Se añadió aldehído **21b** (1,17 g, 5,49 mmol) en 5 ml de THF seco gota a gota a $-78^\circ C$. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. y se dejó durante la noche. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó en $MgSO_4$, se filtró y evaporó hasta sequedad para dar 1,55 g (6,18 mmol; 94 % de rendimiento) de producto bicíclico **21c**.

ESI-MS m/z para $C_{13}H_{14}ClNO_2$ encontrado 252,2 / 254,2 ($M+1$)⁺

Etapa 4

Síntesis de (4-clorofenil)(piperidin-2-il)metanol (**21d**)

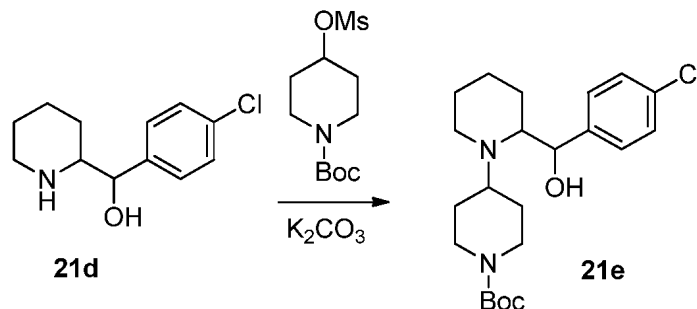
Se suspendieron 1,55 g (6,18 mmol) de compuesto **21c** en 6 M HCl, se sometió a reflujo durante la noche y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se absorbió entre 1 M K_2CO_3 y AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera,

se secó en MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad para dar 0,80 g de producto de aminoalcohol **21d** (3,56 mmol; 58 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}$; 225,1 encontrado 226,2 ($M+1$)⁺

5 Etapa 5

Síntesis de 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (**21e**)

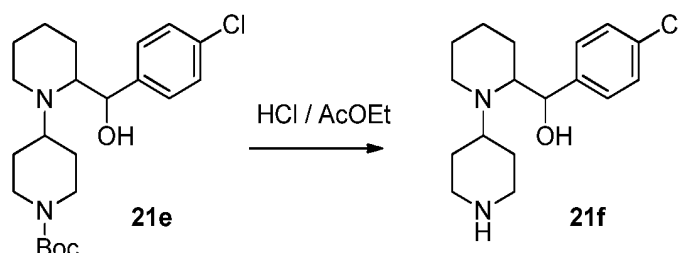


Una mezcla de aminoalcohol **21d** (0,4 g, 1,77 mmol), *tert*-butil 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato (2,47 g, 8,86 mmol) y K_2CO_3 (1,22 g, 8,86 mmol) en MeCN se sometió a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se separó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, 1 M HCl, salmuera, se secó en MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó en cromatografía ultrarrápida de gel de sílice para dar 0,21 g (0,51 mmol; 29 % de rendimiento) del compuesto **21e**.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$ encontrado 409,6/ 411,6 ($M+1$)⁺

Etapa 6

20 Síntesis de [1,4'-bipiperidin]-2-il(4-clorofenil)metanol (**21f**)

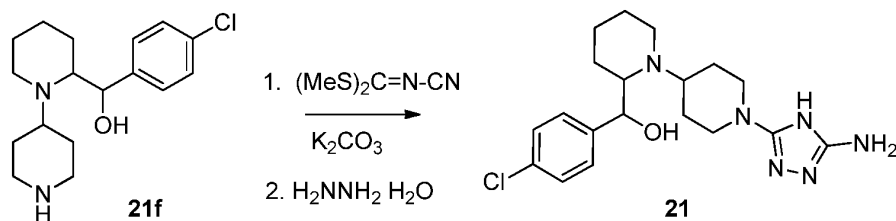


El compuesto **21e** (0,21 g, 0,51 mmol) se disolvió en 3 N HCl/AcOEt (3 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se absorbió entre 1 N NaOH y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con AcOEt tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO_4 , se filtraron y evaporaron hasta sequedad para dar 0,13 g (0,42 mmol; 83 % de rendimiento) de amina libre **21f**.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ encontrado 309,4 / 310,4 ($M+1$)⁺

30 Etapa 7

Síntesis de (1'-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-2-il)(4-clorofenil)metanol (**21**)



El compuesto **21** se obtuvo a partir de **21f** (0,13 g, 0,42 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. El producto se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. Se añadió 2 M HCl (3 ml) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto **21** en 6 % de rendimiento (10 mg, 0,023 mmol) como sal de clorhidrato.

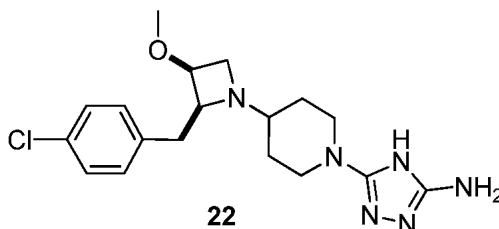
ESI-MS m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}$ encontrado 391,5 / 393,5 ($M+1$)⁺

¹H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,07-

3,98 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,3-3,25 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,1-3,02 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H)

5 Ejemplo 22

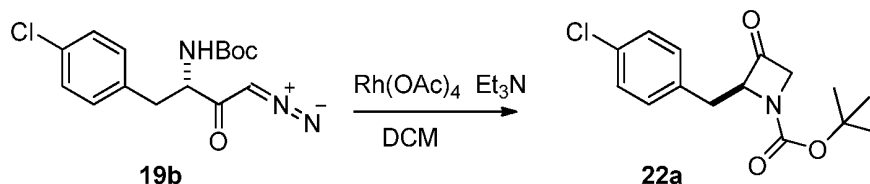
5-(4-((2S,3S)-2-(4-clorobencil)-3-metoxiazetidín-1-il)piperidín-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**22**)



10

Etapas 1

Síntesis de (S)-2-(4-clorobencil)-3-oxoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**22a**)



15

A una solución del compuesto **19b** (3,6 g, 11 mmol) en diclorometano (55 ml) se añadió trietilamina (16 μ l, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió acetato de rodio (25 mg, 0,056 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto del título (**22a**) se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de disolvente 1:15 de AcOEt / hexanos. Se obtuvieron 1,5 g (5,1 mmol; 46 % de rendimiento) del compuesto **22a**.

20

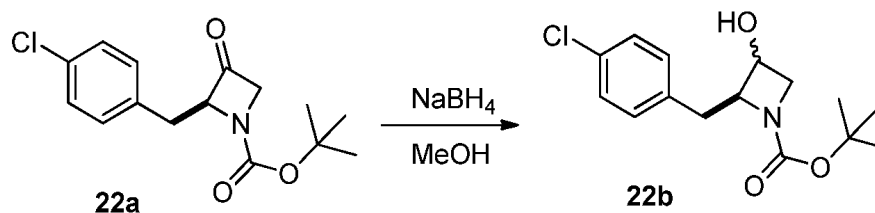
ESI-MS m/z para $C_{15}H_{18}ClNO_3$ encontrado 296,1/ 298,1 ($M+1$)⁺

25

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 4,3, 16,8$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 6,2, 14,3$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 4,1, 14,3$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapas 2

30 Síntesis de (2S)-2-(4-clorobencil)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**22b**)



35

El compuesto **22a** (1,5 g, 5,07 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió borohidruro de sodio (0,23 g, 6,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadieron 15 ml de 1 M NaOH y el metanol se evaporó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto del título se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un sistema de disolvente 1:5 de AcOEt / hexanos.

40

Se obtuvieron 1,3 g (4,36 mmol; 86 % de rendimiento) del compuesto **22b** (mezcla de diastereómeros en una relación 10:1)

ESI-MS m/z para $C_{15}H_{20}ClNO_3$ encontrado 320,2/ 322,2 ($M+Na$)⁺

Diastereoisómero **A**:

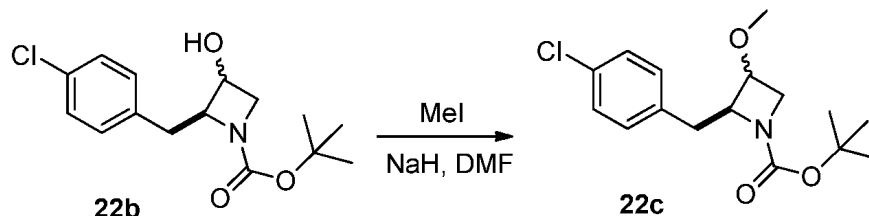
45

¹H RMN ($DMSO-d_6$, 75 °C, 700 MHz) δ 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,42 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,00 (dd, $J = 7,0, 9,0$ Hz, 1H), 3,53 (ddd, $J = 0,9, 4,3, 9,0$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 8,6, 14,1$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 5,0, 14,0$ Hz, 1H), 1,32 (s, 9H).

Diastereoisómero **B**:

¹H RMN (DMSO-d₆, 75 °C, 700 MHz) δ 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, 2H), 5,33 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,76 (ddd, J = 0,9, 6,6, 8,8 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 4,6, 8,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 8,3, 14,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 3

Síntesis de (2S)-2-(4-clorobencil)-3-metoxiazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**22c**)

El compuesto **22c** se obtuvo a partir de **22b** (0,40 g, 1,34 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXI (para mejorar la solubilidad, se usó DMF como un disolvente de reacción) en >99 % de rendimiento (1,34 mmol; 418 mg, mezcla de diastereómeros en una relación 9:1), después de cromatografía ultrarrápida usando hexanos/EtOAc (elución de gradiente de 10:1 a 5:1).

ESI-MS m/z para C₁₆H₂₂ClNO₃ encontrado 334,1/ 336,1 (M+Na)⁺

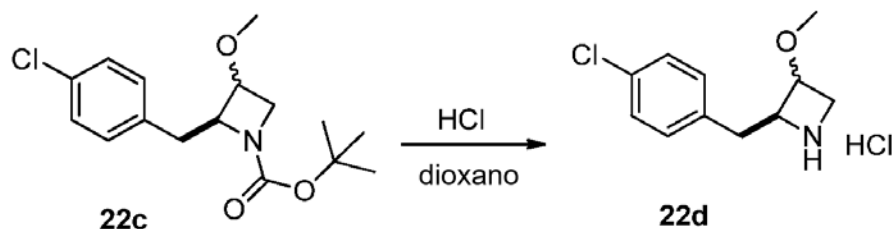
Diastereoisómero **A**:

¹H RMN (DMSO-d₆, 75 °C, 700 MHz) δ 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,18 (td, J = 4,3, 6,7 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 6,7, 9,2 Hz, 1H), 3,61 (ddd, J = 0,9, 4,3, 9,2 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 1H), 1,31 (s, 9H).

Diastereoisómero **B**:

¹H RMN (DMSO-d₆, 75 °C, 700 MHz) δ 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,50-3,49 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,90 (dd, J = 8,7, 13,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 4

Síntesis de clorhidrato de (2S)-2-(4-clorobencil)-3-metoxiazetidina (**22d**)

De acuerdo con el Procedimiento General VII el compuesto **22c** (418 mg, 1,34 mmol) se trató con 4 M HCl (gas) en 1,4-dioxano (2,2 ml, 9,04 mmol). El producto bruto se trituró con éter dietílico proporcionando 256 mg (1,03 mmol, 77 % de rendimiento) de azetidina **22d** como su sal de clorhidrato (una mezcla de diastereómeros en una relación 9:1).

ESI-MS m/z para C₁₁H₁₄ClNO encontrado 212,1/ 214,1 (M+1)⁺

Diastereoisómero **A**:

¹H RMN (DMSO-d₆, 75 °C, 600 MHz) δ 7,35-7,33 (m, 4H), 4,73 (dd, J = 7,3, 14,1 Hz, 1H), 4,25 (td, J = 4,0, 6,2 Hz, 1H), 4,08 (ddd, J = 0,8, 6,2, 11,3 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 0,8, 3,9, 11,3 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).

Diastereoisómero **B**:

¹H RMN (DMSO-d₆, 75 °C, 600 MHz) δ 7,39-7,37 (m, 4H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 6,6, 13,2 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J = 0,6, 7,2, 10,5 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 5,1, 12,2 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 4,7, 12,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 6,4, 10,7 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H).

Etapas 5-7

Síntesis de 5-(4-((2S,3S)-2-(4-clorobencil)-3-metoxiazetidina-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**22**)

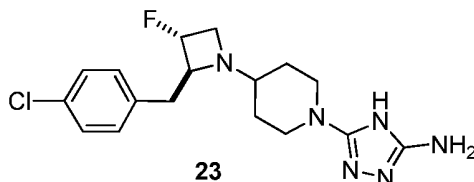
La azetidina **22d** se llevó a las etapas sintéticas restantes como se describe en el Procedimiento General VI (aminación reductora con N-Boc-piperid-4-ona), el Procedimiento General VII (desprotección de Boc) y el Procedimiento General VIII (formación de anillo de triazol). Se sintetizaron 142 mg (0,37 mmol, 37 % de rendimiento en 3 etapas) del compuesto del título **22** en una forma de diastereómero simple (configuración desconocida; supuestamente *cis*) (el diastereómero secundario se retiró en una purificación final por cromatografía de fase inversa).

ESI-MS m/z para C₁₈H₂₅ClN₆O encontrado 377,0/ 378,9 (M+1)⁺, 375,1/ 377,0 (M-1)⁻

^1H RMN (DMSO- d_6 +D $_2$ O, 500 MHz) δ 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5, 2H), 4,88 (s a, 1H), 4,11 (d, J = 5,2, 2H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,81 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,96 (dd, J = 4,8, 13,9 Hz, 1H), 2,78 (q, J = 10,5 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,43-1,35 (m, 2H).

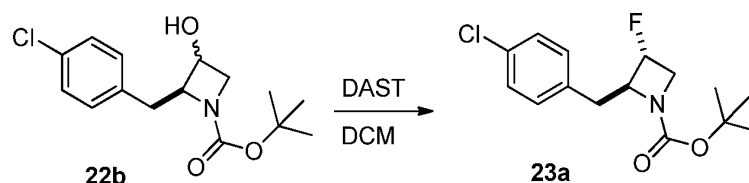
5 Ejemplo 23

5-(4-((2S,3R)-2-(4-clorobencil)-3-fluoroazetidín-1-il)piperidín-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**23**)



Etapas 1

Síntesis de (2S,3R)-2-(4-clorobencil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**23a**)



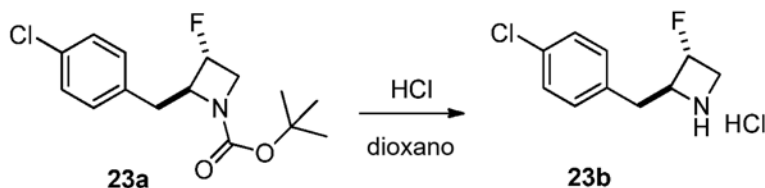
A una solución enfriada (-78°C) del compuesto **22b** (400 mg, 1,34 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron 350 μl de (2,68 mmol) de trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) en argón. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó con 5 % de NaHCO₃ ac. (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en AcOEt / hexanos 1:15 proporcionó 200 mg (0,67 mmol; 50 % de rendimiento) el compuesto del título (**23a**) como un diastereómero simple (la configuración no está establecida; supuestamente *trans*).

ESI-MS m/z para C₁₅H₁₉ClFNO₂ encontrado 300,2/ 302,2 (M+1)⁺

^1H RMN (DMSO- d_6 , 75 °C, 600 MHz) δ 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,31 (dtd, J = 3,0, 6,2 Hz, J_{HF} = 60 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapas 2

Síntesis de clorhidrato de (2S,3R)-2-(4-clorobencil)-3-fluoroazetidina (**23b**)



De acuerdo con el Procedimiento General VII el compuesto **23a** (190 mg, 0,63 mmol) se trató con 4 N HCl (gas) en 1,4-dioxano (2,2 ml, 9,04 mmol). El producto bruto se trituró con éter dietílico proporcionando 150 mg (0,63 mmol, 100 % de rendimiento) de azetidina **23b** como una sal de clorhidrato.

ESI-MS m/z para C₁₀H₁₁ClFN encontrado 200,1/ 202,1 (M+1)⁺

Etapas 3-5

Síntesis de 5-(4-((2S,3R)-2-(4-clorobencil)-3-fluoroazetidín-1-il)piperidín-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**23**)

La azetidina **23b** (0,63 mmol, 150 mg) se llevó a las etapas sintéticas restantes como se describe en el Procedimiento General VI (aminación reductora con N-Boc-piperid-4-ona), el Procedimiento General VII (desprotección de Boc) y el Procedimiento General VIII (formación de anillo de triazol). Se sintetizaron 134 mg (0,37 mmol) del compuesto del título **23** en 59 % de rendimiento en 3 etapas.

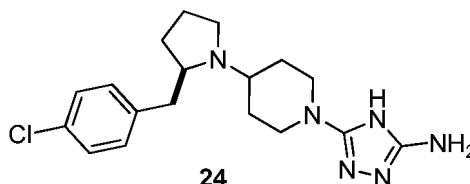
ESI-MS m/z para C₁₇H₂₂ClFN₆ encontrado 365,0/ 367,0 (M+1)⁺, 363,0/ 365,0 (M-1)⁻

^1H RMN (DMSO- d_6 , 700 MHz) δ 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,34 (dt, J_{HF} = 56 Hz, J = 4,95 Hz, 1H), 5,0 (s a, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 13,1 Hz, J_{HF} = 23,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 12,7 Hz, J_{HF} = 22,0 Hz,

2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,33 (dd, $J = 11,2, 13,9$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 3,3, 13,5$ Hz, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,92 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,42 (qd, $J = 4,4, 12,2$ Hz, 2H).

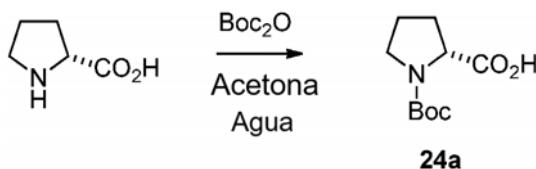
Ejemplo 24

(R)-5-(4-(2-(4-clorobencil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**24**)



Etapa 1

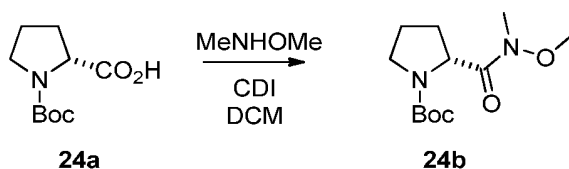
Síntesis de ácido (R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (**24a**)



A una solución de D-prolina 20 g (173,7 mmol) en acetona/agua 1:1, se añadió hidróxido de sodio 13,9 g (347,44 mmol), seguido de Boc_2O 39,8 g (182,41 mmol). La reacción se agitó durante 2 días a pH ~9. La LCMS indicó que la reacción se había completado. La acetona se retiró por evaporación. La fase acuosa restante se lavó con éter dietílico, se acidificó hasta pH~3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo sólido se lavó con hexano y se secó. Se obtuvieron 31,1 g (144 mmol; 83 % de rendimiento) del producto **24a** como un sólido blanco. ESI-MS m/z para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ encontrado 216,1 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 2

Síntesis de (R)-2-(metoxi(metil)carbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**24b**)

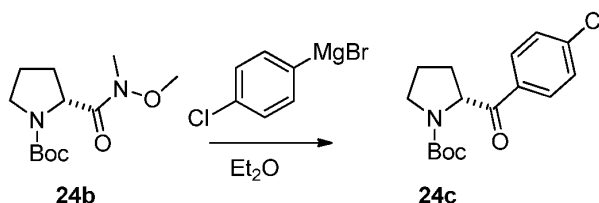


A una solución de ácido **24a** se añadieron 10 g (46,5 mmol) en diclorometano carbonildiimidazol 11,3 g (69,7 mmol). Después de 30 minutos se añadió *N,O*-dimetilhidroxilamina 6,8 g (69,7 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico, una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con hexano/EtOAc 4/1. Se obtuvieron 6,19 g (24,2 mmol; 52 % de rendimiento) del compuesto **24b** como un aceite incoloro.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ encontrado 259,1 ($\text{M}+1$)⁺, 281,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺
¹H RMN (CDCl_3 , 600 MHz) δ 4,70, 4,60 (m, m, 1H, 2 confórmeros), 3,79, 3,72 (s, s, 3H, 2 confórmeros), 3,58 (m, 1H), 3,48, 3,40 (m, m, 1H, 2 confórmeros), 3,19 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,46, 1,41 (s,s, 9H, 2 confórmeros).

Etapa 3

Síntesis de (R)-2-(4-clorobenzoyl)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**24c**)



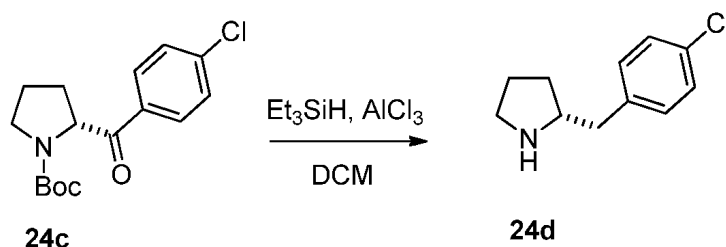
La amida **24b** 3,0 g (11,61 mmol) se disolvió en éter dietílico seco en una atmósfera de argón y se enfrió hasta -70 °C. Se añadió bromuro de *p*-clorofenilmagnesio, previamente generado a partir de magnesio 875 mg (36,0 mmol) y *p*-bromoclorobenceno 6,67 g (34,8 mmol) gota a gota a una solución de amida **24b** a -70 °C. Después de la adición de reactivo de Grignard, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturada durante 15 minutos y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con 1 M de ácido clorhídrico y salmuera. El disolvente se evaporó y el residuo aceitoso se purificó por cromatografía en columna con hexano/EtOAc 10/1. Se obtuvieron 2,47 g (8,0 mmol; 69 % de rendimiento) del producto **26c** como un sólido blanco cristalino.

ESI-MS *m/z* para C₁₆H₂₀ClNO₃ encontrado 310,0/ 312,0 (M+1)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,94, 7,90 (AA'BB', J= 8,4Hz, AA'BB', J= 8,4Hz, 2H, 2 confórmeros), 7,47, 7,43 (AA'BB', J= 8,4Hz, AA'BB', J= 8,4Hz, 2H, 2 confórmeros), 5,28, 5,27 (dd, J₁= 9,0Hz, J₂= 3,6Hz, dd, J₁= 9,6Hz, J₂= 4,8Hz, 1H, 2 confórmeros), 3,68, 3,62 (m, m, 1H, 2 confórmeros), 3,56, 3,48 (m, m, 1H, 2 confórmeros), 2,30 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,46, 1,26 (s, s, 9H, 2 confórmeros).

Etapa 4

Síntesis de (R)-2-(4-clorobencil)pirrolidina (**24d**)

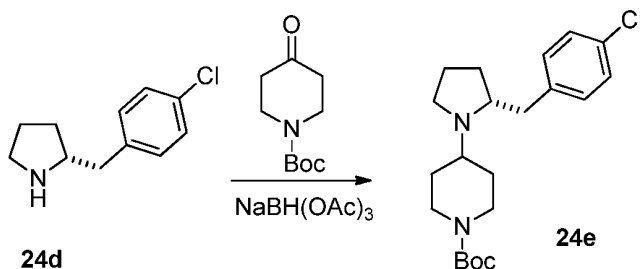


A una solución de cetona **24c** 1 g (3,23 mmol) en diclorometano se añadieron cloruro de aluminio anhidro 1,29 g (9,68 mmol) y trietilsilano 1,55 ml (9,68 mmol). Después de 1 hora de agitación, la LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con una mezcla de 4 M NaOH y salmuera. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se obtuvieron 632 mg (3,22 mmol; 99 % de rendimiento) del producto **24d** como un aceite amarillo y se llevaron directamente a la siguiente etapa.

ESI-MS *m/z* para C₁₁H₁₄ClN encontrado 195,9/ 197,9 (M+1)⁺

Etapa 5

Síntesis de (R)-4-(2-(4-clorobencil)pirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**24e**)



El compuesto **24e** se obtuvo a partir de **24d** (632 mg, 3,23 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI seguido de cromatografía ultrarrápida usando metanol/diclorometano 1:50, en 44 % de rendimiento (540 mg, 1,42 mmol, aceite amarillo).

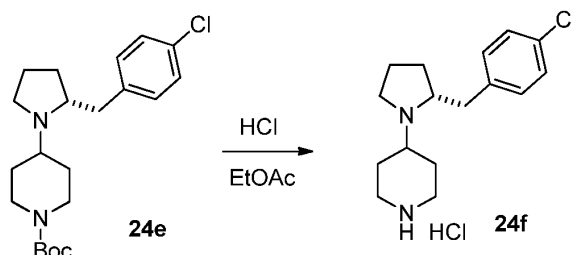
ESI-MS *m/z* para C₂₁H₃₁ClN₂O₂ encontrado 379,1/ 381,1 (M+1)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,24 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 3,03 (s a, 1H), 2,94 (s a, 1H), 2,86 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,70 (s a, 4H), 2,58 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,55 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 6

Síntesis de clorhidrato de (R)-4-(2-(4-clorobencil)pirrolidin-1-il)piperidina (**24f**)

5



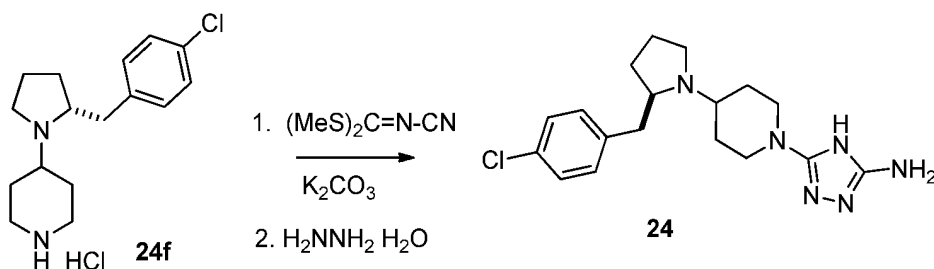
De acuerdo con el Procedimiento General VII el compuesto **24e** (540 mg, 1,42 mmol) se trató con 2N HCl (gas) en acetato de etilo (6,5 ml, 12,81 mmol). El producto bruto se trituro con éter dietílico proporcionando 447 mg (1,42 mmol, >99 % de rendimiento, cristales amarillos) de **24f** como una sal de clorhidrato.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ encontrado 279,2/ 281,2 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 7

Síntesis de (R)-5-(4-(2-(4-clorobencil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**24**)

15



El compuesto **24** se obtuvo a partir de **24f** (447 mg, 1,42 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. El producto se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa para dar 201 mg (0,56 mmol; 39 % de rendimiento) del compuesto del título **24**.

20

ESI-MS m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_6$ encontrado 361,0/ 363,0 ($\text{M}+1$)⁺

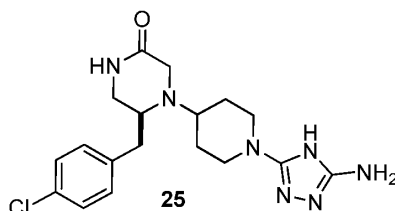
¹H RMN (DMSO- d_6 + D_2O , 600 MHz): δ 7,36 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,78 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,40 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,90 (q, J = 12,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,66 (m, 3H).

25

Ejemplo 25

(S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)piperazin-2-ona (**25**)

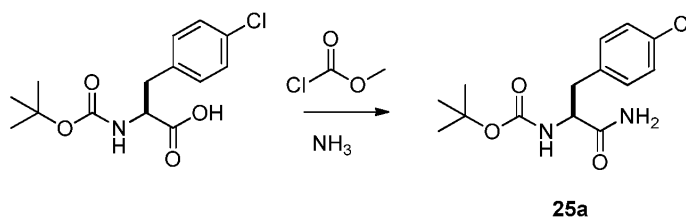
30



Etapa 1

Síntesis de (S)-(1-amino-3-(4-clorofenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**25a**)

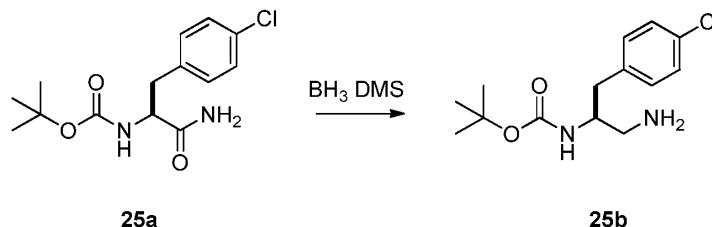
35



El compuesto del título (**25**) se obtuvo a partir de Boc-L-*p*-clorofenilalanina (1,4 g, 4,67 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General IX en 97 % de rendimiento (1,36 g, 4,54 mmol) como un polvo blanco. ESI-MS *m/z* para C₁₄H₁₉ClN₂O₃ encontrado 299,0 (M+1)⁺, 321,0 (M+Na)⁺

5 Etapa 2

Síntesis de (S)-(1-amino-3-(4-clorofenil)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**25b**)

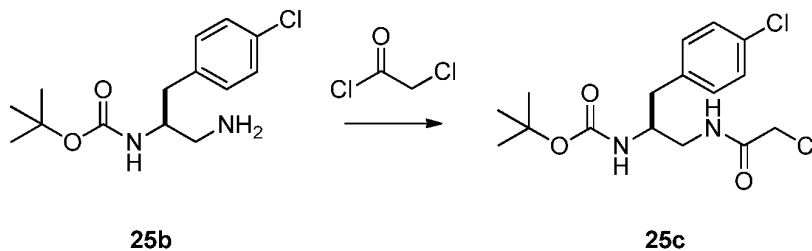


La reducción de la amida **25a** al compuesto del título se logró de acuerdo con el Procedimiento General V. La purificación en columna de gel de sílice ultrarrápida en un sistema de disolvente de CH₂Cl₂/MeOH (elución de gradiente de 70:1 a 20:1) proporcionó 360 mg (1,26 mmol, 28 % de rendimiento) del producto puro **25b**.

ESI-MS *m/z* para C₁₄H₂₁ClN₂O₂ encontrado 285,3/287,3 (M+1)⁺

15 Etapa 3

Síntesis de (S)-(1-(2-cloroacetamido)-3-(4-clorofenil)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**25c**)

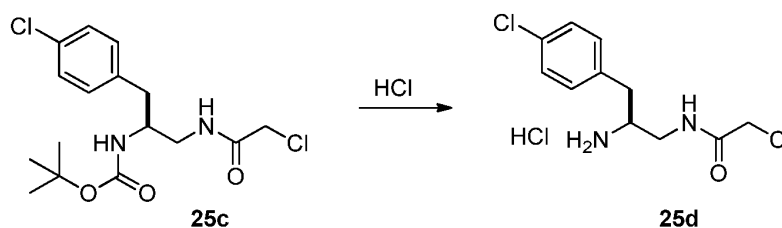


Se hicieron reaccionar 360 mg (1,26 mmol) de amina **25b** con cloruro de cloroacetilo como se describe en el Procedimiento General II. Después del procesamiento acuoso se descubrió que el producto bruto **25c** era lo suficientemente puro como para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS *m/z* para C₁₆H₂₂Cl₂N₂O₃ encontrado 361,3/363,3 (M+1)⁺, 383,3/385,3 (M+Na)⁺

25 Etapa 4

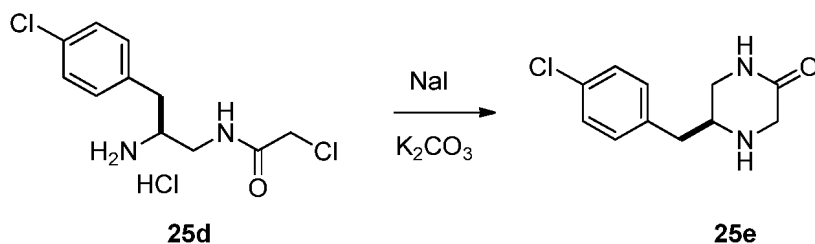
Síntesis de clorhidrato de (S)-N-(2-amino-3-(4-clorofenil)propil)-2-cloroacetamida (**25d**)



La retirada del grupo protector de Boc se logró de acuerdo con el Procedimiento General VII. Se obtuvieron 355 mg (1,2 mmol) del compuesto del título **25d** (90 % de rendimiento en dos etapas). El producto bruto **25d** en una forma de sal de clorhidrato se llevó a la siguiente etapa.

ESI-MS *m/z* para C₁₁H₁₄Cl₂N₂O encontrado 261,2/ 263,2 (M+1)⁺

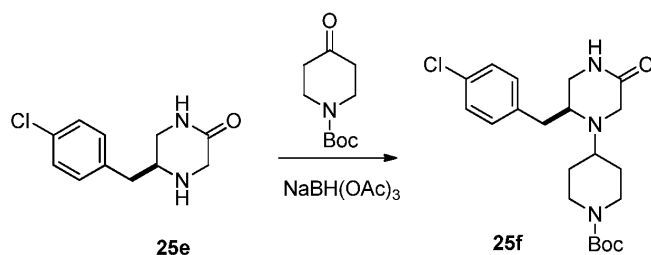
Etapa 5

Síntesis de (S)-5-(4-clorobencil)piperazin-2-ona (**25e**)

Se disolvieron 355 mg (1.2 mmol) del compuesto **25d** en 50 ml de acetonitrilo y se añadieron carbonato de potasio anhidro (437 mg; 3,16 mmol) y yoduro de sodio (20 mg) secuencialmente. La reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron, el filtrado se concentró y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice usando un eluyente de gradiente de sistema de disolvente de CH₂Cl₂/MeOH (elución de gradiente de 40:1 a 5:1). Se obtuvieron 160 mg (0,71 mmol; 60 % de rendimiento) del compuesto del título (**25e**).

ESI-MS m/z para C₁₁H₁₃ClN₂O encontrado 225,2/ 227,2 (M+1)⁺

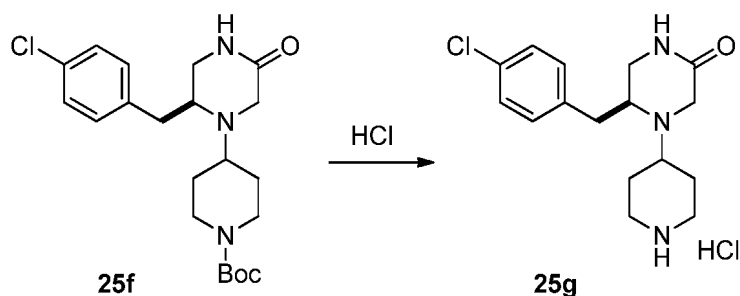
Etapa 6

Síntesis de (S)-4-(2-(4-clorobencil)-5-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**25f**)

La aminación reductiva del compuesto **25e** y N-Boc-piperid-4-ona se logró de acuerdo con el Procedimiento General VI. Se obtuvieron 175 mg (0,43 mmol; 60 % de rendimiento) del compuesto del título **25f** después de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice usando un sistema de disolvente de CH₂Cl₂/MeOH 20:1.

ESI-MS m/z para C₂₁H₃₀ClN₃O₃ encontrado 408,4/410,4 (M+1)⁺

Etapa 7

Síntesis de clorhidrato de (S)-5-(4-clorobencil)-4-(piperidin-4-il)piperazin-2-ona (**25g**)

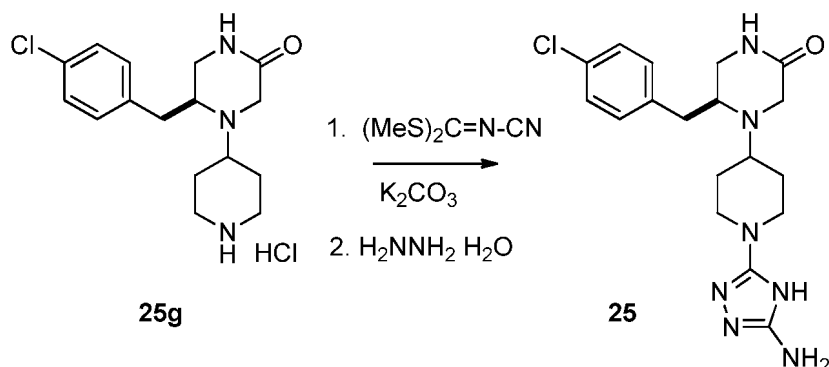
La desprotección de Boc del compuesto **25f** se logró de acuerdo con el Procedimiento General VII proporcionando 96 mg (0,31 mmol, 72 % de rendimiento) del compuesto del título **25g**.

ESI-MS m/z para C₁₆H₂₂ClN₃O encontrado 308,4/310,3 (M+1)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,27 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 6,01 (s a, 1H), 3,19-3,30 (m, 4H), 3,00-3,06 (m, 1H), 2,82-2,88 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 3H), 2,01-2,13 (m, 4H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,47-1,57 (m, 2H).

Etapa 8

Síntesis de (S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)piperazin-2-ona (**25**)



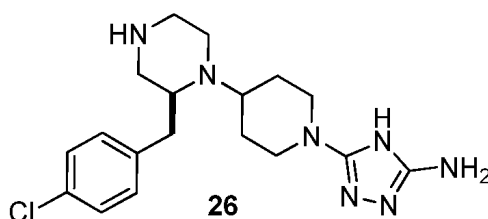
La síntesis de aminotriazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VII. A partir de 90 mg (0,292 mmol) del material de partida **25g**, se obtuvieron 43 mg del compuesto diana **25** después de la purificación por la cromatografía de fase inversa.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ encontrado 390,0/392,0 ($\text{M}+1$)⁺, 388,0/390,1 ($\text{M}-1$)⁻

¹H RMN (D_2O , 500 MHz) δ 7,28 (AA'BB', J = 7,3 Hz, 2H), 7,14 (AA'BB', J = 7,7 Hz, 2H), 4,07-4,12 (m, 1H), 4,01 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,73-3,77 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 2H), 2,81-3,04 (m, 4H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 2H).

Ejemplo 26

(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**26**)



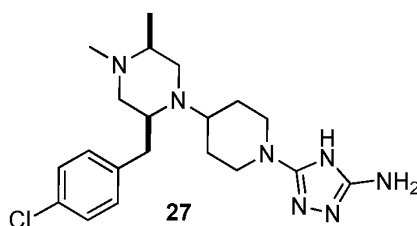
La reducción de 2-piperazinona **25** al compuesto del título **26** se logró de acuerdo con el Procedimiento General V. El producto bruto se purificó por la HPLC preparativa de fase inversa en columna. Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar 13 mg (34 % de rendimiento) del compuesto del título **26**.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_7$ encontrado 376,0/ 378,0 ($\text{M}+1$)⁺

¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, 700 MHz) δ 7,40 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 15,1 Hz, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 3,03 (m, 3H), 2,88 (m, 3H), 2,74 (dd, J = 9,3, 14,1 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,70 (dq, J = 4,1, 11,9 Hz, 1H), 1,51 (dq, J = 4,2, 12,2 Hz, 1H).

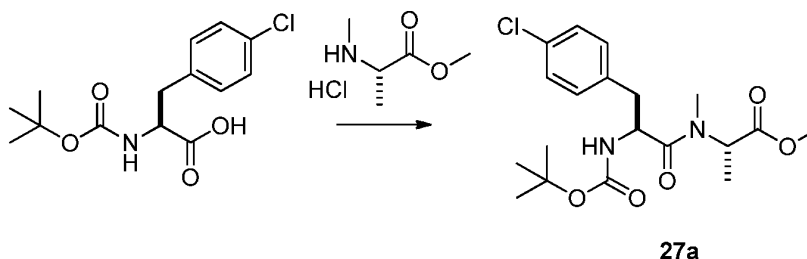
Ejemplo 27

5-(4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-4,5-dimetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**27**)



Etapa 1

Síntesis de (S)-2-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)-N-metilpropanamido)propanoato de metilo (**27a**)



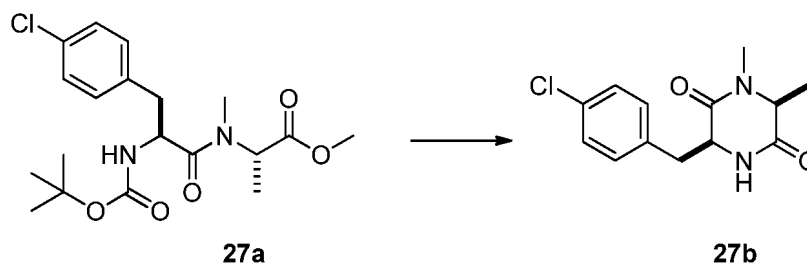
La Boc-L-*p*-clorofenilalanina se acopló con clorhidrato de metil éster de N-Me-L-alanina como se describe en el Procedimiento General IX. Se obtuvieron 1,3 g del compuesto del título **27a** (99 % de rendimiento) después de la cristalización a partir de acetato de etilo.

ESI-MS *m/z* para $C_{19}H_{27}ClN_2O_5$ encontrado 399,1/ 401,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 250 MHz) 7,20 (AA'BB', 2H, *J*=8,4Hz), 7,01 (AA'BB', 2H, *J*=8,4Hz), 4,87- 4,64 (m, 1H), 4,54-4,32 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,75-2,54 (m, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,14 (d, 3H, *J*= 6Hz).

Etapa 2

Síntesis de (3S,6S)-3-(4-clorobencil)-1,6-dimetilpiperazina-2,5-diona (**27b**)



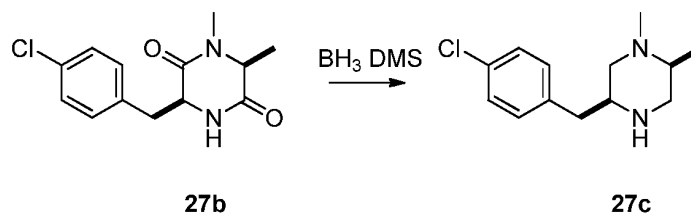
Comenzando por éster metílico **27a**, el compuesto del título se preparó por desprotección ácida del grupo amino seguido del cierre inmediato del anillo de acuerdo con el Procedimiento General X. Se obtuvieron 0,64 g del compuesto del título **27b** (73 % de rendimiento) después de la cristalización a partir de acetato de etilo.

ESI-MS *m/z* para $C_{13}H_{15}ClN_2O_2$ encontrado 266,9/ 268,9 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ 8,17 (bs, 1H), 7,25 (AA'BB', *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (AA'BB', *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,57 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 4,1, 13,2 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,04 (d, *J*=7Hz, 3H).

Etapa 3

Síntesis de (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-1,2-dimetilpiperazina (**27c**)

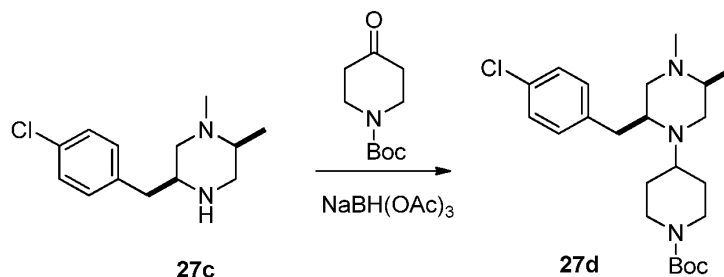


A la solución de 0,62 g (2,32 mmol) de 2,5-dicetopiperazina **27b** en THF (7 ml/mmol) se añaden 2 ml de complejo de BH₃.DMS y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas, después de lo cual el control de TLC mostró el consumo completo del material de partida. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron cuidadosamente 8 ml de 2 M HCl (Advertencia: ¡formación de espuma!) y la mezcla de reacción se volvió a someter a reflujo durante 2 horas y se volvió a enfriar hasta temperatura ambiente. Después el pH de la solución se volvió llevó a 13 mediante la adición gota a gota de 6 M NaOH. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Después los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y los disolventes se evaporaron para proporcionar 0,53 g de producto **27c** (2,26 mmol, 94 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

ESI-MS *m/z* para $C_{13}H_{19}ClN_2$ encontrado 238,6/ 240,6 ($M+1$)⁺

Etapa 4

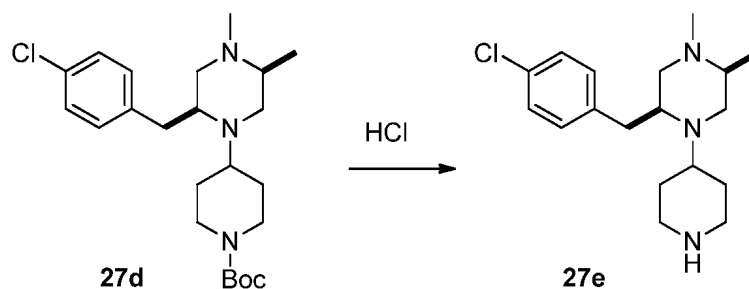
Síntesis de 4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-4,5-dimetilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**27d**)



La aminación reductiva del compuesto **27c** y N-Boc-piperid-4-ona se logró de acuerdo con el Procedimiento General VI. Se obtuvieron 0,36 g (0,85 mmol; 38 % de rendimiento) del compuesto del título **27d** después de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice usando un sistema de disolvente de CH₂Cl₂/MeOH 15:1. ESI-MS m/z para C₂₃H₃₆ClN₃O₂ encontrado 422,1/ 424,1 (M+1)⁺

Etapa 5

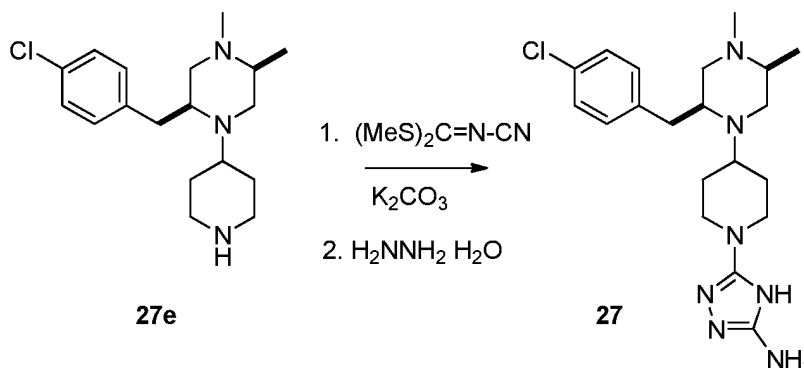
Síntesis de (2S,5S)-2-(4-clorobencil)-4,5-dimetil-1-(piperidin-4-il)piperazina (**27e**)



La desprotección con Boc del compuesto **27d** se logró de acuerdo con el Procedimiento General VII. La sal de clorhidrato bruta se absorbió entre acetato de etilo y una solución de 2 M K₂CO₃. La capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo, los productos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. Se obtuvieron 0,18 g (0,56 mmol; 66 % de rendimiento) del compuesto del título **27e**. ESI-MS m/z para C₁₈H₂₈ClN₃ encontrado 322,1/ 324,1 (M+1)⁺

Etapa 6

Síntesis de 5-(4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-4,5-dimetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**27**)



La síntesis de aminotriazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VII. A partir de 180 mg (0,56 mmol) de material de partida **27e**, se obtuvieron 80 mg (0,20 mmol; 35 % de rendimiento) del compuesto diana **27** después de la purificación por cromatografía en gel de sílice en un sistema de disolvente de CHCl₃/MeOH 20:1.

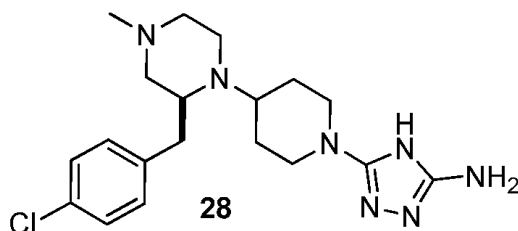
ESI-MS m/z para C₂₀H₃₀ClN₇ encontrado 404,2/ 406,2 (M+1)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 7,38 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 5,58 (s a, 1H), 3,84-3,71

(m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,86-2,59 (m, 5H), 2,48-2,25 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,06-1,88 (m, 4H), 1,49-1,26 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 28

(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**28**)



Con la excepción de que Boc-L-*p*-clorofenilalanina se acopló con clorhidrato de metil (metilamino)acetato (clorhidrato de sarcosina metil éster) en vez de N-metil-L-alanina metil éster en la primera etapa sintética, el compuesto del título se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 27 y sus intermediarios.

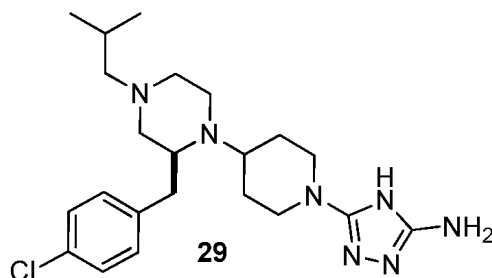
Se sintetizaron 270 mg del compuesto del título **28**.

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{28}ClN_7$ encontrado 390,2/392,3 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10,86 (s a, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,77-3,67 (m, 2H), 2,91-2,71 (m, 3H), 2,70-2,51 (m, 7H), 2,00 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,49-1,22 (m, 2H).

Ejemplo 29

(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-isobutylpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**29**)



Con la excepción de que Boc-L-*p*-clorofenilalanina se acopló con clorhidrato de metil (isobutilamino)acetato (clorhidrato de N-isobutylglicina metil éster) en vez de N-metil-L-alanina metil éster en la primera etapa sintética, el compuesto del título se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 27 y sus intermediarios.

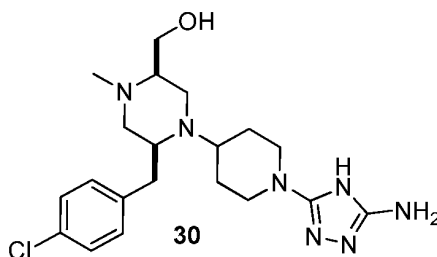
Se sintetizaron 50 mg del compuesto del título **29**.

ESI MS m/z para $C_{22}H_{34}ClN_7$ encontrado 432,2/434,2 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ 7,45-7,33 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 2H), 5,57 (s a, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 12,5 Hz), 3,10-2,63 (m, 7H), 2,45-2,03 (m, 4H), 2,01-1,24 (m, 7H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

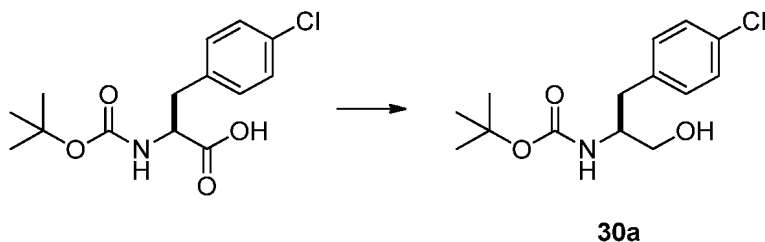
Ejemplo 30

((2R,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-1-metilpiperazin-2-il)metanol (**30**)



Etapa 1

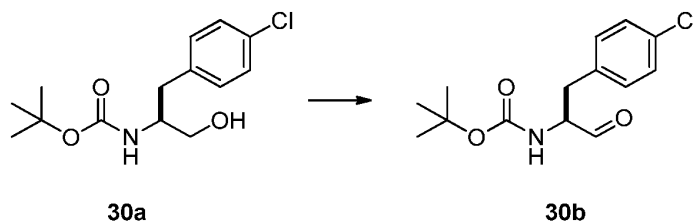
Síntesis de (S)-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**30**)



Boc-L-*p*-clorofenilalanina se redujo al compuesto del título como se describe en el Procedimiento General XI. A partir de 15 g (50 mmol) del material de partida, se obtuvieron 11,5 g (40,2 mmol, 81 % de rendimiento) del compuesto **30a**. ESI-MS m/z para $C_{14}H_{20}ClNO_3$ encontrado 285,9/ 287,9 ($M+1$)⁺

Etapa 2

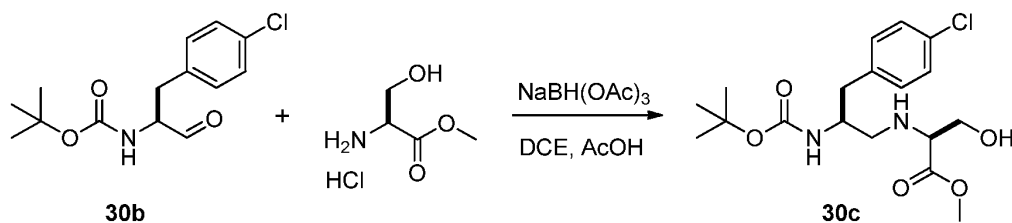
Síntesis de (S)-(1-(4-clorofenil)-3-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**30b**)



El compuesto **30a** se oxidó al compuesto del título de acuerdo con el Procedimiento General XII. A partir de 10 g (35 mmol) del material de partida, se obtuvieron 8,5 g (29,9 mmol, 85 % de rendimiento) del compuesto **30b**. ESI-MS m/z para $C_{14}H_{18}ClNO_3$ encontrado 283,9/ 285,9 ($M+1$)⁺

Etapa 3

Síntesis de (S)-2-(((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)amino)-3-hidroxiopropanoato de metilo (**30c**)

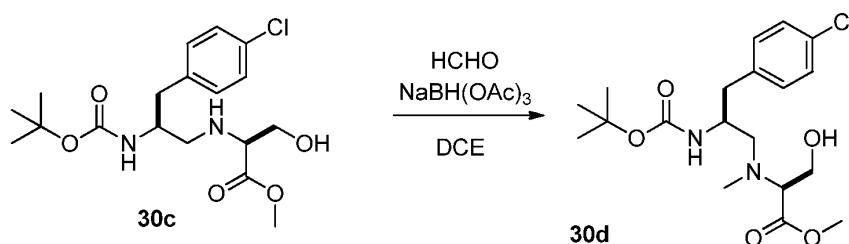


La aminación reductiva del compuesto **30b** (2,8 g, 9,87 mmol) con clorhidrato de L-serina metil éster (2,3 g, 14,8 mmol) se logró de acuerdo con el Procedimiento General XIII. El producto bruto **30c** (3,0 g, 7,8 mmol; 79 % de rendimiento) era lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{27}ClN_2O_5$ encontrado 387,1/ 389,1 ($M+1$)⁺

Etapa 4

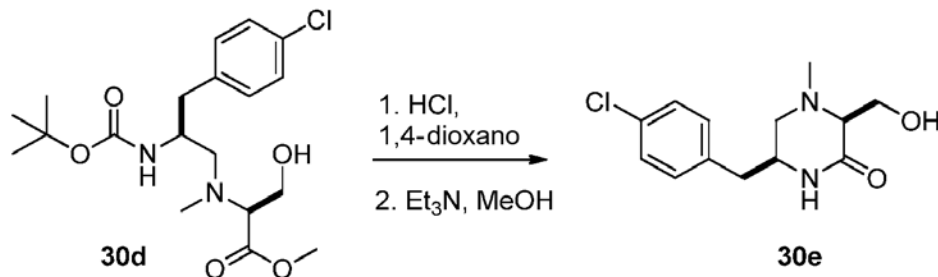
Síntesis de (S)-2-(((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)(metil)amino)-3-hidroxiopropanoato de metilo (**30d**)



La N-metilación de amina **30c** (3,0 g, 7,75 mmol) con HCHO acuoso (0,72 ml, 9,3 mmol) se logró de acuerdo con el Procedimiento General XIV. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (sistema de disolvente de cloroformo / MeOH 20:1) para dar 1,2 g (2,99 mmol; 39 % de rendimiento) del compuesto del título **30d**. ESI-MS m/z para $C_{19}H_{29}ClN_2O_5$ encontrado 401,1/403,1 ($M+1$)⁺

Etapa 5

Síntesis de (3S,6S)-6-(4-clorobencil)-3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-2-ona (**30e**)

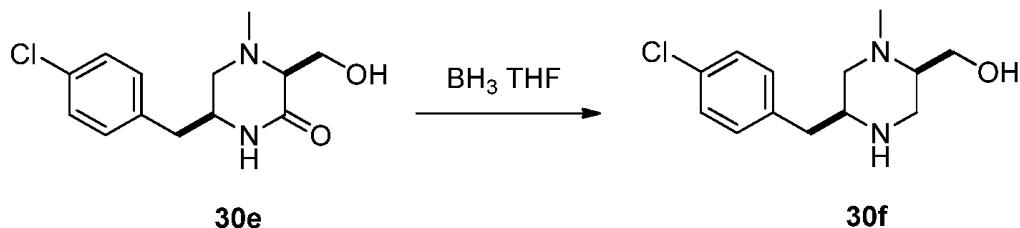


La ciclación del compuesto **30d** (1,2 g, 3 mmol) se logró de acuerdo con el Procedimiento General X. Se obtuvieron 0,61 g (2,27 mmol; 76 % de rendimiento) del producto **30e**, lo suficientemente puro como para llevarse a la siguiente etapa.

ESI-MS m/z para $C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ encontrado 269,1/ 271,1 ($M+1$)⁺

Etapa 6

Síntesis de ((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-1-metilpiperazin-2-il)metanol (**30f**)

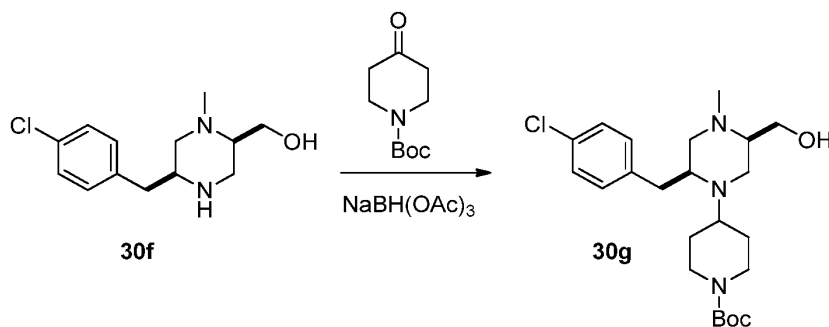


La reducción de **30e** (0,61 g, 2,23 mmol) se logró de acuerdo con el Procedimiento General V. Se obtuvieron 0,45 g del producto **30f** (1,76 mmol; 79 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{13}H_{19}ClN_2O$ encontrado 255,3 / 257,3 ($M+1$)⁺

Etapa 7

Síntesis de 4-((2S,5R)-2-(4-clorobencil)-5-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**30g**)

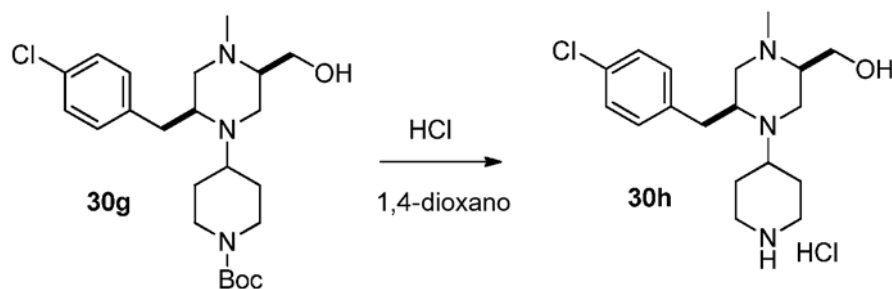


La aminación reductiva del compuesto **30f** (0,15 g, 0,59 mmol) y N-Boc-piperid-4-ona se logró de acuerdo con el Procedimiento General VI. Se obtuvieron 71 mg (0,16 mmol; 27 % de rendimiento) del compuesto del título **30g** después de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice usando un sistema de disolvente de CH_2Cl_2 /MeOH 20:1.

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{36}ClN_3O_3$ encontrado 438,0/ 440,0 ($M+1$)⁺

Etapa 8

Síntesis de clorhidrato de ((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazin-2-il)metanol (**30h**)

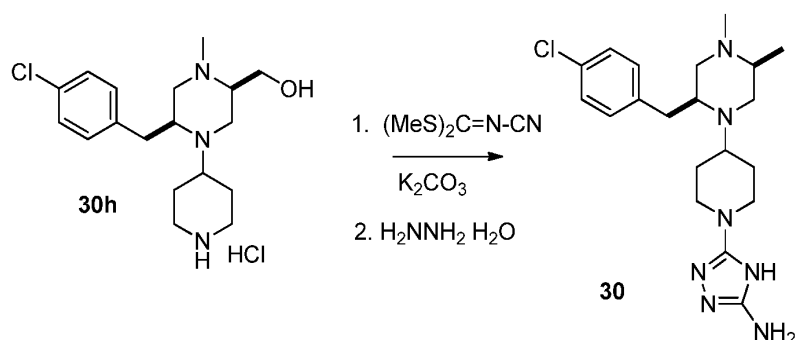


De acuerdo con el Procedimiento General VII, se agitaron 70 mg (0,16 mmol) del compuesto **30g** durante 1 h en 5 ml de una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano. Los volátiles se retiraron al vacío para dar 71 mg (100 %) del compuesto del título **30h** en una forma de sal de clorhidrato.

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{28}ClN_3O$ encontrado 338,2/ 340,2 ($M+1$)⁺

Etapa 9

Síntesis de 5-(4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-4,5-dimetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**30**)



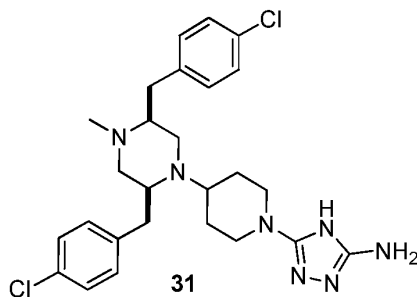
La formación del anillo de 1,2,4-triazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **30h**. Se obtuvieron 30 mg (0,07 mmol) del compuesto final **30** después de la purificación mediante cromatografía de fase inversa (44 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{20}H_{30}ClN_7O$ encontrado 420,1/ 422,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (D_2O , 700 MHz) δ 7,35-7,33 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,81 (d, J = 13 Hz, 2H), 3,73 (s a, 1H), 3,6-3,56 (m, 1H), 3,45-3,4 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,3 (s a, 3H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 31

5-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-clorobencil)-4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**31**)



Con la excepción de que el compuesto **30b** se aminaba reductivamente con L-*p*-clorofenilalanina metil éster en vez de L-serina metil éster en la primera etapa sintética, el compuesto del título **31** se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 30 y sus intermediarios. Se prepararon 83 mg del compuesto del título **31**.

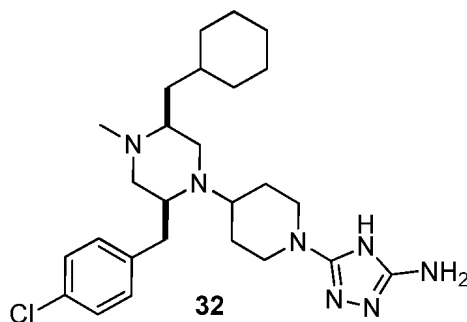
ESI-MS m/z para $C_{26}H_{33}Cl_2N_7$ encontrado 514,2/ 516,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($DMSO-d_6$, 700 MHz) δ 7,34-7,26 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,44 (s a, 2H), 3,69-

3,60 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,71-2,52 (m, 5H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,35-1,07 (m, 2H).

Ejemplo 32

5-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-(ciclohexilmetil)-4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**32**)



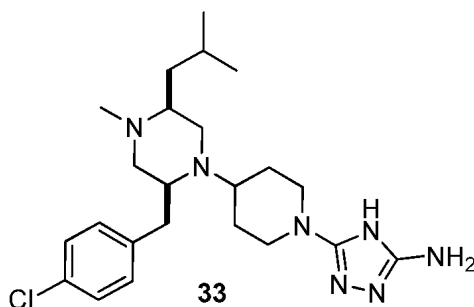
Con la excepción de que el compuesto **30b** se aminaba reductivamente con L-ciclohexilalanina metil éster en vez de L-serina metil éster en la primera etapa sintética, el compuesto del título se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 30 y sus intermediarios. Se prepararon 59 mg del compuesto del título **32**.

ESI-MS m/z para $C_{26}H_{40}ClN_7$ encontrado 486,3/ 488,3 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,55 (s a, 1H), 3,92-3,59 (m, 2H), 3,17-2,49 (m, 12H), 1,79 (m, 7H), 1,45-1,00 (m, 7H), 0,99-0,71 m, 2H).

Ejemplo 33

5-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-isobutil-4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**33**)



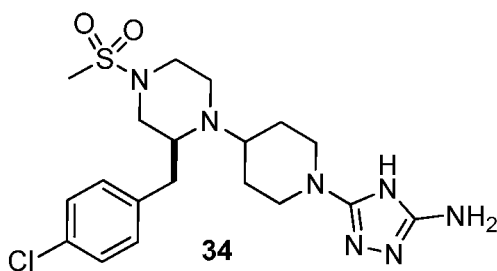
Con la excepción de que el compuesto **30b** se aminaba reductivamente con L-leucina metil éster en vez de L-serina metil éster en la primera etapa sintética, el compuesto del título se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 30 y sus intermediarios. Se prepararon 37 mg del compuesto del título **33**.

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{36}ClN_7$ encontrado 446,2/ 448,2 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 3,79 (dd, J = 9,7, 6,6 Hz, 2H), 3,13-2,60 (m, 6H), 2,54-2,30 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,17-1,2 (m, 9H), 0,93 (dd, J = 11,6, 6,4 Hz, 6H).

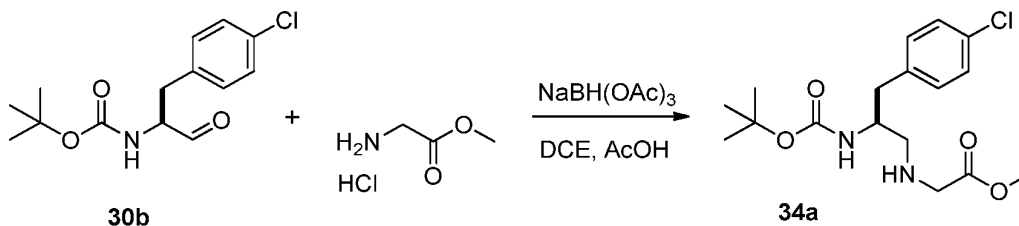
Ejemplo 34

(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**34**)



Etapa 1

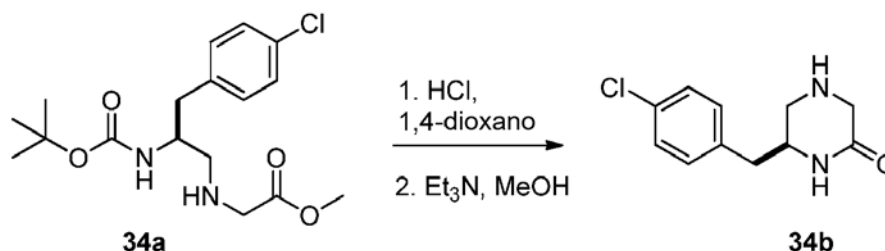
Síntesis de (S)-2-((2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)amino)acetato de metilo (**34a**)



El compuesto del título se sintetizó a partir de aldehído **30b** y clorhidrato de glicina metil éster de acuerdo con el Procedimiento General XIII. Se obtuvieron 2,49 g (7,0 mmol) del compuesto **34a** (99 % de rendimiento). ESI-MS m/z para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$ encontrado 357,2/ 359,2 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 2

Síntesis de (S)-6-(4-clorobencil)piperazin-2-ona (**34b**)



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **34a** de acuerdo con el Procedimiento General X. Se obtuvieron 0,97 g (4,3 mmol) del compuesto **34b** (64 % de rendimiento). ESI-MS m/z para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ encontrado 225,2/ 227,2 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 3

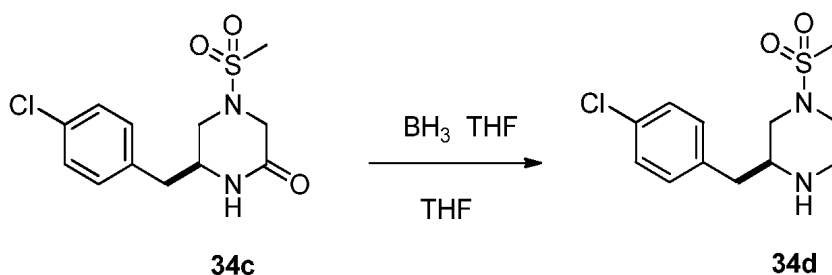
Síntesis de (S)-6-(4-clorobencil)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona (**34c**)



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **34b** de acuerdo con el Procedimiento General XV. Se obtuvieron 0,45 g (1,5 mmol) del compuesto **34c** (37 % de rendimiento). ESI-MS m/z para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ encontrado 303,1/ 305,1 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 4

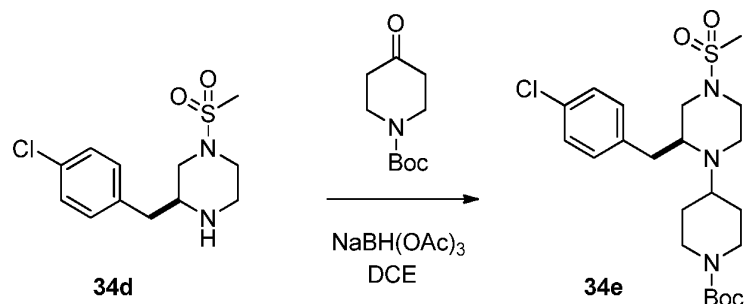
Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)-1-(metilsulfonil)piperazina (**34d**)



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **34c** de acuerdo con el Procedimiento General VI. Se obtuvieron 0,29 g (1,0 mmol) del compuesto **34d** (87 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{12}H_{17}ClN_2O_2S$ encontrado 289,2/ 291,2 ($M+1$)⁺

5 Etapa 5

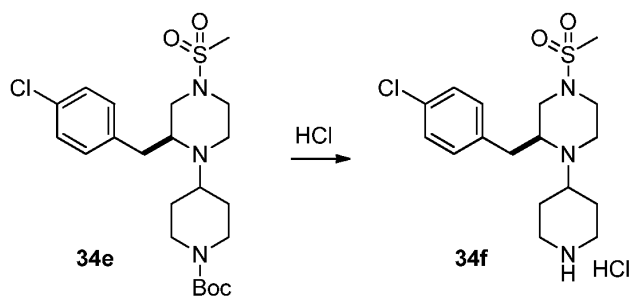
Síntesis de (S)-4-(2-(4-clorobencil)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**34e**)



La síntesis del compuesto del título se logró por aminación reductiva de N-Bocpiperid-4-ona con el compuesto **34d** de acuerdo con el Procedimiento General VII. Se obtuvieron 0,36 g (0,76 mmol) del compuesto **34e** (87 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{22}H_{34}ClN_3O_4S$ encontrado 472,2/474,2 ($M+1$)⁺

15 Etapa 6

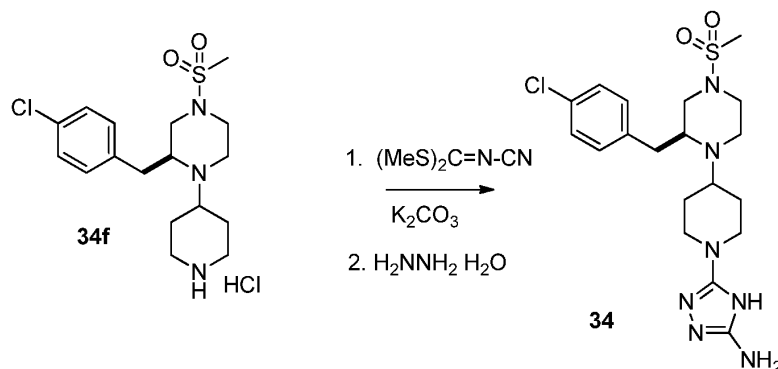
Síntesis de clorhidrato de (S)-2-(4-clorobencil)-4-(metilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)piperazina (**34f**)



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **34e** de acuerdo con el Procedimiento General VII. Se obtuvieron 0,26 g (0,7 mmol) del compuesto **34f** (92 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{17}H_{26}ClN_3O_2S$ encontrado 372,2/374,2 ($M+1$)⁺

25 Etapa 7

Síntesis de (S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**34**)

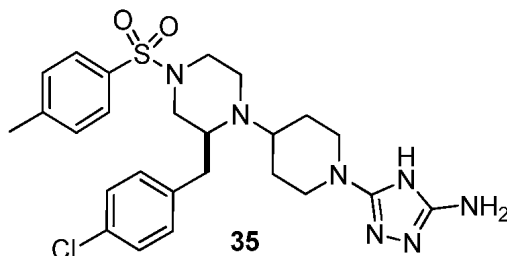


La formación del anillo de 1,2,4-triazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **34f**. Se sintetizaron 170 mg (0,37 mmol) del compuesto final (54 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{19}H_{28}ClN_7O_2S$ encontrado 454,2/ 456,2 ($M+1$)⁺
¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 10,86 (s, 1H), 7,33-7,06 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 3,67 (dd, J= 13,1, 3,7 Hz, 2H), 3,13-

2,71 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,68 2,48 (m, 6H), 1,79-1,56 (m, 2H), 1,46-1,14 (m, 2H).

Ejemplo 35

5 (S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-tosilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**35**)



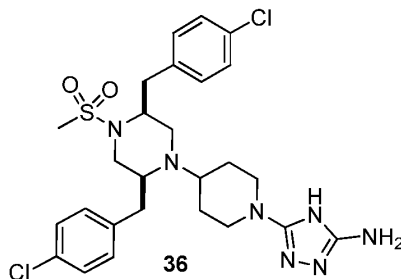
10 Con la excepción de que el compuesto **34b** se sulfonilaba con cloruro de tosilo en vez de cloruro de mesilo en la tercera etapa sintética; el compuesto del título se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 34 y sus intermediarios. Se prepararon 37 mg del compuesto del título **35**.

ESI-MS m/z para $C_{25}H_{32}ClN_7O_2S$ encontrado 530,1/ 532,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 10,91 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 2H), 5,48 (s a, 1H), 3,68 (d, J= 12,5 Hz, 2H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,83-2,47 (m, 9H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,74-1,57 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 2H).

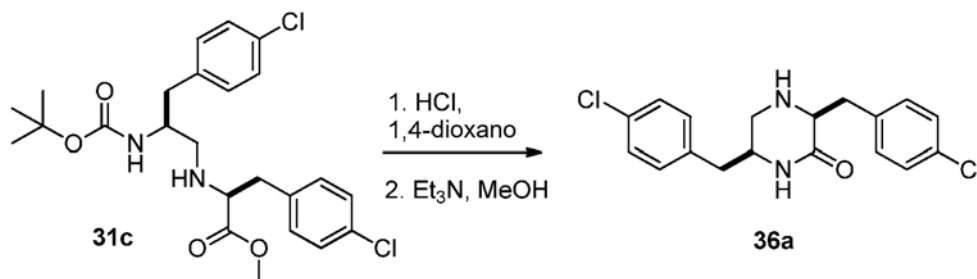
Ejemplo 36

20 5-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-clorobencil)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**36**)



Etapla 1

25 Síntesis de (3S,6S)-3,6-bis(4-clorobencil)piperazin-2-ona (**36a**)

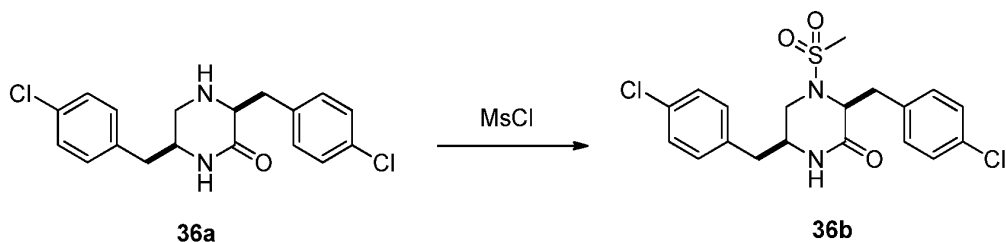


30 El compuesto **31c** (intermedio en la síntesis del Ejemplo 31) que se obtuvo por aminación reductiva de L-*p*-clorofenalanina metil éster y aminoaldehído N-protégido **30b** de acuerdo con el Procedimiento General XIII, se desprotegió y cicló de acuerdo con el Procedimiento General X proporcionando piperazinona **36a**. Se sintetizaron 1,0 g (2,86 mmol) del compuesto **36a** (83 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O$ encontrado 349,3/ 351,3 ($M+1$)⁺

Etapa 2

Síntesis de (3S,6S)-3,6-bis(4-clorobencil)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona (**36b**)

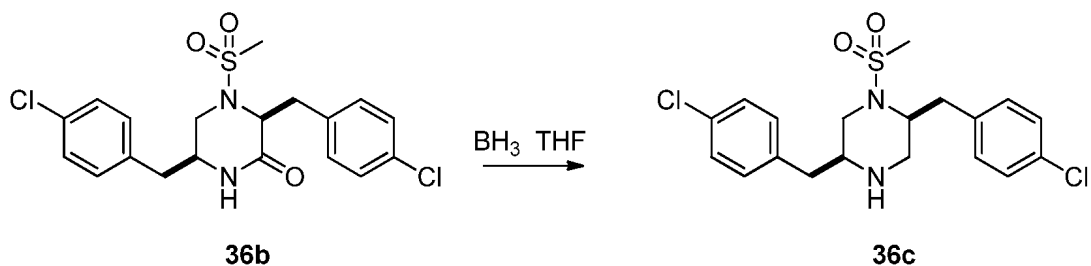


El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **36a** de acuerdo con el Procedimiento General XV. Se obtuvieron 0,21 g (0,49 mmol) del compuesto **36b** (50 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3S$ encontrado 427,5/ 429,5 ($M+1$)⁺

Etapa 3

Síntesis de (2S,5S)-2,5-bis(4-clorobencil)-1-(metilsulfonil)piperazina (**36c**)



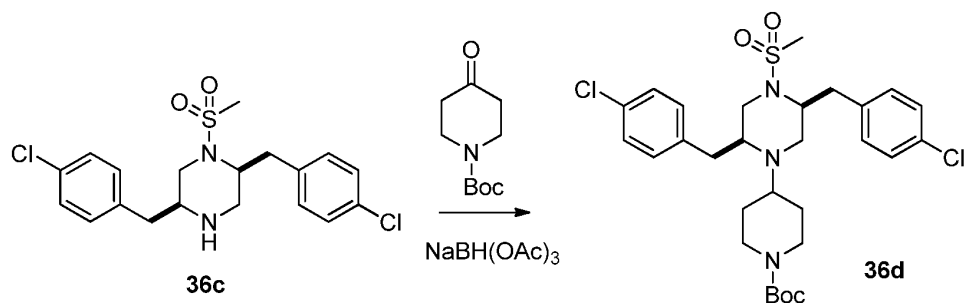
El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **36b** de acuerdo con el Procedimiento General VI. Se obtuvieron 0,20 g (0,48 mmol) del compuesto **36c** (99 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2S$ encontrado 413,5/ 415,5 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,33-7,22 (m, 4H), 7,23-7,05 (m, 4H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,71-3,53 (m, 1H), 3,15-2,98 (m, 2H), 2,95-2,70 (m, 4H), 2,56-2,44 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,46-1,32 (m, 1H).

Etapa 4

Síntesis de 4-((2S,5S)-2,5-bis(4-clorobencil)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**36d**)

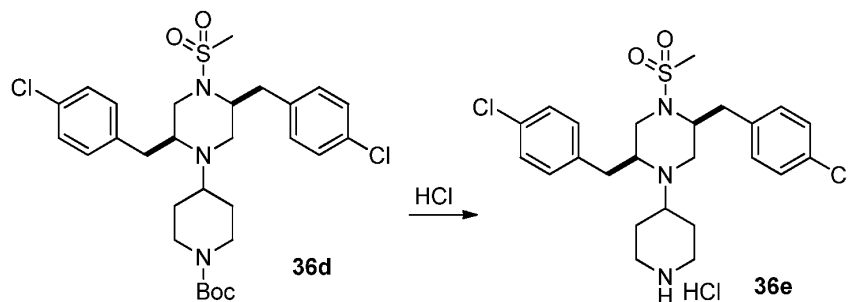


El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **36c** de acuerdo con el Procedimiento General VII. Se obtuvieron 0,30 g (0,50 mmol) del compuesto **36d** (83 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{29}H_{39}Cl_2N_3O_4S$ encontrado 597,1/ 599,1 ($M+1$)⁺

Etapa 5

Síntesis de clorhidrato de (2S,5S)-2,5-bis(4-clorobencil)-1-(metilsulfonil)-4-(piperidin-4-il)piperazina (**36e**)

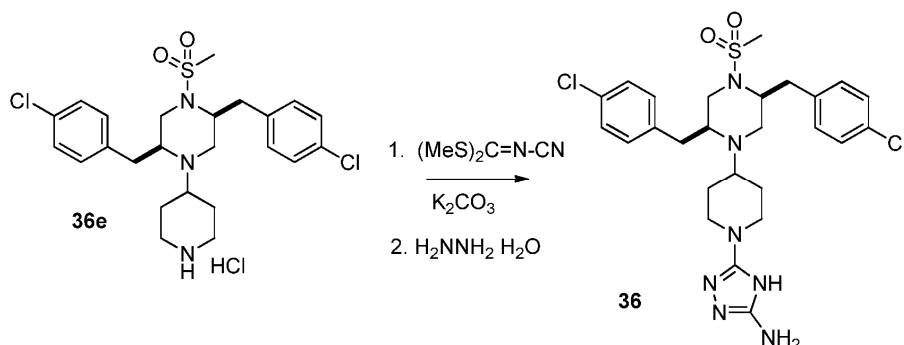


El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **36d** de acuerdo con el Procedimiento General VII. Se obtuvieron 0,16 g (0,32 mmol) del compuesto **36e** (66 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ encontrado 497,1/ 499,1 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 6

Síntesis de 5-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-clorobencil)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**36**)



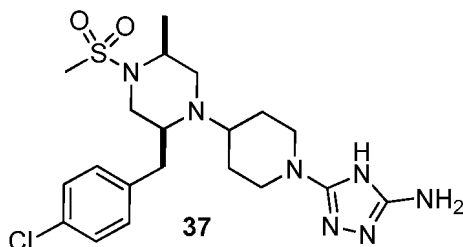
La formación del anillo de 1,2,4-triazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **36e**. Se sintetizaron 25 mg (0,043 mmol) del compuesto final **36** (20 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ encontrado 578,0/ 580,0 ($\text{M}+1$)⁺

¹H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7,34 (m, 4H), 7,19 (m, 4H), 3,97-3,82 (m, 1H), 3,78 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,24-2,94 (m, 6H), 2,93-2,72 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,36-2,19 (m, 1H), 1,70-1,39 (m, 3H), 1,31-1,15 (m, 1H).

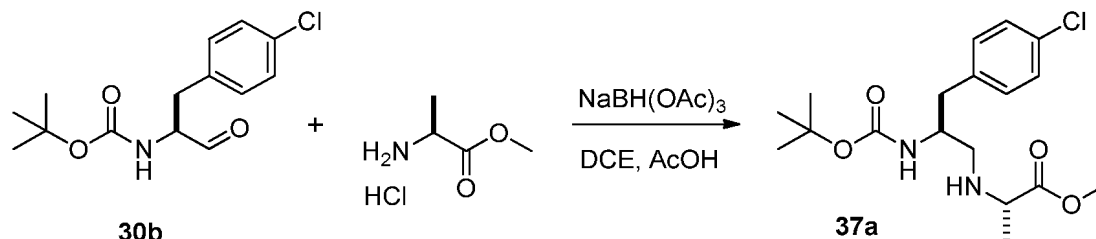
Ejemplo 37

5-(4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**37**)



Etapa 1

Síntesis de (S)-2-(((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)amino)propanoato de metilo (**37**)



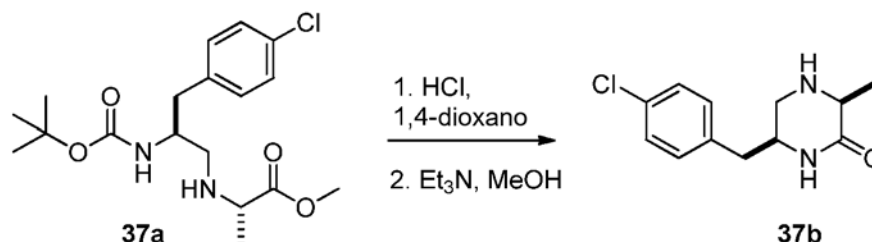
El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio **30b** y clorhidrato de L-alanina metil éster de acuerdo con el Procedimiento General XIII. Se obtuvieron 10,2 g (27,5 mmol) del compuesto **37a** después de la purificación por cromatografía en columna en un sistema de disolvente de AcOEt/hexanos 1:6 (72 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$ encontrado 371,2/ 373,2 ($\text{M}+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7,26 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,55-3,18 (m, 2H), 2,76 (dd, J = 5,4, 13,3 Hz, 1H), 2,55-2,46 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,13 (d, J = 7 Hz, 3H).

Etapa 2

Síntesis de (3S,6S)-6-(4-clorobencil)-3-metilpiperazin-2-ona (**37b**)

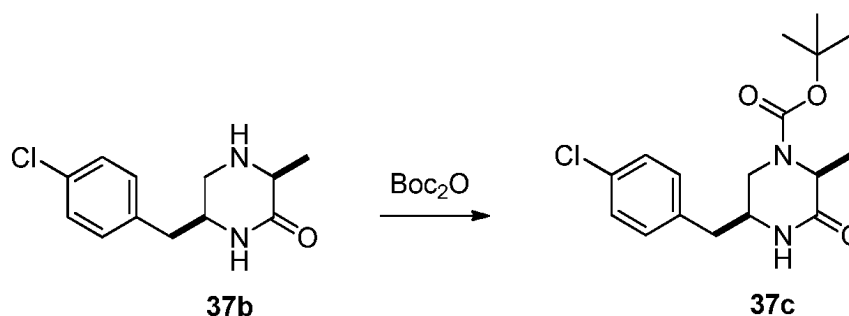


El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **37a** de acuerdo con el Procedimiento General X. Se obtuvieron 5,8 g (24,3 mmol) del producto **37b** (89 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ encontrado 239,0/ 241,0 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 3

Síntesis de (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**37c**)

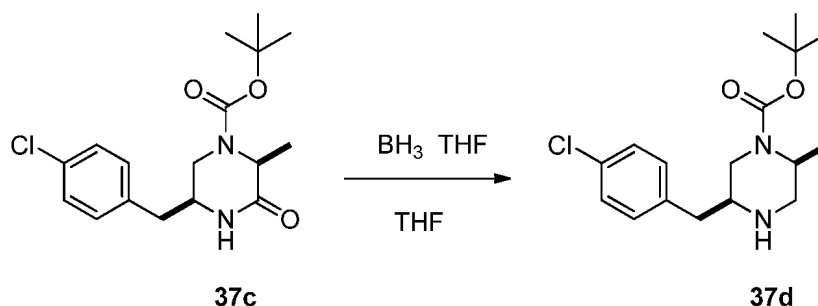


A una solución del compuesto **37b** (3,74 g, 15,6 mmol) en DCM (60 ml) se añadió di-*tert*-butil dicarbonato (Boc_2O) (5,1 g, 23,5 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y se cargó directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna en un sistema de disolvente de AcOEt/hexanos (elución de gradiente de 1:8 a 1:1) proporcionando 3,70 g (10,9 mmol; 70 % de rendimiento) del compuesto del título **37c**.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ encontrado 339,1/ 341,1 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 4

Síntesis de (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**37d**)

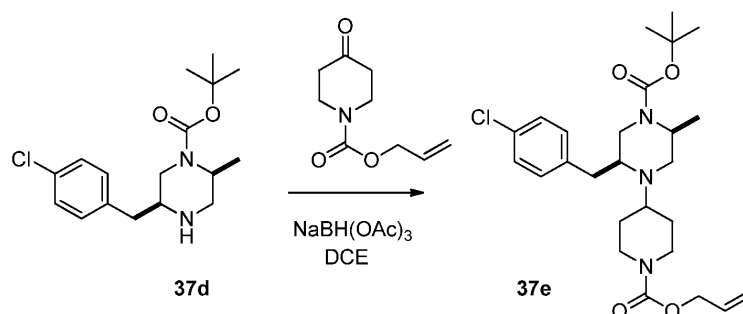


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General V, con la excepción de que no se añadió 2 M HCl, sino que la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua (30 ml), después se añadieron 150 ml de 1 M NaOH y la reacción se extrajo varias veces con éter dietílico. Los orgánicos se secaron en MgSO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar 5,5 g (16,9 mmol; 99 % de rendimiento) del compuesto **37d**. Se encontró que tenía una pureza suficiente para usarse en la siguiente etapa.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$ encontrado 269,2/ 271,2 ($\text{M}+1-\text{tBu}$)⁺, 225,1/ 227,1 ($\text{M}+1-\text{Boc}$)⁺

Etapa 5

Síntesis de (2S,5S)-4-(1-((aliloxy)carbonil)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**37e**)

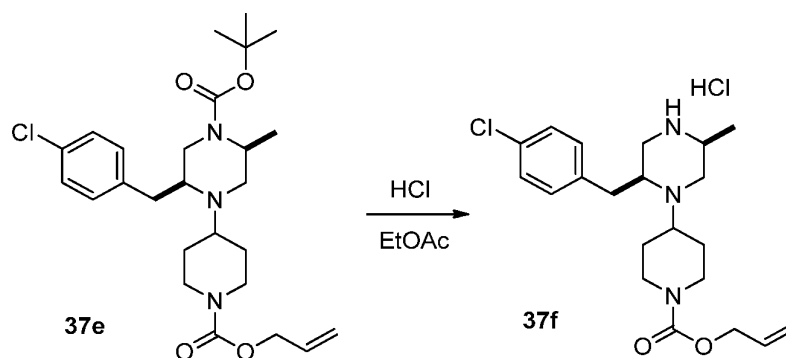


La síntesis del compuesto del título se logró mediante la reacción del compuesto **37d** con N-Alloc-piperid-4-ona de acuerdo con el Procedimiento General VI. A partir de 5,5 g (16,9 mmol) de material de partida **37d**, se obtuvieron 2,64 g (5,36 mmol; 31 % de rendimiento) del compuesto **37e** después de la purificación por cromatografía en un sistema de disolvente de AcOEt/hexanos 1:2.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_4$ encontrado 492,2/ 494,2 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 6

Síntesis de clorhidrato de 4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de alilo (**37f**)



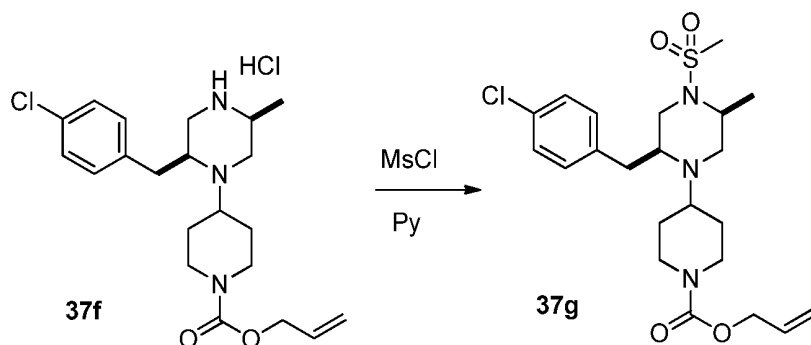
La retirada del grupo protector de Boc del compuesto **37e** se logró de acuerdo con el Procedimiento General VII. Se obtuvieron 2,1 g (4,91 mmol) del compuesto del título **37f** (92 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{30}ClN_3O_2$ encontrado 392,0/ 394,0 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,32 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (AA'BB', J = 8,5Hz, 2H), 5,92-5,83 (m, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,12-2,98 (m, 4H), 2,80-2,71 (m, 4H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 7

Síntesis de 4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de alilo (**37g**)

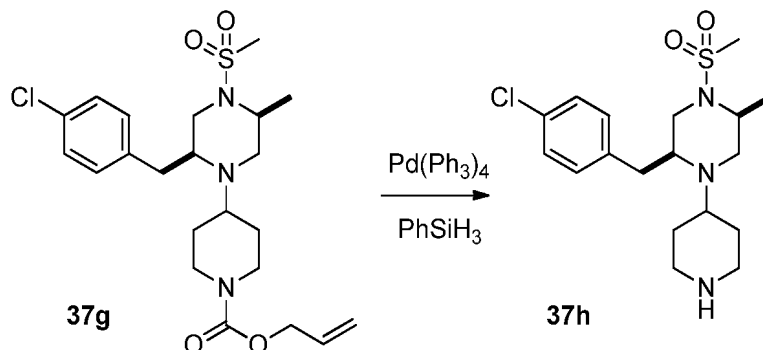


El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio **37f** de acuerdo con el Procedimiento General XV. Se obtuvieron 0,34 g (0,72 mmol) del compuesto **37g** (85 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{22}H_{32}ClN_3O_4S$ encontrado 470,1/ 472,1 ($M+1$)⁺

Etapa 8

Síntesis de (2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-metil-4-(metilsulfonil)-1-(piperidin-4-il)piperazina (**37h**)



El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio **37g** de acuerdo con el Procedimiento General XVI.

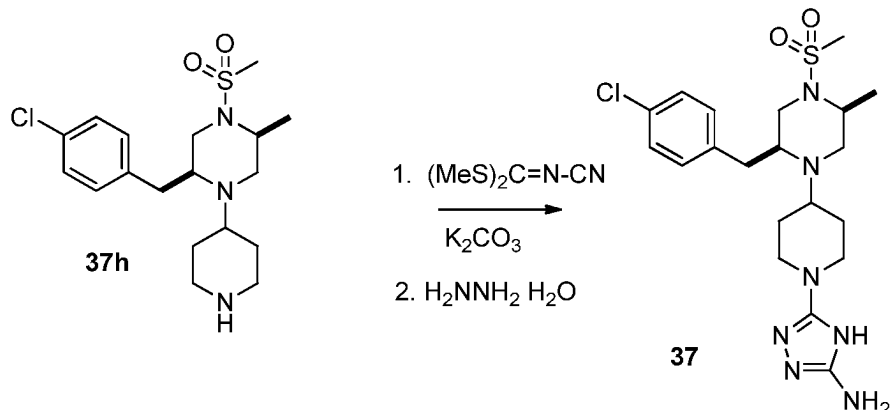
Se obtuvieron 260 mg del compuesto del título **37h** (0,67 mmol; 93 % de rendimiento), que eran lo suficientemente puros para usarse en la siguiente reacción.

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{28}ClN_3O_2S$ encontrado 386,2/ 388,2 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,35-7,22 (m, 4H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,07-2,89 (m, 3H), 2,86-2,72 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,60-2,47 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,30-1,16 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,6Hz, 3H).

Etapa 9

Síntesis de 5-(4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-5-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**37**)



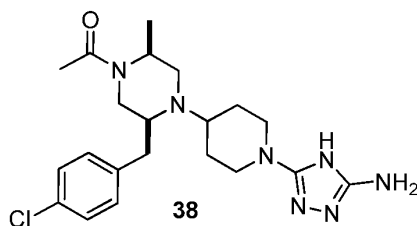
La formación del anillo de 1,2,4-triazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **37h**. Se sintetizaron 32 mg (0,07 mmol) del compuesto final **37**.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$ encontrado 468,3/ 470,3 ($\text{M}+1$)⁺

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 7,38 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (AA'BB', J=8,3 Hz, 2H), 3,85-3,72 (m, 6H), 3,37-3,00 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,80-2,64 (m, 2H), 2,03-1,65 (m, 3H), 1,60-1,41 (m, 1H), 1,26 (d, J = 4,7 Hz, 3H).

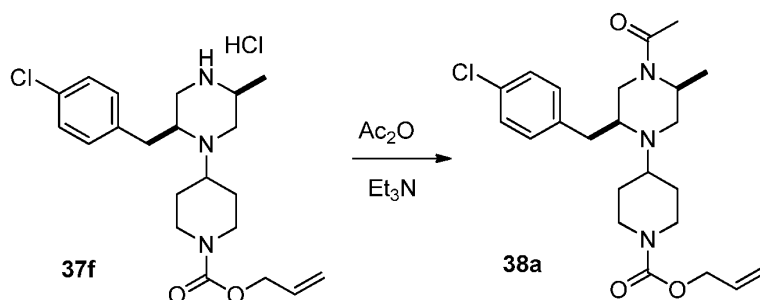
Ejemplo 38

1-((2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)etanona (**38**)



Etapa 1

Síntesis de 4-((2S,5S)-4-acetil-2-(4-clorobencil)-5-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de alilo (**38a**)



A una solución del intermedio **37f** (0,35 g, 0,75 mmol) y trietilamina (Et_3N) (0,2 ml, 1,5 mmol) en 5 ml de diclorometano, se añadió anhídrido acético (0,11 g, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se lavó con 0.1 M HCl, NaHCO_3 ac. al 5 %, salmuera, se secó y concentró para proporcionar 0,23 g (0,53 mmol; 71 % de rendimiento) del compuesto del título **38a** como un aceite incoloro.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3$ encontrado 434,1/ 436,1 ($\text{M}+1$)⁺

Etapa 2 y 3

Síntesis de 1-((2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)etanona (**38**)

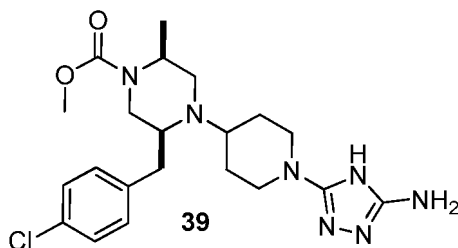
La retirada del grupo Alloc y la formación del anillo 1,2,4-triazol se lograron de acuerdo con el Procedimiento General XVI y el Procedimiento General VIII respectivamente comenzando por el compuesto **38a**. Se sintetizaron 28 mg (0,06 mmol) del compuesto final **38**.

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{30}ClN_7O$ encontrado 432,1/ 434,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, +75 °C, 500 MHz) δ 7,34 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (AA'BB', J = 8,5Hz, 2H), 3,88-3,71 (m, 4H), 3,48-3,28 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 2H), 3,00-2,64 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,82-1,62 (m, 3H), 1,55-1,38 (m, 1H), 1,15 (d, J = 5,6Hz, 3H).

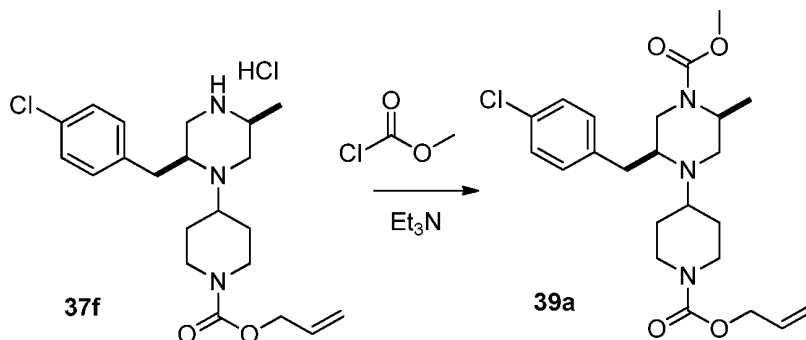
Ejemplo 39

(2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de metilo (**39**)



Etapa 1

Síntesis de (2S,5S)-4-(1-((aliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de etilo (**39a**)



A una solución del intermedio **37f** (0,35 g, 0,75 mmol) y trietilamina (Et₃N) (0,2 ml, 1,5 mmol) en 5 ml de diclorometano, se añadió cloroformiato de metilo (0,11 g, 1,2 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se lavó con 0,1 M HCl, 5 % de NaHCO₃, salmuera, se secó y concentró para proporcionar 0,26 g (0,58 mmol, 77 % de rendimiento) del compuesto del título **39a** como un aceite incoloro.

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{32}ClN_3O_4$ encontrado 449,1/ 451,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,23 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 5,96-5,84 (m, 1H), 5,30-5,13 (m, 3H), 4,55-4,51 (m, 2H), 4,30-4,04 (m, 4H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,85-2,65 (m, 3H), 2,62-2,39 (m, 5H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

Etapas 2 y 3

Síntesis de (2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de metilo (**39**)

La retirada del grupo Alloc y la formación del anillo 1,2,4-triazol se lograron de acuerdo con el Procedimiento General XVI y el Procedimiento General VIII respectivamente comenzando por el compuesto **39a**. Se sintetizaron 57 mg (0,06 mmol) del compuesto final **39**.

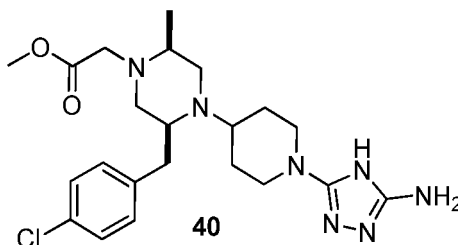
ESI-MS m/z para $C_{21}H_{30}ClN_7O_2$ encontrado 448,0/ 450,0 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,44 (AA'BB', J = 7,9 Hz, 2H), 7,33 (AA'BB', J = 8,1 Hz, 2H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 4H), 3,68-3,54 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,03-2,87 (m, 3H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,02-1,88 (m,

1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

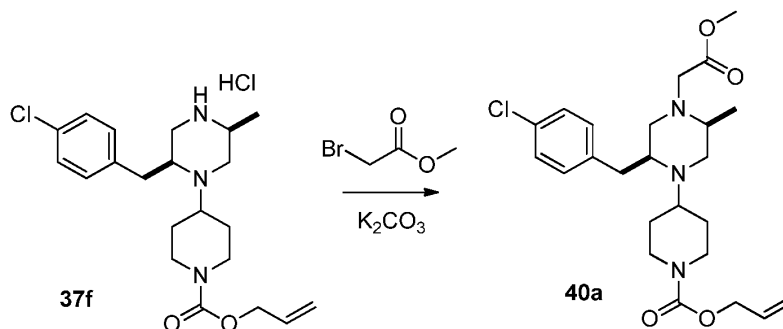
Ejemplo 40

- 5 2-((2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)acetato de metilo (**40**)



10 Etapa 1

Síntesis de 4-((2S,5S)-2-(4-clorobencil)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de alilo (**40a**)



- 15 La mezcla del compuesto **37f** (0,8 g, 1,72 mmol), se calentaron bromoacetato de metilo (0,47 ml, 5,16 mmol) y carbonato de potasio (K_2CO_3) (0,72 g, 5,16 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 60 °C durante 2 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se absorbió en gel de sílice y el producto se purificó por cromatografía en columna en AcOEt/hexanos 1:2 para proporcionar 0,79 g (1,70 mmol) del compuesto del título **40a** (99 % de rendimiento).
 20 ESI-MS m/z para $C_{24}H_{34}ClN_3O_4$ encontrado 464,1/ 466,1 ($M+1$)⁺

Etapa 2 y 3.

- 25 Síntesis de 2-((2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)acetato de metilo (**40**)

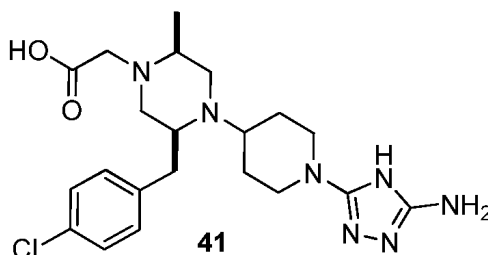
- La retirada del grupo Alloc y la formación del anillo 1,2,4-triazol se lograron de acuerdo con el Procedimiento General XVI y el Procedimiento General VIII respectivamente comenzando por el compuesto **40a**. Se sintetizaron 125 mg (0,27 mmol) del compuesto final **40**.

- 30 ESI-MS m/z para $C_{22}H_{32}ClN_7O_2$ encontrado 462,2/ 464,2 ($M+1$)⁺
 1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9,65 (s, 1H), 7,40 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 3,92-3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,56-3,16 (m, 6H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,95-2,77 (m, 4H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,08 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

35

Ejemplo 41

Ácido 2-((2S,5S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)acético (**41**)



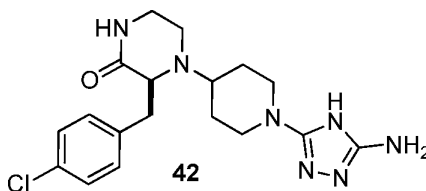
El compuesto **40** (110 mg, 0,24 mmol) se sometió a reflujo en 2 ml de 3 N HCl durante 3 horas, tiempo después del cual los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en fase inversa. Se obtuvieron 65 mg (0,14 mmol; 60 % de rendimiento) del compuesto del título **41**.

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{30}ClN_7O_2$ encontrado 448,1/ 450,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 9,60 (s a, 1H), 7,39 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 3,94-3,34 (m, 6H), 3,31-3,18 (m, 2H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,96-2,76 (m, 4H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,27-2,08 (m, 2H), 1,70-1,51 (m, 2H), 1,09 (d, J = 5 Hz, 3H).

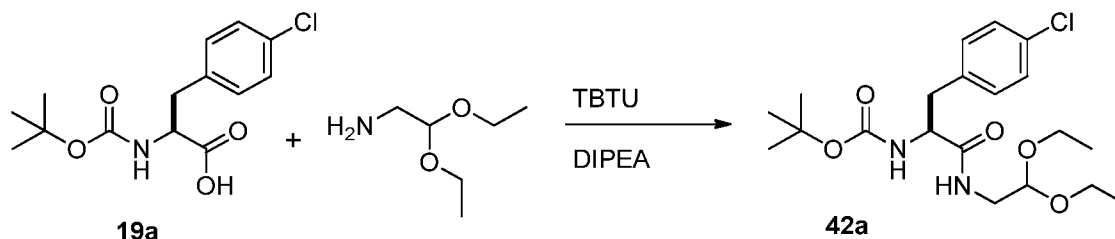
Ejemplo 42

(S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-3-(4-clorobencil)piperazin-2-ona (**42**)



Etapa 1

Síntesis de (S)-3-(4-clorofenil)-1-((2,2-dietoxietil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**42a**)



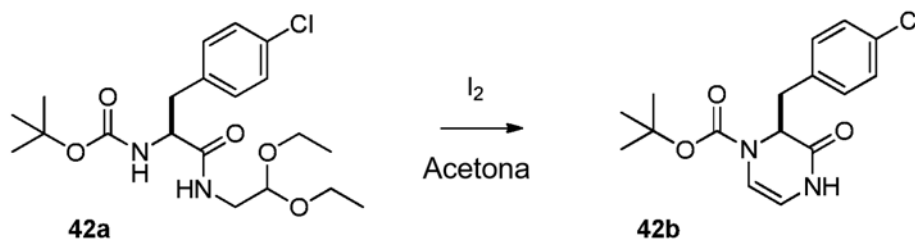
El compuesto **19a** (1,00 g, 3,34 mmol) se disolvió en DCM (13,4 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,87 ml, 5,0 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de aminoacetaldehído dietilacetal (0,54 ml, 3,67 mmol) y O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU) (1,13 g, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA, se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con 1 M K_2CO_3 y 1 M HCl , salmuera, se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano (DCM), después un sistema de disolvente de DCM/MeOH 100:1. Se obtuvieron 1,27 g (3,07 mmol; 92 % de rendimiento) del compuesto del título **42a**.

ESI-MS m/z para $C_{20}H_{31}ClN_2O_5$ encontrado 415,4/ 417,4($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,23 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,92 (s a, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,28 (s a, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,25 (s a, 1H), 2,99 (s a, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,14 (q, J = 6,9Hz, 6H)

Etapa 2

Síntesis de (S)-2-(4-clorobencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**42b**)



El compuesto **42a** (1,38 g, 3,33 mmol) se disolvió en acetona (33 ml, 10 ml/mmol) después se añadió I_2 (85 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. El disolvente se retiró al vacío y un residuo oleaginoso se disolvió en Et_2O y después se lavó dos veces con 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. La capa orgánica se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM puro, después un sistema de disolvente de DCM/MeOH 100:1. Se obtuvieron 0,88 g (2,72 mmol; 82 % de rendimiento) del compuesto del título.

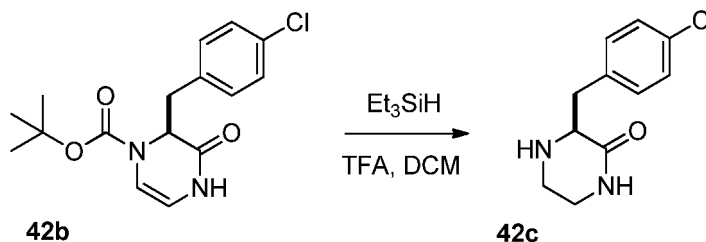
ESI-MS m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ encontrado 322,7/324,7 ($\text{M}+1$)⁺

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) – dos conformeros presentes debido a la rotación perjudicada δ

{[7,62 (1^{er} isómero, s a), 7,58 (2° isómero, s a)], 1H}, {[7,25 (2° isómero, d, J = 8,0Hz), 7,20 (1^{er} isómero, d, J = 8,0Hz)], 2H}, {[7,08 (1^{er} isómero, d, J = 8,0Hz), 7,06 (2° isómero, d, J = 8Hz)], 2H}, {[6,36 (2° isómero, d, J = 5,8 Hz), 6,10 (1^{er} isómero, d, J = 5,8 Hz)], 1H}, {[5,67 (2° isómero, t, J = 5,1 Hz), 5,42 (1^{er} isómero, t, J = 5,1 Hz)], 1H}, {[4,99-4,95 (1^{er} isómero, m), 4,80-4,76 (2° isómero, m)], 1H}, {[3,02-2,96 (1^{er} isómero, m), 2,90-2,86 (2° isómero, m)], 2H}, {[1,35 (1^{er} isómero, s), 1,17 (2° isómero, s)], 9H}

Etapa 3

Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)piperazin-2-ona (**42c**)



A una solución del compuesto **42b** (0,58 g, 1,80 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml), se añadió trietilsilana Et_3SiH (1,4 ml, 8,9 mmol) seguido de la adición lenta de ácido trifluoroacético (TFA) (1,3 ml, 17,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Después los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se absorbió entre 1 M NaOH/ y DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 0,32 g (1,42 mmol; 79 % de rendimiento) del compuesto del título **42c**.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ encontrado 225,2/ 227,2 ($\text{M}+1$)⁺

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,29-7,23 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,59 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,24 (dq, J = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,06 (dt, J = 12,6, 3,9 Hz, 1H), 2,93-2,82 (m, 2H).

Etapas 4-6

Síntesis de (S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-3-(4-clorobencil)piperazin-2-ona (**42**)

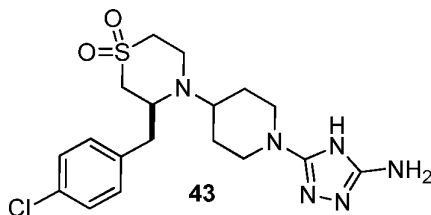
La piperazinona **42c** se llevó a los etapas sintéticas restantes como se describe en el Procedimiento General VI (aminación reductora con N-Boc-piperid-4-ona), el Procedimiento General VII (desprotección de Boc) y el Procedimiento General VIII (formación de anillo de triazol). Se obtuvieron 150 mg (0,38 mmol) del compuesto del título **42**.

ESI-MS m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}$ encontrado 390,1/ 392,1 ($\text{M}+1$)⁺

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 7,88 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 4H), 3,85-3,59 (m, 4H), 3,15-2,75 (m, 8H), 1,73 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,51-1,28 (m, 2H).

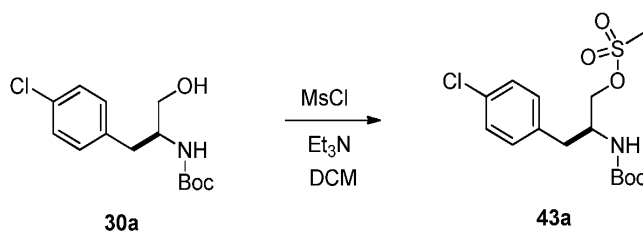
Ejemplo 43

1,1-dióxido de (S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-3-(4-clorobencil)tiomorfolina (**43**)



Etapa 1

Síntesis de metansulfonato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil (**43a**)

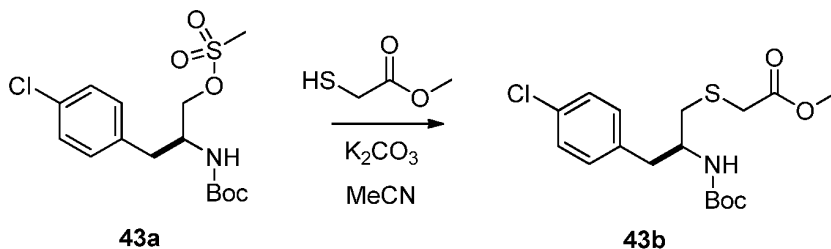


A una solución del sustrato **30a** (1,8 g, 6,29 mmol) y trietilamina (1,4 ml, 9,44 mmol), en diclorometano, se añadió cloruro de mesilo (0,73 ml, 9,44 mmol) gota a gota. Después de 1 hora de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con 2 M HCl, 5 % de NaHCO₃ ac., salmuera, se secó y concentró. El residuo se lavó con éter para proporcionar 2,09 g del producto **43a** como un sólido blanco (5,76 mmol; 92 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₁₉H₂₈ClN₃O encontrado 386,1/ 388,1 (M+Na)⁺

Etapa 2

Síntesis de (S)-2-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)tio)acetato de metilo (**43b**)

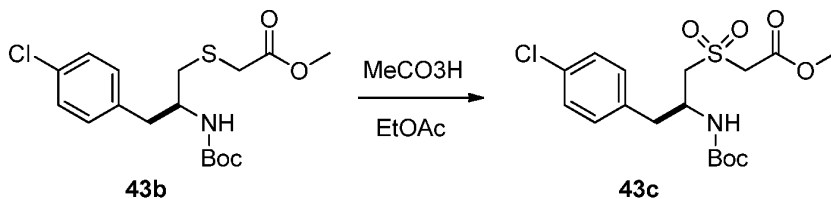


Mesilato **43a** (2,09 g, 5,74 mmol), K₂CO₃ (1,58 g, 11,48 mmol) y tioglicolato de metilo (0,65 ml, 11,48 mmol) en acetonitrilo se calentaron a reflujo durante 30 minutos, después la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con éter dietílico. Los orgánicos se lavaron con 2 M HCl, 5 % de NaHCO₃ ac., salmuera, se secaron y concentraron para proporcionar 2,1 g de producto **43b** como un aceite amarillo (5,61 mmol; 98 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₁₇H₂₄ClNO₄S encontrado 374,1/ 376,1 (M+1)⁺

Etapa 3

Síntesis de (S)-2-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)sulfonyl)acetato de metilo (**43c**)

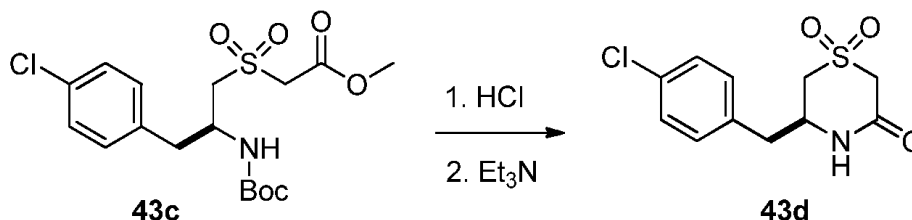


A una solución de **43b** (2,1 g, 5,74 mmol) en acetato de etilo, se añadió ácido peracético (2,1 ml, 12,83 mmol, 39 % en AcOH) gota a gota, después la reacción se agitó durante la noche a TA y se concentró hasta sequedad. El residuo

se trituró con éter dietílico y se usó **43c** bruto en la siguiente etapa.
ESI-MS m/z para $C_{17}H_{24}ClNO_6S$ encontrado 406,1/ 408,1 ($M+1$)⁺

Etapa 4

Síntesis de 1,1-dióxido de (S)-5-(4-clorobencil)tiomorfolin-3-ona (**43d**)



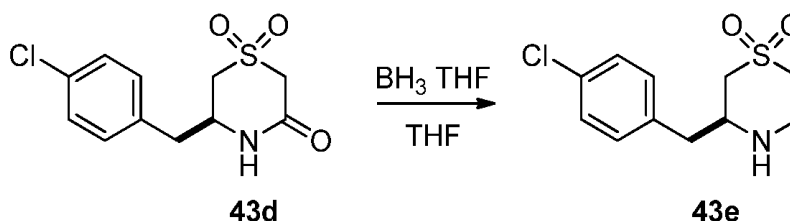
El compuesto **43c** (5,74 mmol) se trató con HCl/ dioxano y se agitó durante 1 hora, después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se trató con Et₃N (1,8 ml, 11,48 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se concentró, el residuo se absorbió en diclorometano, se lavó con 2 M HCl, 5 % de NaHCO₃ ac., salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un sólido naranja. Las impurezas coloreadas se retiraron por trituración con éter dietílico proporcionando 0,52 g (1,90 mmol; 33 % de rendimiento en dos etapas) del compuesto **43d** como un sólido blanco.

ESI-MS m/z para $C_{11}H_{12}ClNO_3S$ encontrado 274,1/ 276,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,43 (s a, 1H), 7,35 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 2,6, 16,1 Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 11,1, 13,7 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 4,7, 13,5 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H).

Etapa 5

Síntesis de 1,1-dióxido de (S)-3-(4-clorobencil)tiomorfolin (**43e**)



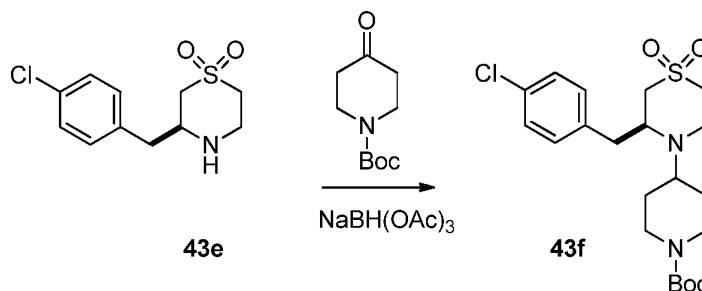
El compuesto **43d** (0,42 g, 1,53 mmol) se disolvió en 15 ml de THF seco y se añadió cuidadosamente un complejo de borano-tetrahidrofurano (4,6 ml, 4,6 mmol) y la reacción se calentó con agitación por 1 hora. Después de este tiempo, la TLC reveló el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua. Se añadió 1 N NaOH y la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. Los orgánicos se secaron en MgSO₄ y se concentraron para proporcionar 0,4 g de producto **43e** (1,53 mmol; 99 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{11}H_{14}ClNO_2S$ encontrado 260,1/ 262,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,31 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 3,37-3,17 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,97-2,74 (m, 4H), 2,72-2,63 (m, 2H).

Etapa 6

Síntesis de (S)-4-(3-(4-clorobencil)-1,1-dioxidoti-morfolino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**43f**)



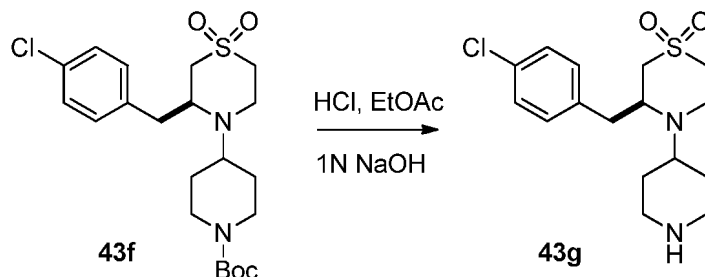
La aminación reductiva se logró de acuerdo con el Procedimiento General VI, comenzando por la amina **43e** (0,4 g, 1,53 mmol) y N-Boc-piperid-4-ona para dar 0,61 g del producto **43f** (1,38 mmol; 90 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{31}ClN_2O_4S$ encontrado 443,1/ 445,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,24 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,14-3,01 (m, 2H), 3,02-2,57 (m, 6H), 2,26-1,98 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 7

Síntesis de 1,1-dióxido de (S)-3-(4-clorobencil)-4-(piperidin-4-il)tiomorfolina (**43g**)

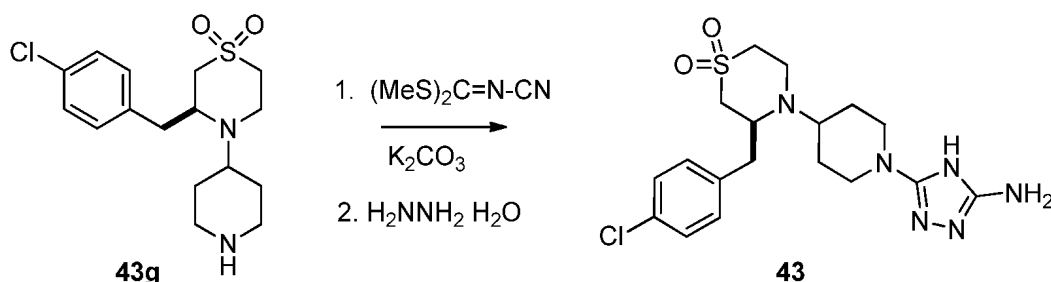


La desprotección de Boc se logró como se describe en el Procedimiento General VII. La sal de clorhidrato bruta del compuesto **43g** se transfirió a una base libre absorbiéndolo entre 2 M NaOH y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó de la manera habitual. La evaporación del disolvente proporcionó 0,42 g (1,22 mmol; 89 % de rendimiento) del compuesto del título **43g**.

ESI-MS m/z para $C_{16}H_{23}ClN_2O_2S$ encontrado 343,0/ 345,0 ($M+1$)⁺

Etapa 8

Síntesis de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-3-(4-clorobencil)tiomorfolina (**43**)



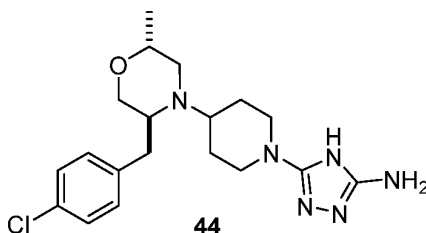
La formación del anillo de 1,2,4-triazol se logró de acuerdo con el Procedimiento General VIII comenzando por el compuesto **43g**. Se obtuvieron 75 mg (0,18 mmol; 15 % de rendimiento) del compuesto del título.

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{25}ClN_6O_2S$ encontrado 425,0/ 427,0 ($M+1$)⁺

¹H RMN ($DMSO-d_6$, 500 MHz) δ 7,31 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 5,48 (s a, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,11-2,96 (m, 3H), 2,94-2,79 (m, 4H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 3H).

Ejemplo 44

5-(4-((2R,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**44**)



El compuesto del título se preparó de la misma forma que el Ejemplo 4 con la excepción de que se usó ácido (2S)-2-bromopropiónico en vez de ácido (2R)-2-bromopropiónico en la primera etapa sintética.

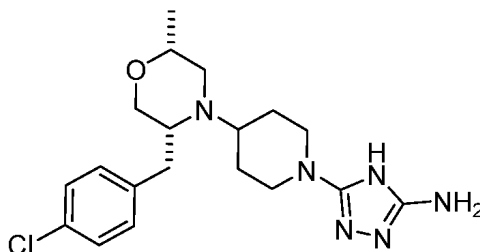
ESI-LCMS m/z para $C_{19}H_{27}ClN_6O$ encontrado 391,1/393,1 ($M+1$)⁺

¹H RMN (700 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,08 (s a, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 2H), 3,83 – 3,80 (m, 2H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,48 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 11,5 Hz, 1H),

2,70 (dd, $J = 14,5, 7,7$ Hz, 1H), 2,65 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,63 (qd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 45

5-4-((2R,5R)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**45**)



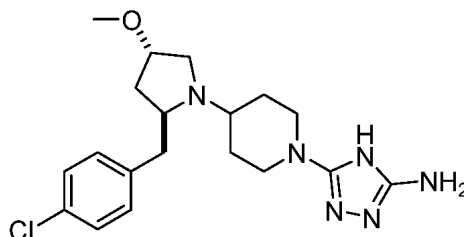
10 El compuesto del título se preparó de la misma forma que el Ejemplo 4 con la excepción de que se usó (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol y ácido (2S)-2-bromopropiónico en vez de (2S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol y ácido (2R)-2-bromopropiónico en la primera etapa sintética.

ESI-LCMS: m/z para $C_{19}H_{27}ClN_6O$ encontrado: 391,2/ 392,9 ($M+1$)⁺.

15 ¹H RMN (DMSO- d_6 , 700 MHz): δ 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,46 (s a, 2H), 4,12 (s a, 1H), 3,74 (br d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

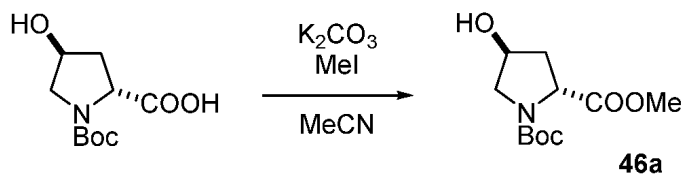
Ejemplo 46

20 5-4-((2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**46**)



Etapa 1

25 Síntesis de (2R,4S)-1-terc-butil 2-metil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (**46a**)

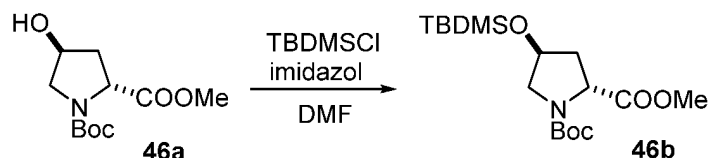


30 A una solución de *N*-Boc-*trans*-4-hidroxi-*D*-prolina (10,00 g; 43,25 mmol) en MeCN (100 ml), se añadió carbonato de potasio (11,95 g; 86,50 mmol) seguido de yoduro de metilo (5,40 ml, 86,50 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La LCMS indicó la presencia de sustrato. Se añadió otra porción de carbonato de potasio (5,98 g; 43,25 mmol) y yoduro de metilo (2,7 ml; 43,25 mmol) y la reacción se agitó durante 2 días, tiempo después del cual la LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el residuo sólido se lavó con EtOAc. Después de la evaporación de la fase orgánica, se obtuvieron 9,37 g (38,22 mmol; 88 % de rendimiento) del

35 producto como un aceite amarillento.
ESI-MS m/z para $C_{11}H_{19}NO_5$ encontrado 145,9 (M -Boc+1)⁺, 268,0 (M +Na)⁺.

Etapa 2

Síntesis de (2R,4S)-1-terc-butil 2-metil 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (**46b**)



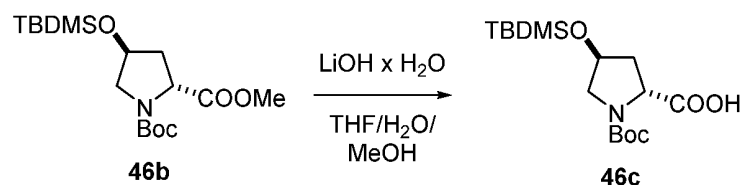
A una solución de **46b** (5 g; 20,38 mmol) en DMF (60 ml), se añadió imidazol (6,94 g; 101,90 mmol) seguido de TBDMSCl (4,61 g; 30,57 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Después de que la LCMS indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se extrajo entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 8:1) para dar 6,70 g de **46b** como un aceite incoloro (18,63 mmol; 92 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$ encontrado 260,2 ($\text{M-Boc}+1$)⁺, 382,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

^1H RMN (CDCl_3 , 700MHz) δ [4,43-4,40 (m); 4,33 (d, $J=7,7\text{Hz}$); 2H], [3,74 (s); 3,72 (s); 3H], [3,61 (dd, $J=11,2, 4,6\text{Hz}$); 3,57 (dd, $J=11,0, 4,8\text{Hz}$); 1H], [3,40 (dd, $J=11,4, 1,3\text{Hz}$); 3,37 (dd, $J=11,2, 2,4\text{Hz}$); 1H], 2,20-2,14 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), [1,46(s); 1,41(s); 9H], 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 3

Síntesis de ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxílico (**46c**)

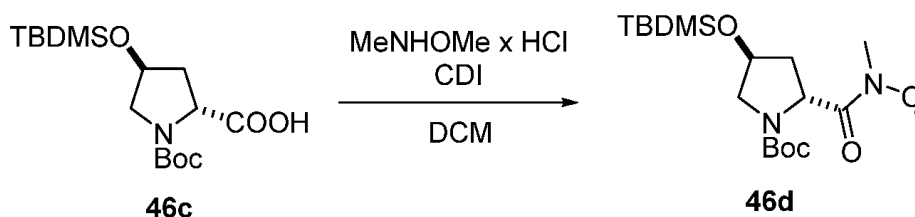


El compuesto **46b** (6,70 g; 18,63 mmol) se disolvió en una mezcla de 200 ml de THF y 100 ml de MeOH. Una solución de hidrato de hidróxido de litio en 100 ml de agua se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Después de que el control por LCMS indicara que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró. El residuo acuoso se acidificó hasta pH 4 con 2 N HCl a 0 °C y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se evaporó para dar 5,13 g del producto **46c** como un aceite amarillento (14,85 mmol; 80 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Si}$ encontrado 246,1 ($\text{M-Boc}+1$)⁺, 368,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 344,1 ($\text{M}-1$)⁻.

Etapa 4

Síntesis de 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (**46d**)



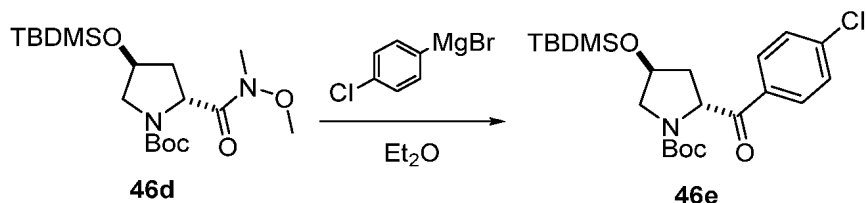
A una solución del compuesto **46c** (10 g; 14,85 mmol) en DCM (40 ml), se añadió trietilamina (5,2 ml; 37,12 mmol), seguido de carbonildiimidazol (CDI; 3,61 g; 22,28 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxiloamina (2,17 g; 22,28 mmol) y la reacción se agitó durante la noche, tiempo después del cual el control de LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO_4 anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 5:1) para dar 4,15 g de **46d** como un aceite incoloro (10,68 mmol; 72 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ encontrado 289,7/290,3 ($\text{M-Boc}+1$)⁺, 411,1/412,3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

^1H RMN (CDCl_3 , 700MHz) δ [4,82 (s a); 4,73 (t, $J = 7,0\text{Hz}$); 1H], 4,45 (dq, 1H, $J = 18,0, 4,8\text{Hz}$), [3,79 (s); 3,72 (s); 3H], [3,68 (dd, $J = 11,0, 5,3\text{Hz}$); 3,64 (dd, $J = 11,0, 5,3\text{Hz}$); 1H], [3,40 (dd, $J=11,0, 3,1\text{Hz}$); 3,32 (dd, $J = 10,8, 3,7\text{Hz}$); 1H], 3,20 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), [1,45 (s); 1,41 (s); 9H], 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 5

Síntesis de 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-clorobenzoi)pirrolidina-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (**46e**)

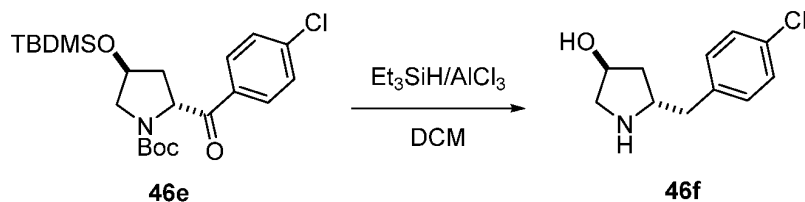


A una solución del compuesto **46d** (1.00 g; 2.57 mmol) en Et₂O seco (8 ml), se añadió bromuro de *p*-clorofenilmagnesio, previamente generado a partir de *p*-bromoclorobenceno (6,67 g; 34,84 mmol) y magnesio (875 mg; 36,00 mmol) en Et₂O (4 ml), a -70 °C bajo argón. La reacción se agitó a -70 °C durante 15 minutos y 2 horas a temperatura ambiente, tiempo después del cual la LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturada y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1) para obtener 970 mg de **46e** como un aceite incoloro (2,20 mmol; 86 % de rendimiento). ESI-MS *m/z* para C₂₂H₃₄ClNO₄Si encontrado 340,0/341,9 (M-Boc+1)⁺, 462,1 (M+Na)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 700MHz) δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), [3,52 (dd, *J* = 11,4, 4,4 Hz); 3,48 (dd, *J* = 11,4, 4,4 Hz); 1H], [3,34 (m); 3,30 (m); 1H], 2,24-2,19 (m, 1H), [1,92 (ddd, *J* = 12,9, 7,8, 4,8 Hz); 1,85 (ddd, *J* = 13,0, 7,7, 4,8 Hz); 1H], [1,34 (s); 1,11 (s); 9H], 0,83 (s, 9H), [0,04 (s); 0,03 (s); 6H].

Etapa 6

Síntesis de (3S,5S)-5-(4-clorobencil)pirrolidin-3-ol (**46f**)

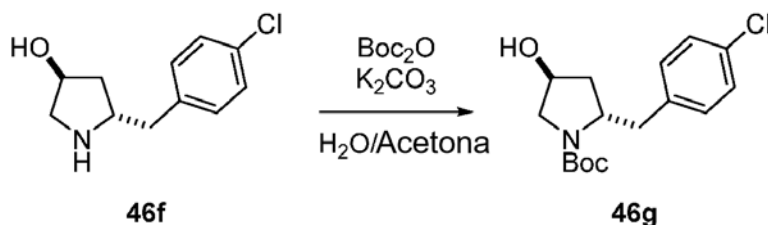


A una solución del compuesto **46e** (970 mg; 2,20 mmol) en DCM (11 ml), se añadió AlCl₃ (880 mg; 6,60 mmol) bajo argón, seguido de trietilsilano (1,05 ml; 6,60 mmol). La reacción se agitó durante 45 minutos, tiempo después del cual el control de LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con 4 M NaOH, se saturó con cloruro de sodio y se filtró a través de Celite. El producto se extrajo de la fase acuosa con DCM 3 veces 20 ml. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron para dar 1,04 g de producto **46f** (>99 % de rendimiento) como un aceite amarillento.

ESI-MS *m/z* para C₁₁H₁₄ClNO encontrado 211,9 (M+1)⁺.

Etapa 7

Síntesis de 2-(4-clorobencil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (**46g**)

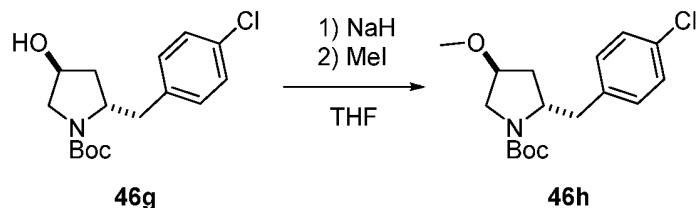


A una solución del compuesto **46f** (840 mg; 3,97 mmol) en acetona (8 ml), se añadió agua (8 ml) y el pH se ajustó hasta 12 con K₂CO₃ (1,1 g; 7,94 mmol). Se añadió Boc₂O (954 mg; 4,37 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante la noche, tiempo después del cual el control de LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró para retirar la acetona. El residuo acuoso se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 1:1) para dar 71 mg de **46g** como un aceite incoloro (0,23 mmol; 6 % de rendimiento).

ESI-MS *m/z* para C₁₆H₂₂ClNO₃ encontrado 211,0/213,9 (M-Boc+1)⁺, 256,0/257,8 (M-^tBu+1)⁺, 333,9 (M+Na)⁺.

Etapa 8

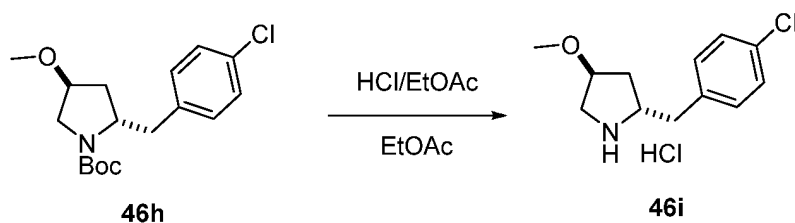
Síntesis de 2-(4-clorobencil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (**46h**)



El compuesto del título (**46h**) se obtuvo a partir del compuesto **46g** (71 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXI en 99 % de rendimiento (87mg, 0,27 mmol, aceite transparente).
ESI-MS m/z para $C_{17}H_{24}ClNO_3$ encontrado 226,0 (M-Boc+1)⁺, 270,0 (M-^tBu+1)⁺, 349,9 (M+Na)⁺.

Etapa 9

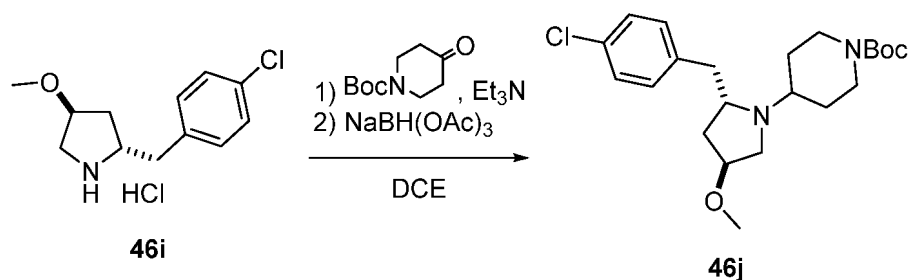
Síntesis de clorhidrato de (2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipirrolidina (**46i**)



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **46h** (87 mg; 0,27 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un sólido blanco (70 mg; 99 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{12}H_{16}ClNO$ encontrado 226,0/227,9 (M+1)⁺.

Etapa 10

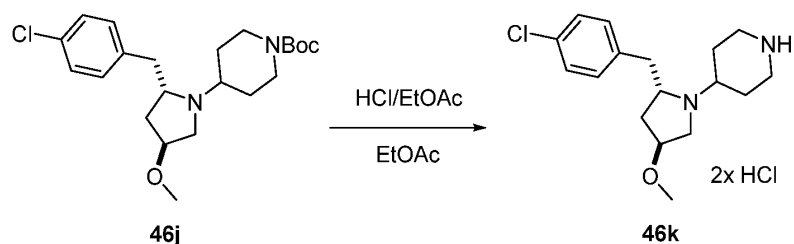
Síntesis de 4-((2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**46j**)



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **46i** (70 mg; 0,27 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI y se obtuvo como un sólido amarillento (129 mg; 99 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{22}H_{33}ClN_2O_3$ encontrado 409,1 (M+1)⁺.

Etapa 11

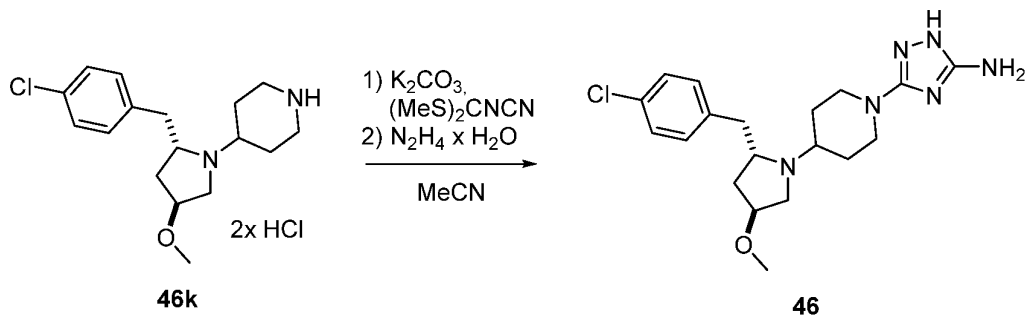
Síntesis de diclorhidrato de 4-((2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipirrolidin-1-il)piperidina (**46k**)



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **46j** (110 mg; 0,27 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un sólido blanco (103 mg; 99 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{17}H_{25}ClN_2O$ encontrado 309,2 ($M+1$)⁺.

5 Etapa 12

Síntesis de 3-(4-((2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (**46**)



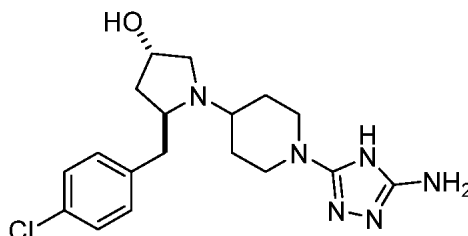
El compuesto del título **46** se preparó a partir del compuesto **46k** (103 mg; 0,27 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar **46** como una sal de TFA (11 mg; 8 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{27}ClN_6O$ encontrado 391,2 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (DMSO- d_6 + D_2O , 700MHz) δ 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,94 – 3,80 (m, 3H), 3,56 – 3,41 (m, 3H), 3,31 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,89 – 2,77 (m, 3H), 2,02 (s a, 2H), 1,92 (s a, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,65 (dd, J = 5,1, 9,7 Hz, 2H).

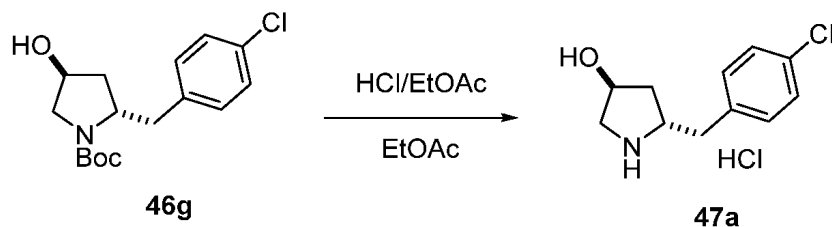
Ejemplo 47

(3S,5S)-1-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)pirrolidin-3-ol (**47**)



Etapa 1

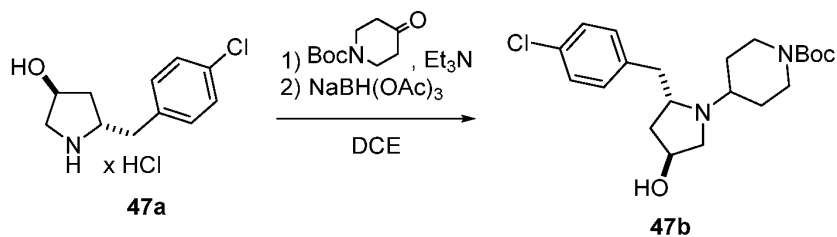
Síntesis de clorhidrato de (3S,5S)-5-(4-clorobencil)pirrolidin-3-ol (**47a**)



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **46g** (276 mg; 0,88 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un polvo blanco (204 mg; 0,82 mmol, 93 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{16}H_{23}ClN_2$ encontrado 212,0/213,9 ($M+1$)⁺.

Etapa 2

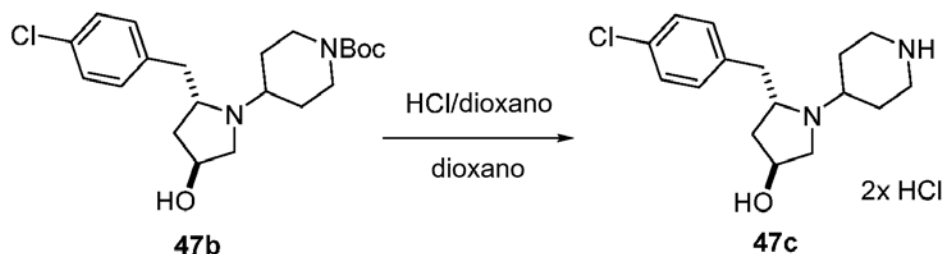
Síntesis de 4-((2S,4S)-2-(4-clorobencil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**47b**)



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **47a** (204 mg; 0,82 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI y se obtuvo como un aceite transparente (147 mg; 0,37 mmol; 45 % de rendimiento).

Etapa 3

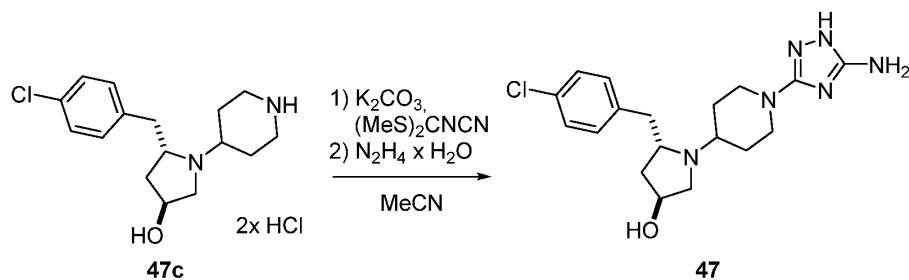
Síntesis de diclorhidrato de (3S,5S)-5-(4-clorobencil)-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-3-ol (**47c**)



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **47b** (147 mg; 0,37 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un polvo blanco (135 mg; 99 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ encontrado 295,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Etapa 4

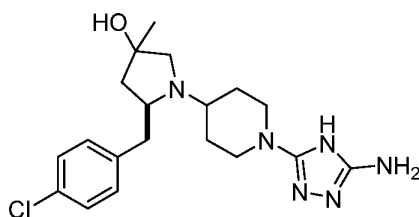
Síntesis de (3S,5S)-1-(1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)pirrolidin-3-ol (**47**)



El compuesto del título **47** se sintetizó a partir del compuesto **47c** (135 mg; 0,37 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. Se purificó por cromatografía de fase inversa y se obtuvo como una sal de TFA (80 mg, 44 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}$ encontrado 377,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 48

(5S)-1-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-3-metilpirrolidin-3-ol (**48**)



Etapa 1

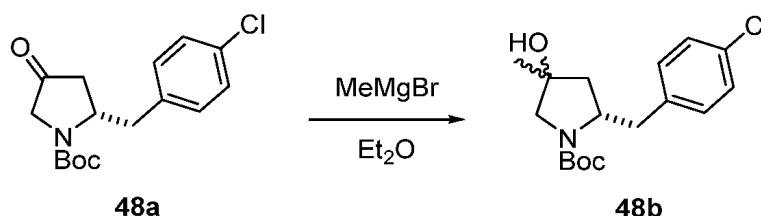
Síntesis de 2-(4-clorobencil)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**48a**)



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **46g** (1,00 g; 3,21 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XII y se obtuvo como un sólido blanco (839 mg; 2,71 mmol, 84 % de rendimiento). ESI-MS m/z para $C_{16}H_{20}ClNO_3$ encontrado 210,1 (M-Boc+1)⁺, 254,2 (M-^tBu+1)⁺.

Etapa 2

Síntesis de 2-(4-clorobencil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S)-terc-butilo (**48b**)



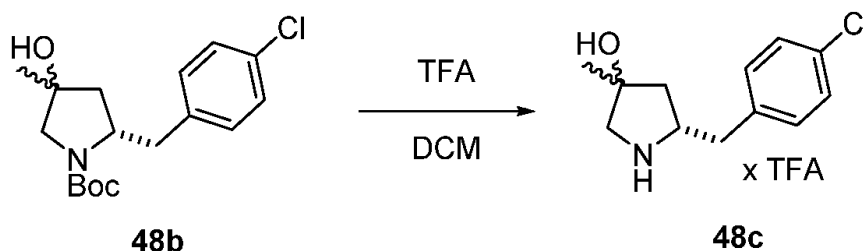
A una solución del compuesto **48a** (400 mg; 1,29 mmol) en Et₂O seco (20 ml), se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3,0 M en Et₂O; 860 µl; 2,58 mmol) gota a gota a -78 °C en argón. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 4:1) y se obtuvo como un aceite transparente (152 mg; 0,47 mmol; 36 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{17}H_{24}ClNO_3$ encontrado 270,2 (M-^tBu+1)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 700 MHz) δ 7,30 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,22 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 12,8, 9,2 Hz, 1H), 1,72 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 1,67 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,19 (s, 3H).

Etapa 3

Síntesis de trifluoroacetato de (5S)-5-(4-clorobencil)-3-metilpirrolidin-3-ol (**48c**)

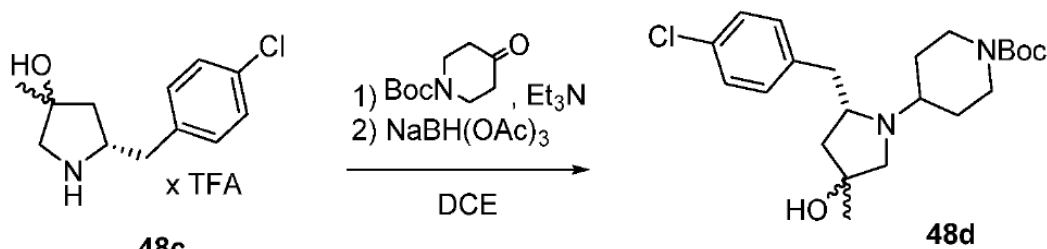


A una solución del compuesto **48b** (150 mg; 0,46 mmol) en DCM (15ml), se añadió TFA (5 ml; 67,09 mmol). La reacción se completó después de 1 hora como se indicó por LCMS. La mezcla se diluyó con DCM y se evaporó hasta sequedad. El producto se obtuvo como un aceite amarillo oscuro (155 mg, 0,46 mmol, 99 % rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{12}H_{16}ClNO$ encontrado 226,2 (M+1)⁺.

Etapa 4

Síntesis de 4-((2S)-2-(4-clorobencil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**48d**)



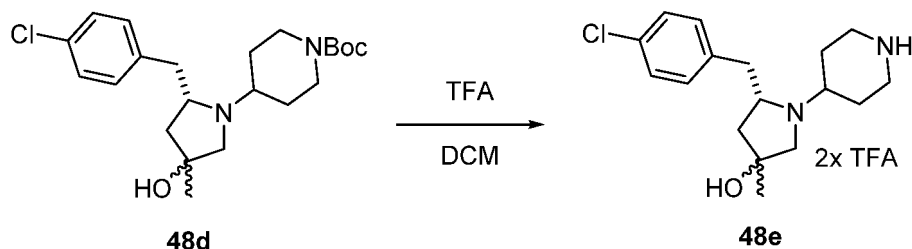
A una solución del compuesto **48c** (156 mg; 0,46 mmol) en DCE (1 ml), se añadió Et₃N (64 µl; 0,46 mmol) seguido de 1-Boc-piperid-4-ona (102 mg; 0,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (195 mg; 0,92 mmol) y la reacción se agitó durante la noche, tiempo después del cual el control de LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ al 5 % durante 30 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5 %, salmuera, se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH 20:1) para obtener **48d** como un aceite transparente (126 mg; 0,31 mmol; 67 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₂₂H₃₃ClN₂O₃ encontrado 409,3 (M+1)⁺.

¹H RMN (700 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,93 – 3,87 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,04 (tt, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,2, 4,1 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,72 – 2,63 (m, 3H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 1,72 – 1,65 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,28 (qd, J = 112,3, 4,2 Hz, 1H), 1,20 (qd, J = 12,3, 4,3 Hz, 1H), 1,13 (s, 3H).

Etapa 5

Síntesis de difluoroacetato de (5S)-5-(4-clorobencil)-3-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-3-ol (**48e**)

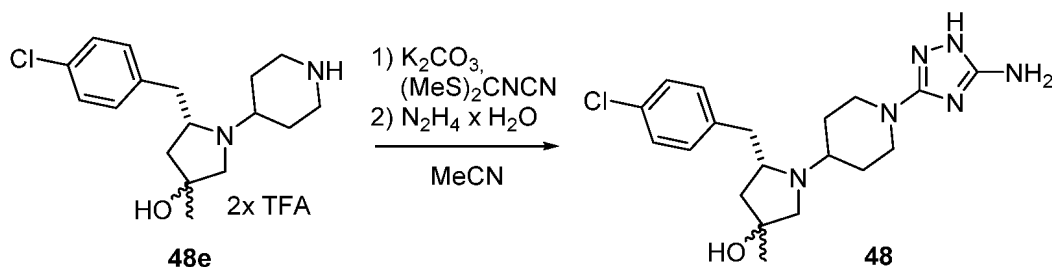


A una solución del compuesto **48d** (150 mg; 0,46 mmol) en DCM (1,2 ml), se añadió TFA (231 µl; 3,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con DCM y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo (166 mg; 99 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₁₇H₂₅ClN₂O encontrado 309,3 (M+1)⁺.

Etapa 6

Síntesis de (5S)-1-(1-(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-3-metilpirrolidin-3-ol (**48**)



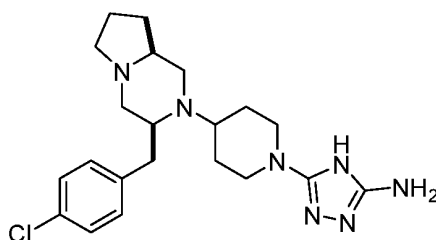
El compuesto del título **48** se sintetizó a partir del compuesto **48e** (166 mg; 0,31 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. Se purificó por cromatografía de fase inversa y se obtuvo como una sal de TFA (69 mg, 0,14 mmol, 44 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{27}ClN_6O$ encontrado 391,3 ($M+1$)⁺.

1H RMN (DMSO- d_6 + D_2O , 700 MHz) δ 7,39 (AA'BB', $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31 (AA'BB', $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,36 (dd, $J = 11,4$, 1,8 Hz, 2H), 3,16 (dd, $J = 12,8$, 3,5 Hz, 1H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,85 (dq, $J = 11,4$, 1,8 Hz, 2H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,94 (dd, $J = 13,2$, 10,1 Hz, 1H), 1,82-1,66 (m, 3H), 1,29 (s, 3H).

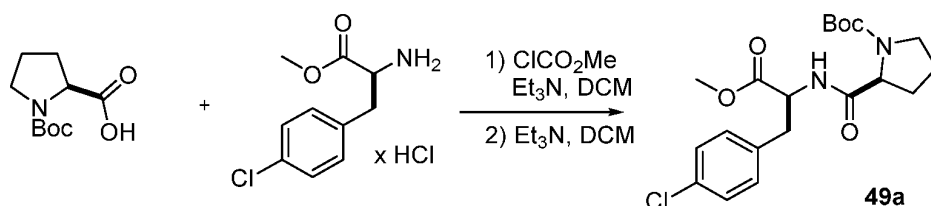
Ejemplo 49

5-((3S,8aS)-3-(4-clorobencil)hexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**49**)



Etapas 1

Síntesis de 2-(((S)-3-(4-clorofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**49a**)

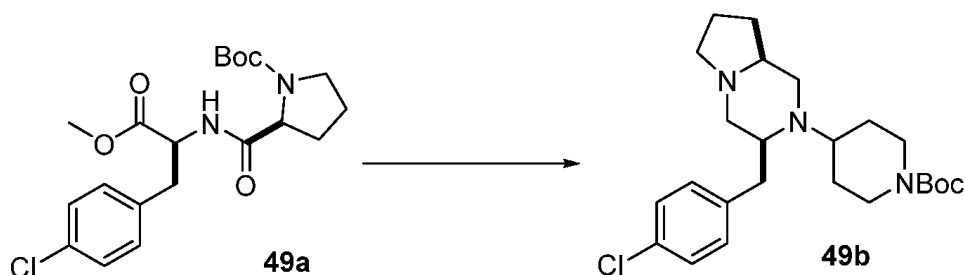


El compuesto del título **49a** se sintetizó a partir de *N*-Boc-L-prolina (1,5 g; 6,968 mmol) y clorhidrato de 4-cloro-L-fenilalanina metil éster (1,92 g; 7,665 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General IX con la excepción de que se usó Et_3N (2,5 equiv.) en vez de *N*-metilmorfolina. El producto **49a** se obtuvo como un aceite incoloro (1,42 g; 3,46 mmol; 49 % de rendimiento) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-LCMS m/z para $C_{20}H_{27}ClN_2O_5$ encontrado 311,0 ($M-Boc+1$)⁺, 433,0 ($M+Na$)⁺.

Etapas 2-4

Síntesis de 4-(((3S,8aS)-3-(4-clorobencil)hexahidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**49b**)



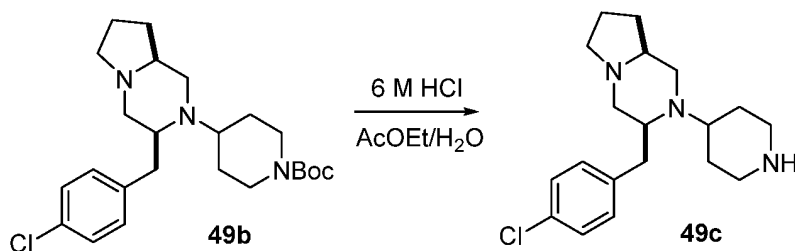
El compuesto **49b** se preparó a partir del compuesto **49a** (1,42 g; 3,46 mmol) en la secuencia de las reacciones de acuerdo con el Procedimiento General X (desprotección de Boc seguido de ciclación a dicetopiperazina), el Procedimiento General V (reducción de grupos amida) y el Procedimiento General VI (aminación reductiva con Boc-piperid-4-ona) y se obtuvo como un aceite incoloro (720 mg; 1,66 mmol; 48 % de rendimiento).

ESI-LCMS m/z para $C_{24}H_{36}ClN_3O_2$ encontrado 434,3/436,3 ($M+1$)⁺.

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7,24 (AA'BB', $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (AA'BB', $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,07 (s a, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,04 (dd, $J = 12,5$, 10,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 11,6$, 3,0 Hz, 1H), 2,93 (td, $J = 8,5$, 1,7 Hz, 1H), 2,84-2,65 (m, 5H), 2,45 (dd, $J = 11,5$, 9,7 Hz, 1H), 2,22-2,09 (m, 3H), 1,91-1,65 (m, 5H), 1,56-1,33 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 5

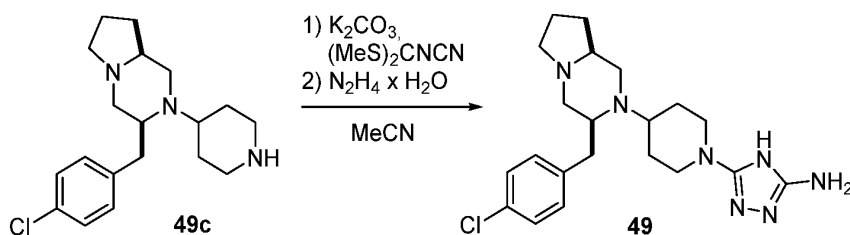
Síntesis de (3S,8aS)-3-(4-clorobencil)-2-(piperidin-4-il)octahidropirrol[1,2-a]pirazina (**49c**)



A la solución del compuesto **49b** (698 mg; 1,61 mmol) en AcOEt (6 ml) HCl en una solución de AcOEt 2,67 M (6 ml; 16,08 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Debido a la mala conversión del sustrato como se indica por TLC (DCM/MeOH 10:1) se añadió una solución 6 N acuosa de HCl (5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 6 M HCl (5 ml). Las fases acuosas combinadas se alcalinizaron con 4 M NaOH hasta alcanzar pH ~14 y el producto se extrajo con AcOEt (4 x 20 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron. El producto bruto (654 mg, 1,607 mmol) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6

Síntesis de 5-(4-((3S,8aS)-3-(4-clorobencil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**49**)



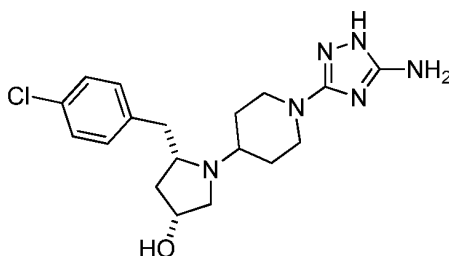
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **49c** (654 mg; 1,607 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII y se obtuvo como un sólido blanco (259 mg; 0,622 mmol, 38 % de rendimiento).

ESI-LCMS m/z para C₂₁H₃₀ClN₇ encontrado 208,7 (M+2)²⁺, 416,2 (M+1)⁺.

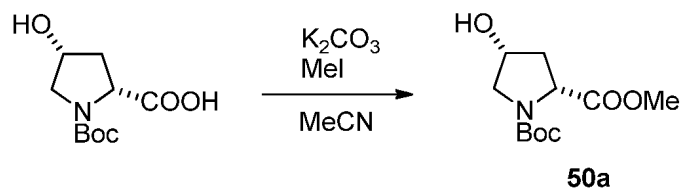
¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 7,27 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,9, 10,1 Hz, 1H), 2,94 (td, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 2,89-2,73 (m, 3H), 2,82 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 11,4, 10,2 Hz, 1H), 2,10-1,93 (m, 5H), 1,90-1,66 (m, 3H), 1,58-1,40 (m, 3H).

Ejemplo 50

(3R,5S)-1-(1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)pirrolidin-3-ol (**50**)

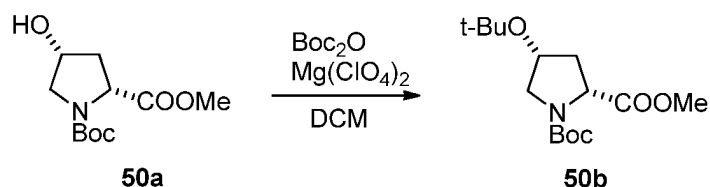


Etapa 1

Síntesis de (2R,4R)-1-terc-butil 2-metil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (**50a**)

A una solución de *N*-Boc-*cis*-4-hidroxi-*D*-prolina (15,00g, 64,88 mmol) en 325 ml de MeCN, se añadió K₂CO₃ (17,93 g, 129,76 mmol), seguido de MeI (8,1 ml, 129,76 mmol) y la reacción se agitó durante la noche, tiempo después del cual el control de LCMS indicó la presencia del sustrato. Se añadió otra porción de MeI (4,0 ml, 64,88 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante la noche. Cuando otro control de LCMS indicó que la reacción se había completado, la mezcla se filtró y el residuo sólido se lavó con EtOAc. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron 16,06 g (99 % de rendimiento) del producto **50a** como un aceite amarillento. ESI-MS m/z para C₁₁H₁₉NO₅ encontrado 146,2 (M-Boc+1)⁺, 268,2 (M+Na)⁺.

Etapa 2

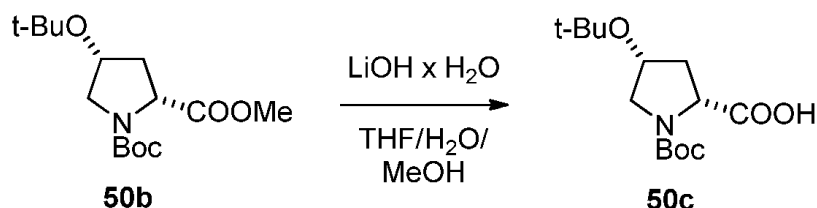
Síntesis de (2R,4R)-1-terc-butil 2-metil 4-(terc-butoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (**50b**)

A una solución del compuesto **50a** (16,06 g; 65,48 mmol) en DMF (100 ml), se añadió Mg(ClO₄)₂ (1,46 g; 6,55 mmol) seguido de Boc₂O (32,87 g; 150,60 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Al día siguiente, se añadió otra porción de Mg(ClO₄)₂ y Boc₂O (44,30 g; 203,03 mmol) y la reacción se agitó durante la noche, tiempo después del cual el control de LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y evaporó hasta sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 9/1) y se obtuvo como un sólido cristalino blanco (13,51 g; 68 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₁₅H₂₇NO₅ encontrado 302,4,2 (M+1)⁺, 324,3 (M+Na)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆+D₂O, 700 MHz) δ: 4,24-4,19 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), [3,61 (s); 3,58 (s); 3H], 3,54-3,51 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H), [1,36 (s); 1,29 (s); 9H], [1,08 (s); 1,07 (s); 9H].

Etapa 3

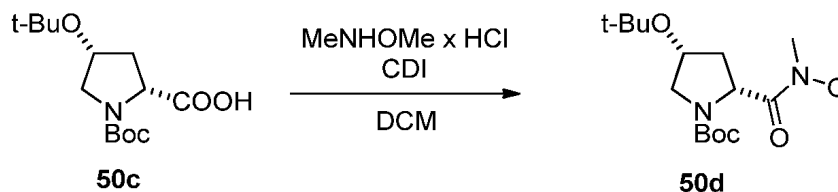
Síntesis de ácido (2R,4R)-4-(terc-butoxi)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (**50c**)

El compuesto **50b** (13,51 g; 44,83 mmol) se disolvió en una mezcla de THF/MeOH (450 ml/220 ml). Después se añadió la solución de hidrato de hidróxido de litio (9,97 g; 237,60 mmol) en agua (220 ml) y la mezcla se agitó durante la noche, tiempo después del cual el control de LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró para retirar el THF y MeOH y el residuo acuoso se acidificó hasta pH 4 con 2 M HCl a 0 °C. El producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ anhidro. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron 12,13 g (94 % de rendimiento) del producto **50c** como un aceite sólido blanco.

ESI-MS m/z para C₁₄H₂₅NO₅ encontrado 310,3 (M+Na)⁺, 286,0 (M-1)⁻.

Etapa 4

Síntesis de 4-(terc-butoxi)-2-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (**50d**)



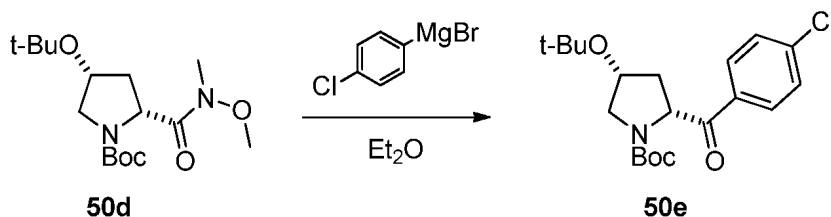
A una solución del compuesto **50c** (12,13 g; 42,21 mmol) en DCM (100 ml), se añadió Et₃N (14,7 ml; 105,52 mmol), seguido de CDI (10,27 g; 63,32 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (6,18 g; 63,32 mmol) y la reacción se agitó durante la noche, tiempo después del cual el control de LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, la capa orgánica se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 5/1) para obtener **50d** como un sólido cristalino blanco (9,34 g; 67 % de rendimiento).

ESI-MS *m/z* para C₁₆H₃₀N₂O₅ encontrado 331.4 (M+1)+.

¹H RMN (DMSO-d₆+D₂O, 700 MHz) δ: 4,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,66-3,63 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,91 (s a, 1H), 2,47 (dt, J = 2,3, 7,9 Hz, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,31 (s a, 9H), 1,11 (s, 9H).

Etapa 5

Síntesis de 4-(terc-butoxi)-2-(4-clorobenzoyl)pirrolidina-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (**50e**)



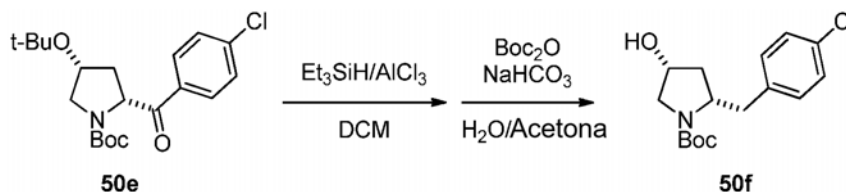
A una solución de **50d** (4,50 g; 13,62 mmol) en Et₂O seco (30 ml), se añadió bromuro de *p*-clorofenilmagnesio, previamente generado a partir de *p*-bromoclorobenceno (5,22 g; 27,24 mmol) y magnesio (695 mg; 28,60 mmol) en Et₂O (25 ml), a -70 °C bajo argón. La reacción se agitó a -70 °C durante 30 minutos y 2 horas a temperatura ambiente, tiempo después del cual la LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturada y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 9/1) para obtener **50e** como cristales blancos (2,11 g; 40 % de rendimiento).

ESI-MS *m/z* para C₂₀H₂₈ClNO₄ encontrado 326,3 (M⁺-Bu+1)+.

¹H RMN (DMSO-d₆+D₂O, 700 MHz) δ: 7,94 (AA'BB', J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 7,0, 10,6 Hz, 1H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), [1,35 (s); 1,12 (s); 9H], [1,05 (s); 1,02 (s); 9H].

Etapa 6

Síntesis de 2-(4-clorobencil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo (**50f**)



A una solución del compuesto **50e** (2,11 g; 5,52 mmol) en DCM (30 ml), se añadió AlCl₃ (2,95 g; 22,08 mmol) bajo argón, seguido de trietilsilano (3,5 ml; 22,08 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos. La LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con hielo y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con 2 M HCl. Las capas acuosas combinadas se lavaron con hexano. El pH del residuo acuoso se ajustó a 8 con KHCO₃ y se añadió Boc₂O (1,44 g; 6,62 mmol) en acetona (100 ml). La reacción se agitó durante la noche, tiempo después del cual la LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se saturó con NaCl. El producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 4:1) y se obtuvo como un

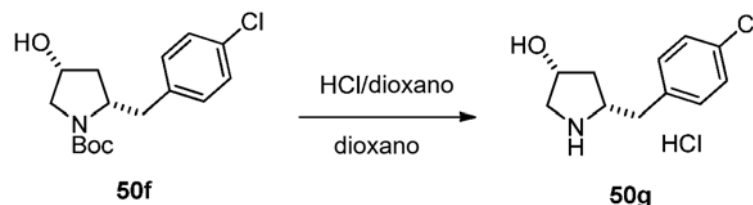
sólido cristalino blanco (928 mg; 54 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{16}H_{22}ClNO_3$ encontrado 256,2 ($M-Bu+1$)⁺.

1H RMN (DMSO- d_6 + D_2O , 700 MHz) δ : 7,30 (AA'BB', J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (AA'BB', J = 8,2 Hz, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,50 (dd, J = 5,6, 11,6 Hz, 1H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,81 (dd, J = 9,5, 12,9 Hz, 1H), 1,88 (ddd, J = 5,6, 8,1, 13,4 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 7

Síntesis de clorhidrato de (3R,5S)-5-(4-clorobencil)pirrolidin-3-ol (**50g**)

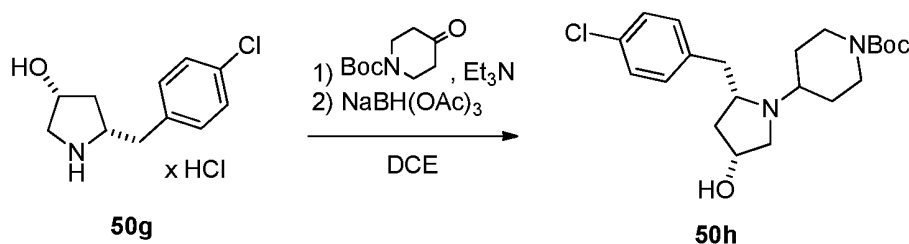


El compuesto del título **50g** se sintetizó a partir del compuesto **50f** (250 mg; 0,80 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un sólido blanco (195 mg; 98 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{11}H_{14}ClNO$ encontrado 212,2 ($M+1$)⁺.

Etapa 8

Síntesis de 4-((2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**50h**)



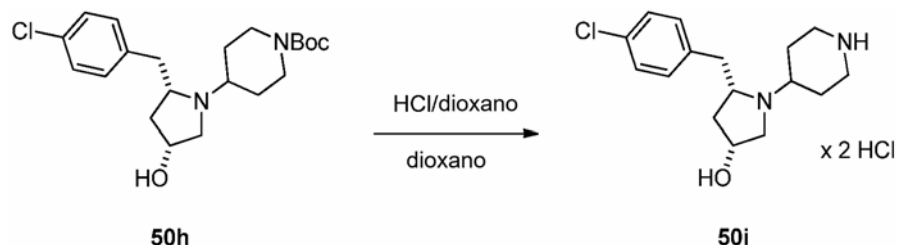
El compuesto del título **50h** se preparó a partir del compuesto **47a** (195 mg; 0,78 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI y se obtuvo como un sólido transparente (212 mg; 68 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{31}ClN_2O_3$ encontrado 295,4 ($M-Boc+1$)⁺, 395,4 ($M+1$)⁺.

1H RMN (DMSO- d_6 + D_2O , 700 MHz) δ : 7,27 (AA'BB', J = 2,6, 8,6 Hz, 2H), 7,19 (AA'BB', J = 2,6, 8,2 Hz, 2H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 4,7, 13,3 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 6,2, 10,1 Hz, 1H), 2,71-2,62 (m, 4H), 2,57 (dd, J = 9,0, 12,9 Hz, 1H), 1,81 (dt, J = 7,1, 12,9 Hz, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,36-1,34 (m, 1H), 1,29-1,18 (m, 3H).

Etapa 9

Síntesis de diclorhidrato de (3R,5S)-5-(4-clorobencil)-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-3-ol (**50i**)

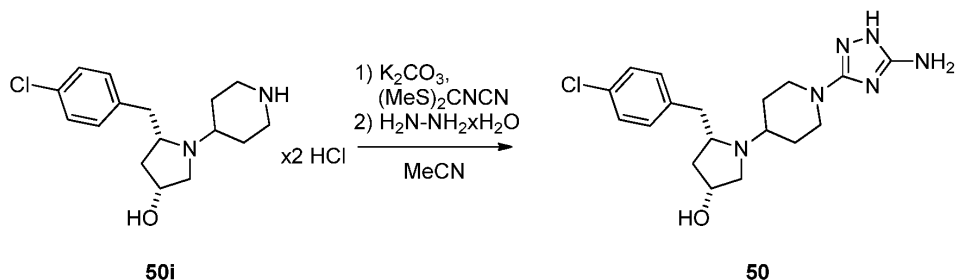


El compuesto del título **50i** se preparó a partir del compuesto **50h** (212 mg; 0,54 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un sólido blanco (193 mg; 98 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{16}H_{23}ClN_2O$ encontrado 295,4 ($M+1$)⁺.

Etapa 10

Síntesis de (3R,5S)-1-(1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)pirrolidin-3-ol (**50**)



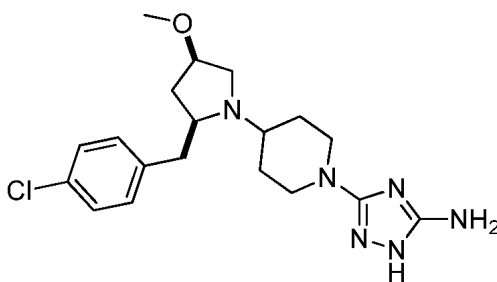
El compuesto del título **50** se sintetizó a partir del compuesto **50i** (193 mg; 0,52 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. Se purificó por cromatografía de fase inversa y se obtuvo como una sal de TFA (105 mg, 33 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{18}H_{25}ClN_6O$ encontrado 377,4 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (DMSO- d_6 +D₂O, 700 MHz) δ : 7,38 (AA'BB', J = 2,6, 8,2 Hz, 2H), 7,31 (AA'BB', J = 8,6 Hz, 2H), 4,37 (s a, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 3H), 3,47 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,99 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,22 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,78 (dq, J = 4,3, 12,0 Hz, 1H), 1,72-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 51

3-(4-((2S,4R)-2-(4-clorobencil)-4-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (**51**)



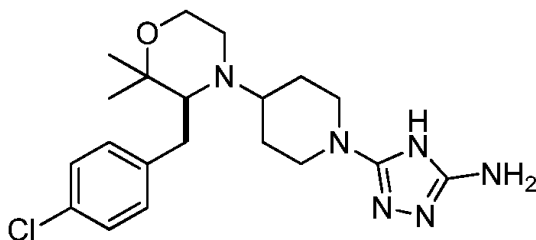
El compuesto del título **51** se sintetizó de la misma forma que el Ejemplo **46** con la excepción de que se usó el compuesto **50f** en vez del **46g** en la primera etapa sintética.

ESI-MS m/z para $C_{19}H_{27}ClN_6O$ encontrado 391,4 ($M+1$)⁺

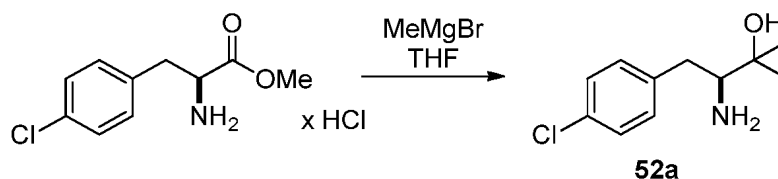
¹H RMN (DMSO- d_6 +D₂O, 700 MHz) δ : 7,37 (AA'BB', J = 2,6, 8,2 Hz, 2H), 7,29 (AA'BB', J = 2,6, 8,6 Hz, 2H), 4,07-4,06 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,57 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,50 (tt, J = 3,0, 12,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,22 (dd, J = 4,5, 13,6 Hz, 1H), 2,92-2,82 (m, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,30-2,00 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H).

Ejemplo 52

(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-2,2-dimetilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**52**)



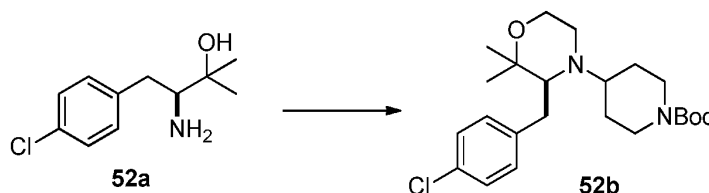
Etapa 1

Síntesis de (S)-3-amino-4-(4-clorofenil)-2-metilbutan-2-ol (**52a**)

La reacción se llevó a cabo en una atmósfera de argón. A la solución de clorhidrato de 4-cloro-L-fenilalanina metil éster (1 g; 4,69 mmol) en THF seco (13 ml), se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M en Et₂O (11,6 ml; 32,9 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y el producto se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener el producto **52a** (0,82 g; 82 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-MS m/z para C₁₁H₁₆ClNO encontrado 214,2 [M+H]⁺; 196,2 [M+H-H₂O]⁺.

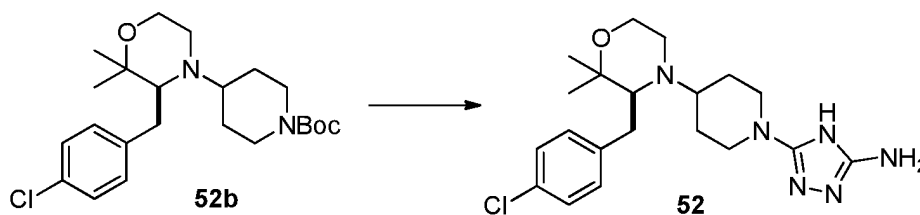
Etapa 2-5

Síntesis de 4-(3-(4-clorobencil)-2,2-dimetilmorfolino)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**52b**)

El compuesto **52b** se preparó a partir del compuesto **52a** (0,82 g; 3,85 mmol) en la secuencia de las reacciones de acuerdo con el Procedimiento General II (acilación selectiva de aminoalcohol con cloruro de cloroacetilo), el Procedimiento General IV (ciclación de α-haloamida a morfolin-3-ona), el Procedimiento General V (reducción de morfolin-3-ona a morfolina) y el Procedimiento General VI (aminación reductiva con 1-Boc-piperid-4-ona) y se obtuvo como un sólido ceroso (0,471 g; 29 % de rendimiento en cuatro etapas).

ESI-MS m/z para C₂₃H₃₅ClN₂O₃ encontrado 423,3 [M+1]⁺.

Etapa 6-7

Síntesis de (S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-2,2-dimetilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**52**)

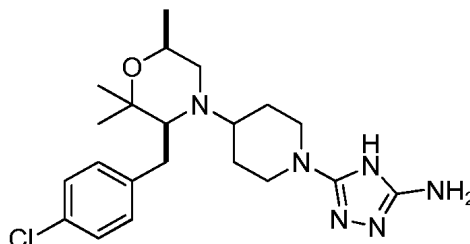
El compuesto **52** se preparó a partir del compuesto **52b** (0,471 g; 1,115 mmol) en la secuencia de reacciones de acuerdo con el Procedimiento General VII y el Procedimiento General VIII y se obtuvo como un sólido blanco (0,181 g; 40 % de rendimiento en dos etapas).

ESI-MS m/z para C₂₀H₂₉ClN₆O encontrado 405,3 [M+1]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,35 – 7,27 (m, 4H), 3,82 – 3,70 (m, 2H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 2,96 – 2,90 (m, 2H), 2,87 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 3H), 2,52 – 2,44 (m, 2H), 1,71 – 1,59 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,29 (dd, J = 11,6, 4,2 Hz, 1H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo 53

5-4-((3S,6S)-3-(4-clorobencil)-2,2,6-trimetilmorfolino)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**53**)



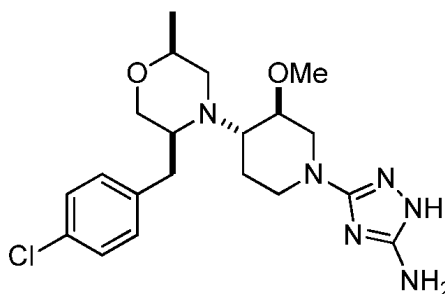
El compuesto del título se preparó de la misma forma que el Ejemplo **52** con la excepción de que se usó cloruro de cloropropionilo racémico en vez de cloruro de cloroacetilo en la primera etapa sintética.

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{31}ClN_6O$ encontrado 419,4 $[M+1]^+$.

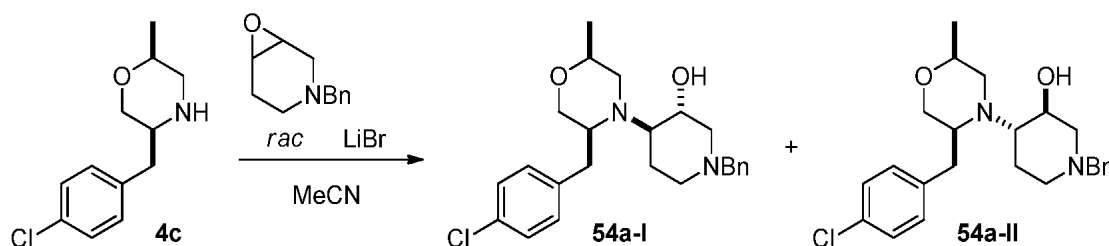
1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,28 – 7,21 (m, 4H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 3,03 – 2,89 (m, 3H), 2,81 – 2,76 (m, 1H), 2,72 (dd, $J = 12,0, 3,3$ Hz, 1H), 2,56 – 2,49 (m, 1H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 1,89 – 1,72 (m, 2H), 1,52 – 1,44 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,10 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,99 (s, 3H).

Ejemplo 54

3-((3S,4S)-4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (**54**)

**Etapas 1**

Síntesis de mezcla diastereomérica de (3R,4R)-1-bencil-4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidin-3-ol (**54a-I**) y (3S,4S)-1-bencil-4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)piperidin-3-ol (**54a-II**)



A la solución de *rac*-1-bencil-3,4-epoxipiperidina (1,5 g, 8,0 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía: Ian S. Young et al. *Org. Process. Res. Dev.* **2012**, 16, 1558-1565.) y bromuro de litio (1,044 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo seco (30 ml), (2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolina (**4c**) (1,8g, 8,0 mmol, 1,0 equiv.) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después se calentó a 50 °C durante 4 horas. La evolución de la reacción se monitoreó por análisis de LCMS de pequeñas muestras de la mezcla de reacción. Después de 28 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 20 ml de agua. Se evaporó acetonitrilo a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano-acetato de etilo (elución de gradiente hasta 10:1 a 1:10) para proporcionar 2,3 g de (**54a-I**) y (**54a-II**) como un sólido blanco (75 % de rendimiento, mezcla 1:1 de diastereómeros).

Se obtuvieron pequeñas fracciones de diastereómeros puros por separación del producto en TLC preparativa usando diclorometano-metanol 25:1 como fase móvil.

ESI-MS m/z para $C_{24}H_{31}ClN_2O_2$ encontrado 415,2/ 417,2 ($M+1$)⁺

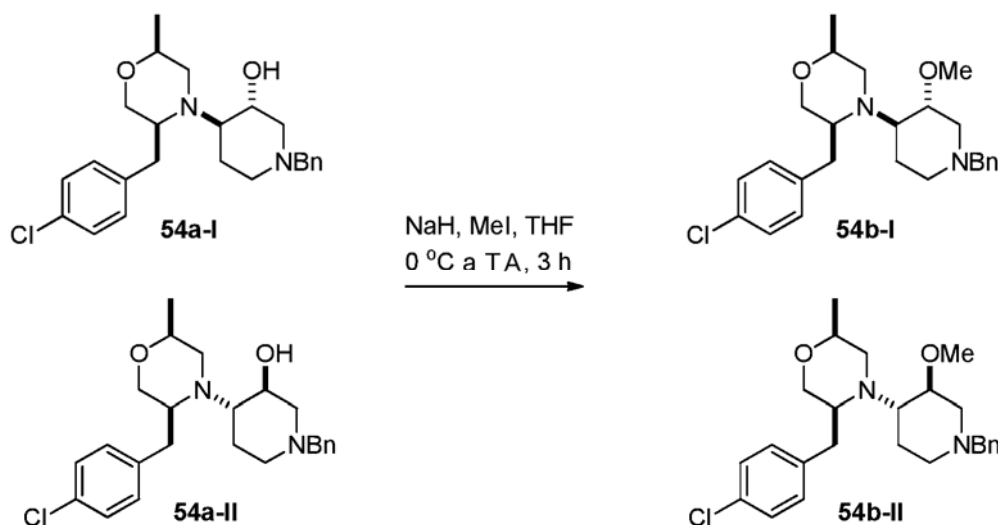
Diastereómero menos polar: 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34– 7,29 (m, 5H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, J

= 8,4 Hz, 2H), 3,64 – 3,42 (m, 6H), 3,14 – 3,05 (m, 1H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,80 – 2,74 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 11,9, 10,2 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 12,0, 2,8 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J = 13,4, 9,4, 4,0 Hz, 1H), 2,09 (td, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 1,92 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 1H), 1,70 (ddd, J = 25,1, 12,2, 4,0 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Diastereómero más polar: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,32 – 7,29 (m, 5H), 7,27 – 7,23 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, J = 7,3 Hz, 2H), 3,66 – 3,44 (m, 6H), 2,99 (ddd, J = 10,7, 4,2, 1,9 Hz, 1H), 2,95 – 2,73 (m, 5H), 2,69 (dd, J = 13,0, 3,1 Hz, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 1,99 (td, J = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,59 (ddd, J = 24,6, 11,6, 3,9 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Etapa 2

Síntesis de mezcla diastereomérica de (2S,5S)-4-((3R,4R)-1-bencil-3-metoxipiperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolina (**54b-I**) y (2S,5S)-4-((3S,4S)-1-bencil-3-metoxipiperidin-4-il)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolina (**54b-II**).

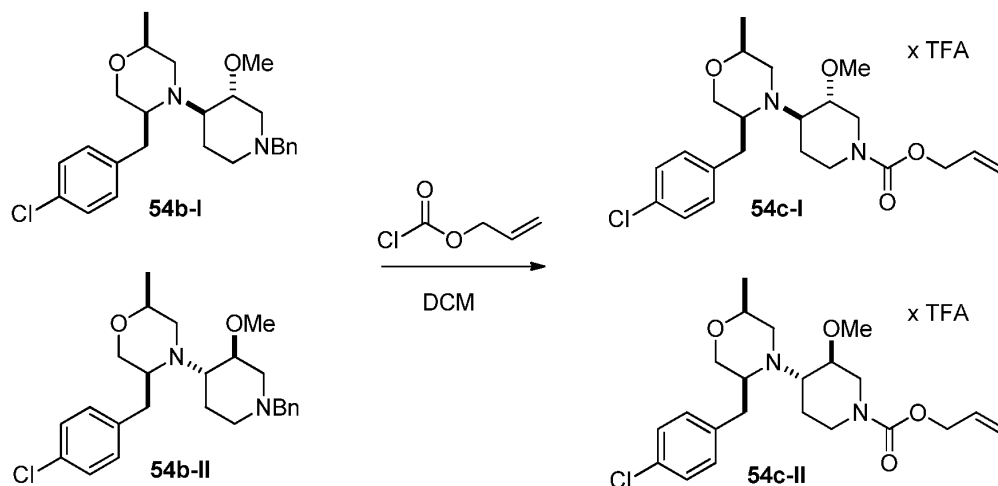


El compuesto del título se sintetizó a partir de una mezcla diastereomérica de compuestos (**54a-I**) y (**54a-II**) en una escala de 3,0 mmol de acuerdo con el Procedimiento General XXI, usando hidruro de sodio (NaH) y yoduro de metilo en THF. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano-metanol (elución de gradiente de 50:1 a 10:1) para proporcionar 600 mg de (**54b-I**) y (**54b-II**) como un aceite amarillento (47 % de rendimiento, mezcla 1:1 de diastereómeros).

ESI-MS m/z para C₂₅H₃₃ClN₂O₂ encontrado 429,2/ 431,2 (M+1)⁺.

Etapa 3

Síntesis de mezcla diastereomérica de 4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de (3R,4R)-alilo (**54c-I**) y 4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de (3S,4S)-alilo (**54c-II**).



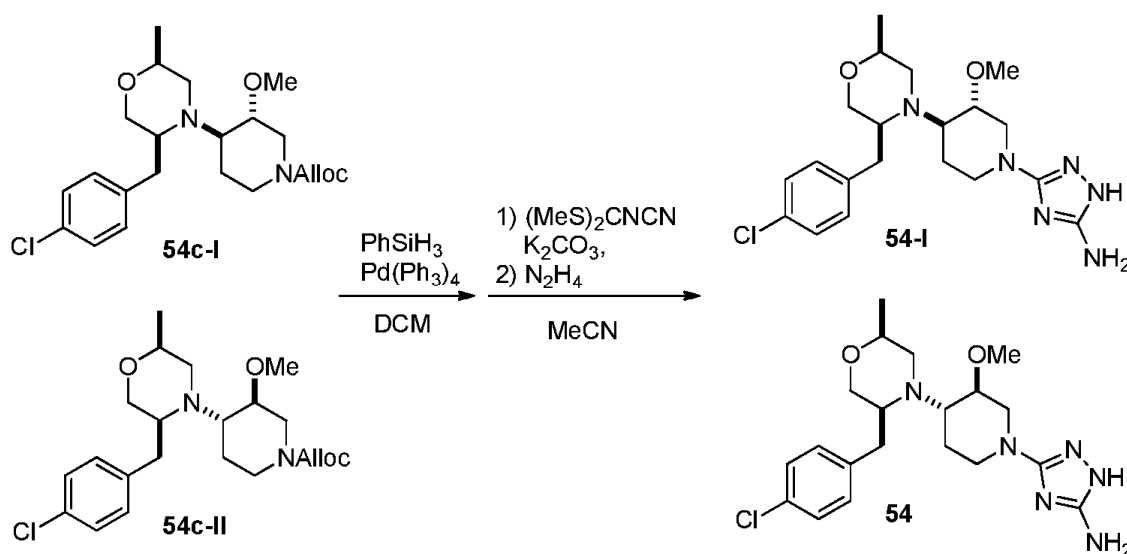
A una solución de una mezcla diastereomérica de (**54c-I**) y (**54c-II**) (600 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se añadió alil cloroformiato de alilo (224 µl, 2,1 mmol). Después de que la adición se había terminado,

la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de esto, el análisis de LCMS de la mezcla de reacción bruta mostró la conversión total y la reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 (5 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2×20 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa usando agua-acetonitrilo-0,1 % de TFA (elución de gradiente de 10:1 a 1:5) para proporcionar 400 mg de (**54c-I-TFA**) y (**54c-II-TFA**) como un aceite amarillento (53 % de rendimiento, mezcla 1:1 de diastereómeros, sal de TFA).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$ encontrado 423,2/ 425,2 ($M+1$)⁺

Etapa 4-5

Síntesis de 3-((3R,4R)-4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (**54-I**) y 3-((3S,4S)-4-((2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-metilmorfolino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (**54**)



La retirada del grupo Alloc y la formación del anillo 1,2,4-triazol se lograron de acuerdo con el Procedimiento General XVI y el Procedimiento General VIII respectivamente comenzando por 400 mg, 0,75 mmol del compuesto (**54c-I-TFA**) y (**54c-II-TFA**). Los diastereómeros se separaron por cromatografía en fase inversa usando agua-acetonitrilo-0,1 % de TFA (elución de gradiente de 5:1 a 2:1) 30 mg de **54** (dr >95:5, diastereómero más polar). La purificación del diastereómero **54-I** menos polar no fue exitosa.

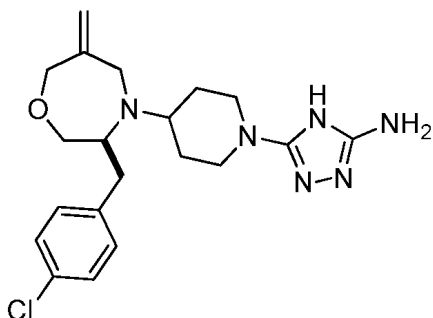
Diastereómero más polar **54**:

ESI-MS m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_2$ encontrado 423,2/ 425,2 ($M+1$)⁺

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 4,29 (dd, $J = 12,9, 2,6$ Hz, 1H), 3,98 (ddd, $J = 10,5, 6,3, 2,4$ Hz, 1H), 3,95 – 3,88 (m, 1H), 3,83 (td, $J = 9,5, 4,7$ Hz, 2H), 3,77 – 3,62 (m, 2H), 3,61 – 3,55 (m, 2H), 3,52 (d, $J = 10,6$ Hz, 3H), 3,33 (dd, $J = 11,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,29 – 3,26 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 3,11 (ddd, $J = 14,8, 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 1H), 2,32 (t, $J = 19,5$ Hz, 1H), 2,07 – 1,86 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H).

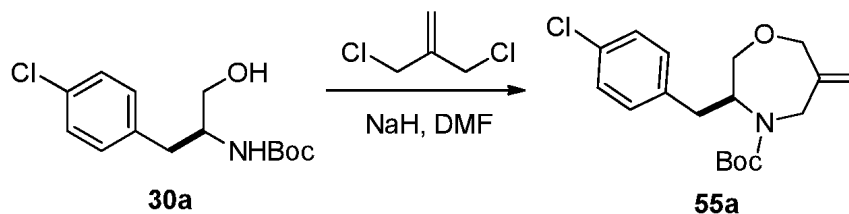
Ejemplo 55

(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-6-metilen-1,4-oxazepan-4-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**55**)



Etapa 1

Síntesis de 3-(4-clorobencil)-6-metilen-1,4-oxazepan-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (**55a**)

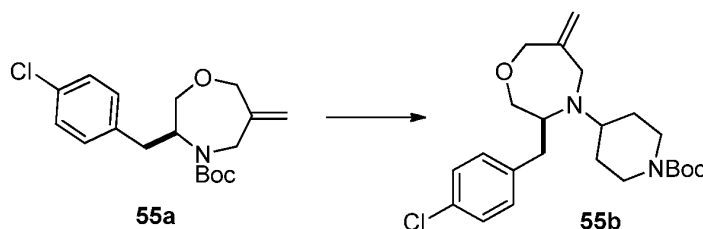


El compuesto del título **55a** se sintetizó a partir de los compuestos **30a** y 3-cloro-2-clorometil-1-propeno (0,20 ml; 1,910 mmol) (520 mg; 1,819 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXI y se obtuvo después como un sólido transparente (317 mg; 0,938 mmol; 51 % de rendimiento).

ESI-LCMS m/z para $C_{18}H_{24}ClNO_3$ encontrado (M-Boc+1)⁺ 238,1.

Etapa 2-3

Síntesis de 4-(3-(4-clorobencil)-6-metilen-1,4-oxazepan-4-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**55b**)

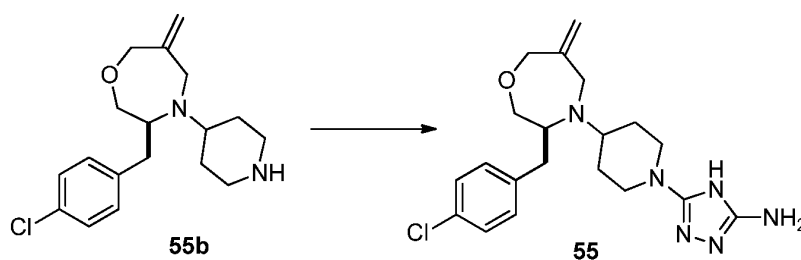


El compuesto del título **55b** se preparó a partir del compuesto **55a** (210 mg; 0,621 mmol) en un procedimiento de dos etapas que implicaba la retirada del grupo Boc (el Procedimiento General VII) y la aminación reductiva con 1-Boc-piperid-4-ona (el Procedimiento General VI) y se obtuvo como un aceite amarillo (236 mg; 0,560 mmol; 90 % de rendimiento).

ESI-LCMS m/z para $C_{23}H_{33}ClN_2O_3$ encontrado (M-Boc+1)⁺ 421,3.

Etapa 4-5

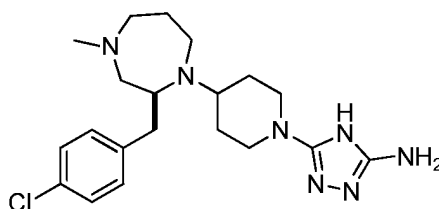
Síntesis de (S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-6-metilen-1,4-oxazepan-4-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**55**)



El compuesto del título **55** se sintetizó a partir del compuesto **55b** (236 mg; 0,560 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. Se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 100:1 → 100:5) y se obtuvo una espuma blanca (106 mg; 0,263 mmol; 47 % de rendimiento),

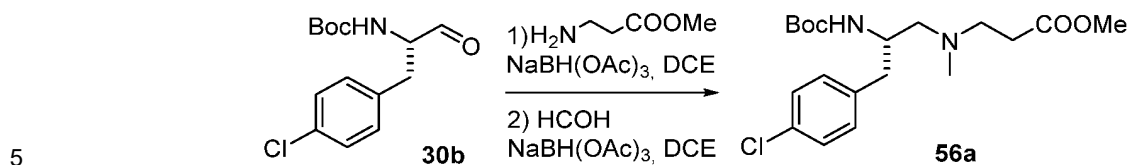
Ejemplo 56

(S)-5-(4-(2-(4-clorobencil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**56**)



Etapa 1-2

Síntesis de 3-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)(metil)amino)propanoato de (S)-metilo (**56a**)

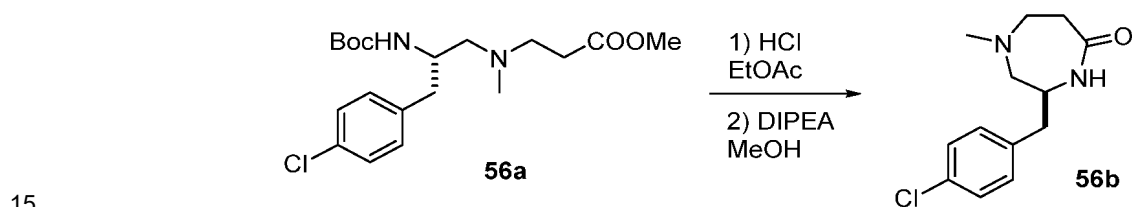


El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **30b** (960 mg; 3,38 mmol) de acuerdo con los Procedimientos Generales XIII y XIV y se obtuvo como un aceite transparente (1,12 g; 2,91 mmol; 86 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4$ encontrado 285,1 (M-Boc+1)⁺, 385,2/386,9 (M+1)⁺.

Etapa 3-4

Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)-1-metil-1,4-diazepan-5-ona (**56b**)

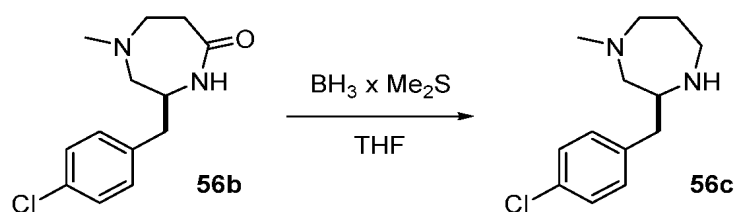


El compuesto del título **56b** se preparó a partir del compuesto **56a** (1,04 g; 2,70 mmol) en un procedimiento de dos etapas que incluía la retirada del grupo Boc (el Procedimiento General VII) y la ciclación del anillo de 7 miembros (el Procedimiento General X) con la excepción de que se usó *N,N*-diisopropiletilamina en vez de Et_3N . El producto **56b** se obtuvo como un sólido cristalino marrón (698 mg, 99 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ encontrado 253,1/254,9 (M+1)⁺.

Etapa 5

25 Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)-1-metil-1,4-diazepan (**56c**)

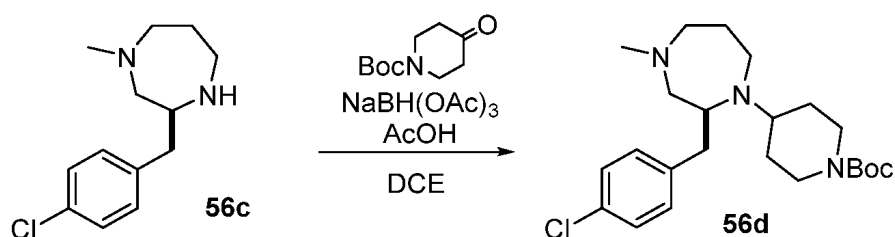


El compuesto del título **56c** se preparó a partir del compuesto **56b** (695 mg; 2,75 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General V y se obtuvo como un aceite amarillo (562 mg; 2,36 mmol, 86 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ encontrado 239,1/241,0 (M+1)⁺.

Etapa 6

35 Síntesis de 4-(2-(4-clorobencil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**56d**)

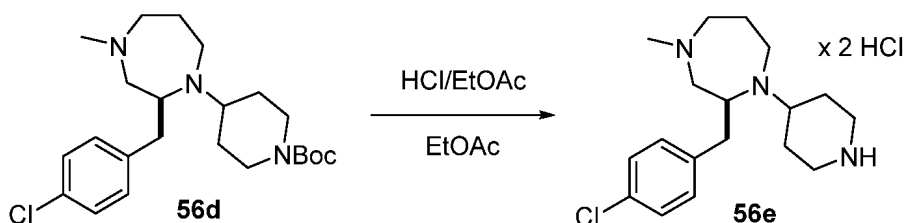


El compuesto del título **56d** se preparó a partir del compuesto **56c** (558 mg; 2,34 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI y se obtuvo como un aceite amarillo (885 mg; 2,10 mmol, 90 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{36}ClN_3O_2$ encontrado 322,2 (M-Boc+1)⁺, 422,2/423,6 (M+1)⁺.

Etapa 7

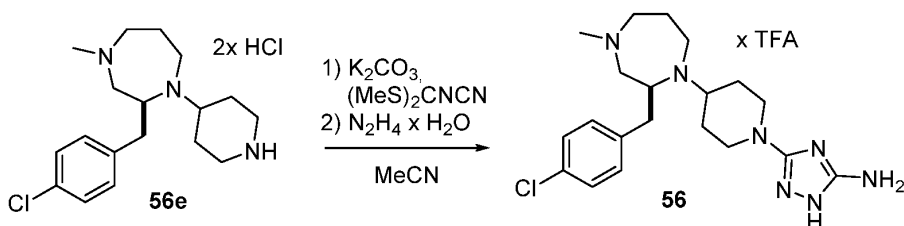
- 5 Síntesis de diclorhidrato de (S)-2-(4-clorobencil)-4-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan (**50e**)



- 10 El compuesto del título **56e** se preparó a partir del compuesto **56d** (880 mg; 2,08 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un polvo blanco (788 mg; 2,00 mmol, 88 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{18}H_{28}ClN_3$ encontrado 322,2 (M+1)⁺.

Etapa 8

- 15 Síntesis de trifluoroacetato de (S)-3-(4-(2-(4-clorobencil)-4-metil-1,4-diazepan-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (**56**)



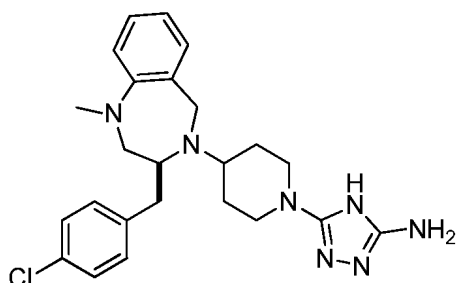
- 20 El compuesto del título **56** se sintetizó a partir del compuesto **56e** (555 mg; 1,29 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. Se purificó por cromatografía de fase inversa y se obtuvo como una sal de TFA (26 mg, 0,05 mmol, 5 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{20}H_{30}ClN_7$ encontrado 404,2 (M+1)⁺.

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆+D₂O, 700 MHz) δ 7,24 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,47 (ddd, J = 13,8, 8,7, 5,4 Hz, 1H), 3,16 (s a, 1H), 3,08 (dd, J = 14,5, 8,2 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 14,2, 5,4 Hz, 2H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 1,75-1,73 (m, 3H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,44 (dq, J=12,3, 4,4Hz, 1H), 1,36 (dq, J = 12,1, 4,2 Hz, 1H).

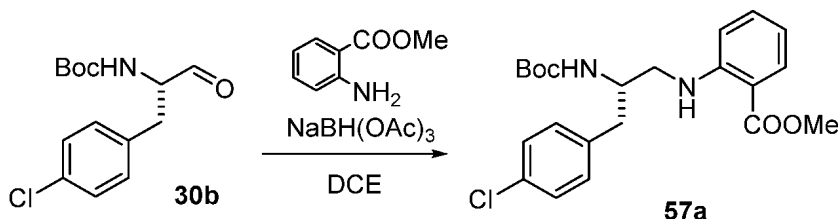
Ejemplo 57

- 30 (S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**57**)



Etapa 1

Síntesis de 2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)amino)benzoato de (S)-metilo (**57a**)



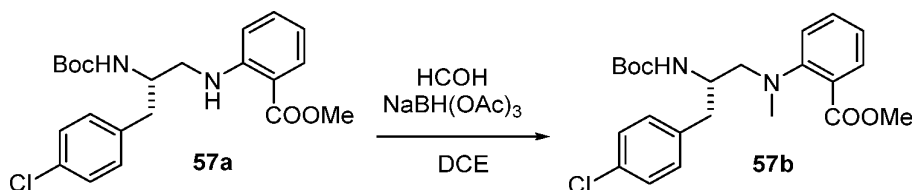
A una solución de **30b** 1,50 g (5,29 mmol) en 5 ml de 1,2-dicloroetano, se añadió 2-aminobenzoato de metilo 800 mg (5,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio 2,80 g (13,22 mmol) y la reacción se agitó durante 2 días, tiempo después del cual el control de LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ al 5 % durante 30 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5 %, salmuera, se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna hexano/EtOAc 8/1 para obtener **57a** como un sólido blanco (1,80 mmol; 34 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₂₂H₂₇ClN₂O₄ encontrado 319,1 (M-Boc+1)⁺, 363,1/364,9 (M-Bu+1)⁺.

¹H RMN (CDCl₃, 700 MHz) δ 7,93 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 13,0, 5,4 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 2

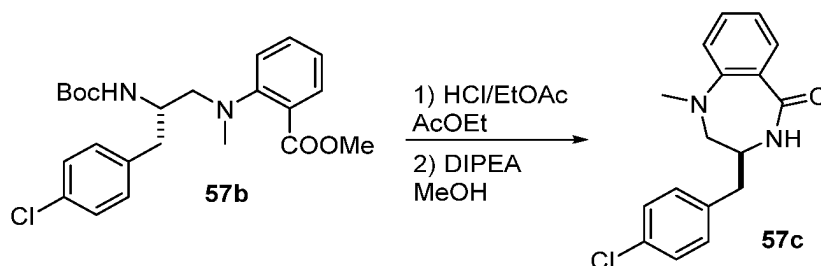
Síntesis de 2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)(metil)amino)benzoato de (S)-metilo (**57b**)



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **57a** (500 mg; 1,19 mmol de acuerdo con el Procedimiento General XIV y se obtuvo como un aceite transparente (461 mg; 1,07 mmol; 89 % de rendimiento). ESI-MS m/z para C₂₃H₂₉ClN₂O₄ encontrado 333,2 (M-Boc+1)⁺, 433,2/435,0 (M+1)⁺.

Etapas 3-4

Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(2H)-ona (**57c**)



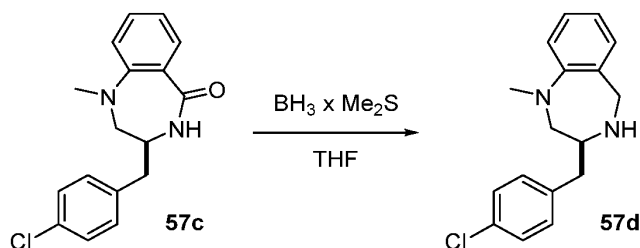
El compuesto del título **57c** se preparó a partir del compuesto **57b** (461 mg; 1,06 mmol) en un procedimiento de dos etapas que incluía la retirada del grupo Boc (el Procedimiento General VII) y la ciclación del anillo de 7 miembros (el Procedimiento General X) con la excepción de que se usó *N,N*-diisopropiletilamina en vez de Et₃N. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 1:2) para obtener **57c** como un aceite transparente (137 mg; 0,46 mmol; 44 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para C₁₇H₁₇ClN₂O encontrado 301,2/303,0 (M+1)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆, 700 MHz) δ 8,15 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,32 (AA'BB', J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (AA'BB', J = 8,7 Hz, 2H), 6,93-6,90 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,25 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 13,8, 8,3 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H).

Etapa 5

Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (**57d**)



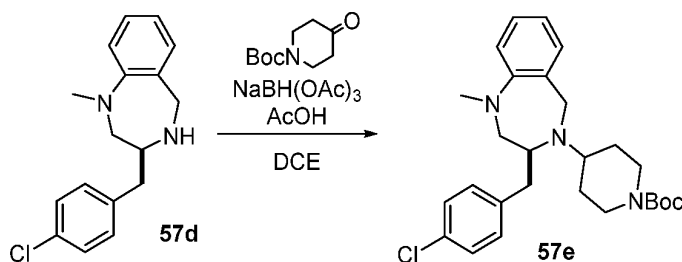
El compuesto del título **57d** se preparó a partir del compuesto **57c** (130 mg; 0,43 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General V y se obtuvo como un aceite amarillento (122 mg; 0,42 mmol, 98 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{17}H_{19}ClN_2$ encontrado 287,1 ($M+1$)⁺.

1H RMN (DMSO- d_6 + D_2O , 700 MHz) δ 7,33 (AA'BB', J = 8,4Hz, 2H), 7,26 (AA'BB', J = 8,4Hz, 2H), 7,13 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,83 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 13,5, 2,3 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 3H).

Etapa 6

Síntesis de 4-(3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-4(5H)-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**57e**)

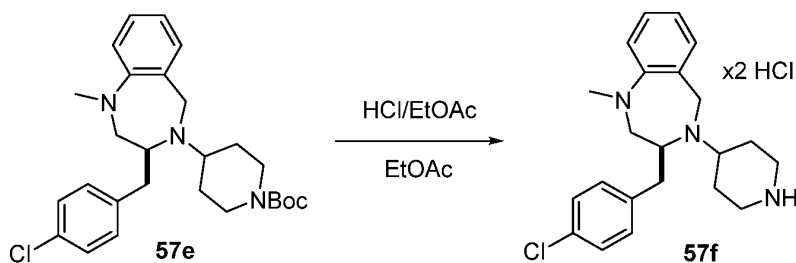


El compuesto del título **57e** se preparó a partir del compuesto **57d** (122 mg; 0,42 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI y se obtuvo como un aceite transparente (78 mg; 0,16 mmol, 38 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{27}H_{36}ClN_3O_2$ encontrado 470,6/471,6/472,4 ($M+1$)⁺.

Etapa 7

Síntesis de diclorhidrato de (S)-3-(4-clorobencil)-1-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (**57f**)

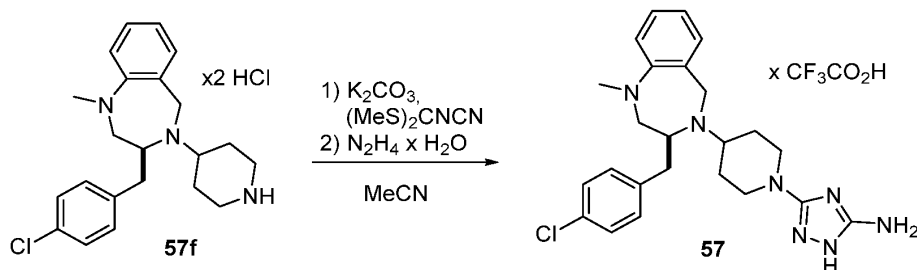


El compuesto del título **57f** se preparó a partir del compuesto **57e** (78 mg; 0,16 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un polvo blanco (76 mg; 0,16 mmol, 99 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{22}H_{28}ClN_3$ encontrado 370,1 ($M+1$)⁺.

Etapa 8

Síntesis de trifluoroacetato de (S)-3-(4-(3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (**57**)



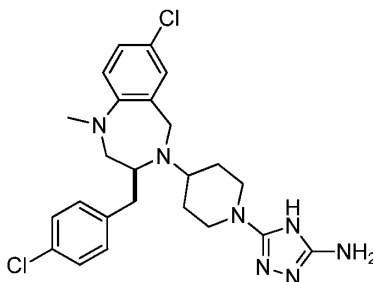
El compuesto del título **57** se sintetizó a partir del compuesto **57f** (76 mg; 0,19 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. Se purificó por cromatografía de fase inversa y se obtuvo como una sal de TFA (22 mg, 0,04 mmol, 23 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{24}H_{30}ClN_7$ encontrado 452,1 ($M+1$)⁺.

1H RMN (DMSO- d_6 + D_2O , 700 MHz) δ 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 4H), 6,84-6,81 (m, 2H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,86 (s a, 1H), 3,74 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,12 (s a, 1H), 2,02 (s a, 1H), 1,68 (m, 2H).

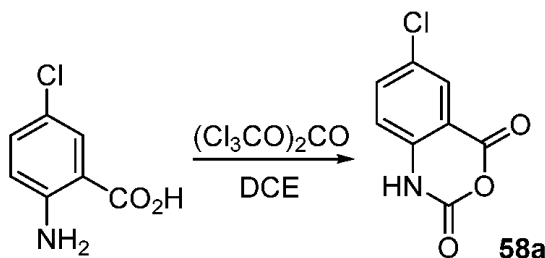
Ejemplo 58

(S)-5-(4-(7-cloro-3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**58**)



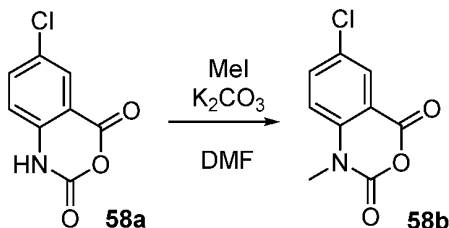
Etapa 1

Síntesis de 6-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (**58a**)



A una suspensión de ácido 5-cloroantranílico (1000 mg; 5,828 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió trifosgeno (692 mg; 2,331 mmol) en una solución de 1,2-dicloroetano (10 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con DCM frío y se secó para proporcionar un sólido blanco (1,128 g; 5,709 mmol; 98 % de rendimiento).

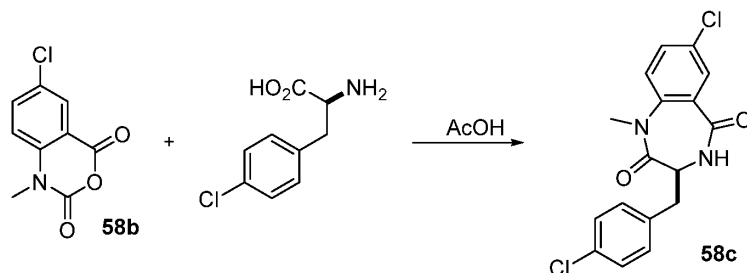
Etapa 2

Síntesis de 6-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (**58b**)

A una solución de **58a** (1125 mg; 5,694 mmol) en DMF (6 ml) se añadió carbonato de sodio en polvo (724 mg; 6,833 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,53 ml; 8,541 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió cuidadosamente hielo molido (5 g) y 1 M HCl (5 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría (2x 10 ml) y se secó al vacío. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (960 mg; 4,536 mmol; 80 % de rendimiento) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H).

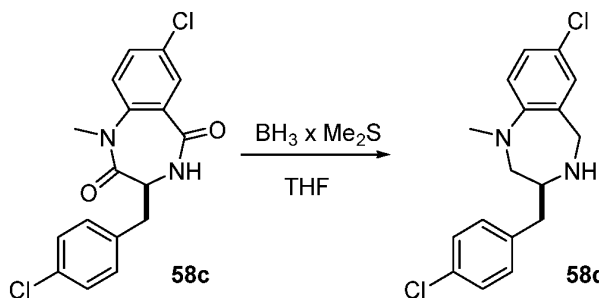
Etapa 3

Síntesis de (S)-7-cloro-3-(4-clorobencil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona (**58c**)

Una mezcla de **58b** (1140 mg; 5,387 mmol) y L-4-clorofenilalanina (1129 mg; 5,656 mmol) en ácido acético glacial (11 ml) se calentó hasta reflujo durante 18 horas. Después de este tiempo, TLC (Hexanos/AcOEt 1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se agitó vigorosamente con Na_2CO_3 saturado (10 ml). Después el producto se extrajo con AcOEt (3x 50 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 saturado (10 ml), salmuera (10 ml) y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 1:1) y se obtuvo como un sólido blanco (1262 mg; 3,613 mmol; 67 % de rendimiento). ESI-LCMS: m/z para $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$ encontrado 349,1(M+1) $^+$.

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,81 (d, J = 2,5 Hz), 7,52 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (AA'BB', J = 8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 14,5, 7,7 Hz, 1H).

Etapa 4

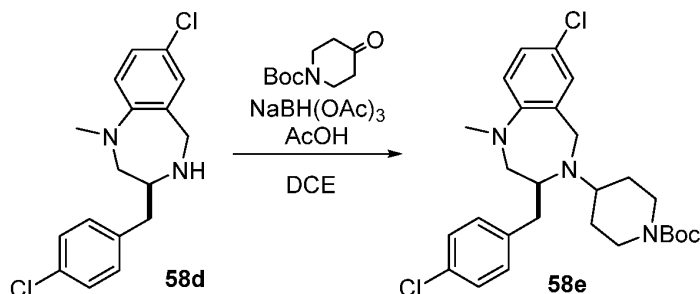
Síntesis de (S)-7-cloro-3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (**58d**)

El compuesto del título **58d** se preparó a partir del compuesto **58c** (1245 mg; 3,565 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General V y se obtuvo como un aceite amarillo (1,140 g; 3,548 mmol, 99 % de rendimiento).

ESI-LCMS: m/z para $C_{17}H_{18}Cl_2N_2$ encontrado 321,2 ($M+1$)⁺.

Etapas 5

Síntesis de 4-(7-cloro-3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-4(5H)-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**58e**)



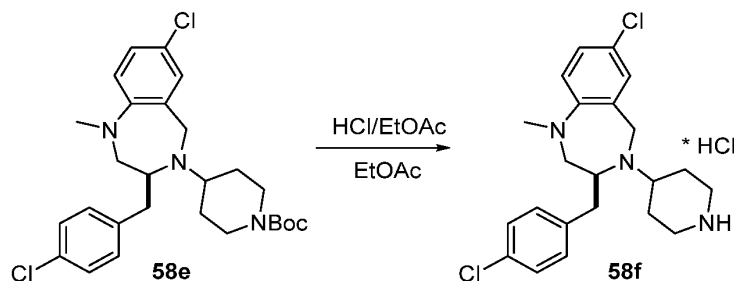
El compuesto del título **58e** se preparó a partir del compuesto **58d** (1140 mg; 3,548 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI y se obtuvo como un aceite amarillo (1237 mg; 2,451 mmol, 63 % de rendimiento después de dos etapas).

ESI-LCMS: m/z para $C_{27}H_{35}Cl_2N_3O_2$ encontrado 504,3 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (MeOH- d_4 , 400 MHz): δ 7,27 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,84-3,67 (m, 2H), 3,74 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 14,3, 7,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 14,3, 3,7 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,81 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,73-2,56 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,31-1,01 (m, 2H).

Etapas 6

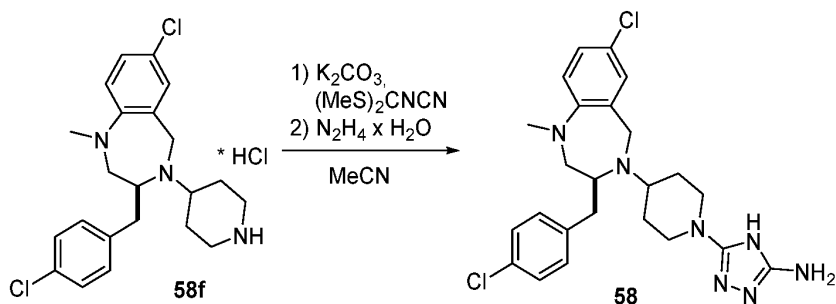
Síntesis de clorhidrato de (S)-7-cloro-3-(4-clorobencil)-1-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (**58f**)



El compuesto del título **58f** se preparó a partir del compuesto **58e** (1,22 g; 2,418 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 7

Síntesis de (S)-5-(4-(7-cloro-3-(4-clorobencil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**58**)



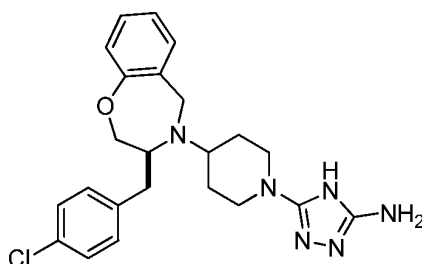
El compuesto del título **58** se sintetizó a partir del compuesto **58f** (1,066 g; 2,418 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (sistema de AcOEt/MeOH) y se obtuvo como un sólido amarillo claro (930 mg, 1,916 mmol, 79 % de rendimiento).

ESI-LCMS: m/z para $C_{24}H_{29}Cl_2N_7$ encontrado 243,8 ($M+2$)²⁺, 486,3 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz): δ 7,26 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (AA'BB', J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,69-3,46 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 14,4, 6,9 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 14,4, 3,6 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,82 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,74-2,50 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,44-1,20 (m, 2H).

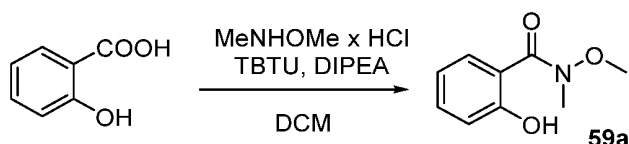
Ejemplo 59

(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**59**)



Etapas 1

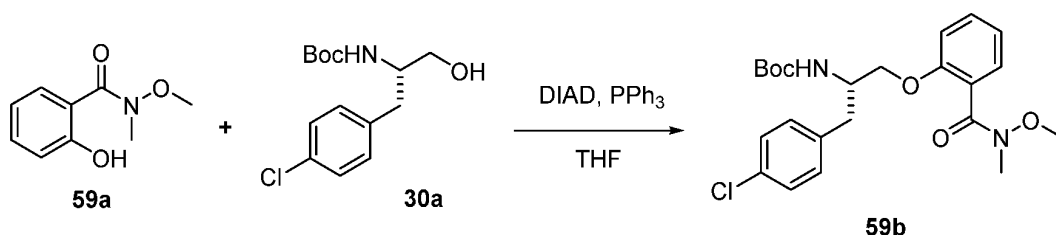
Síntesis de 2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (**59a**)



El compuesto del título se preparó a partir de ácido salicílico (10,00 g; 72,35 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXII y se obtuvo como un aceite incoloro (6,98 g; 38,54 mmol; 53 % de rendimiento). ESI-MS m/z para $C_9H_{11}NO_3$ encontrado 182,0 ($M+1$)⁺.

Etapas 2

Síntesis de (1-(4-clorofenil)-3-(2-(metoxi(metil)carbamoil)fenoxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (**59b**)

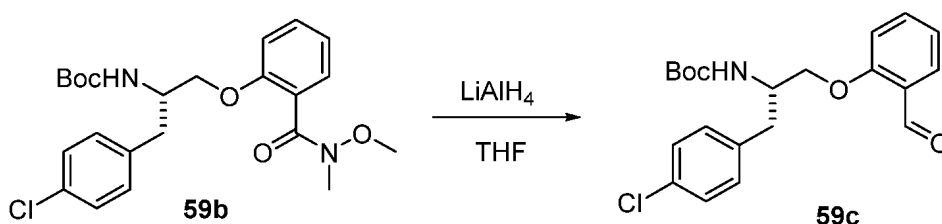


El compuesto del título se sintetizó a partir de los compuestos **59a** (1,27 g; 7,00 mmol) y **30a** (2,50 g; 8,75 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXIII y se obtuvo como un sólido blanco (260 mg; 0,58 mmol, 8 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{29}ClN_2O_5$ encontrado 471,1 ($M+Na$)⁺.

Etapas 3

Síntesis de (1-(4-clorofenil)-3-(2-formilfenoxi)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (**59c**)



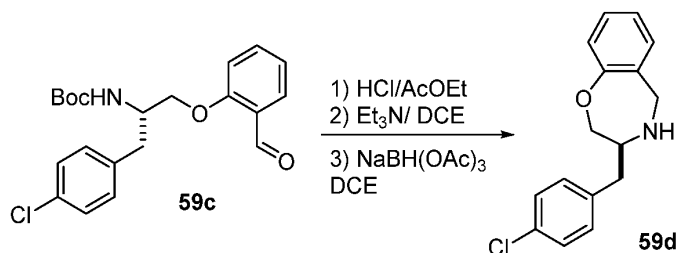
El compuesto del título se preparó a partir de **59b** (260 mg; 0,58 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXIV y se obtuvo como un sólido transparente (217 mg; 0,56 mmol; 96 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{21}H_{24}ClNO_4$ encontrado 290,0/292,0 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆, 700 MHz) δ 10,38 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,29 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,57 (ddd, J = 6,2, 4,2, 2,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 13,9, 5,3 Hz, 1H), 1,74-1,72 (m, 1H), 1,26 (s, 9H).

Etapas 4

Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina (**59d**)



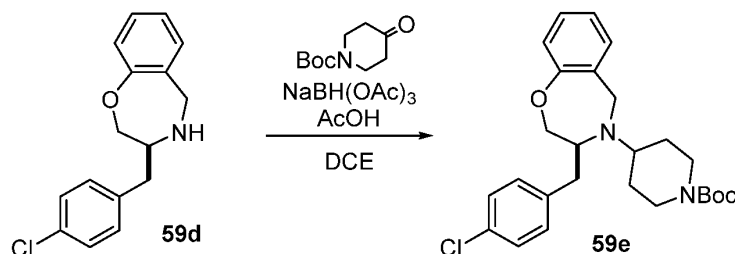
El compuesto del título se sintetizó a partir de **59c** (217 mg; 0,56 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXV y se obtuvo como un sólido amarillento (150 mg; 0,55 mmol; 98 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{16}H_{16}ClNO$ encontrado 274,1/276,0 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆, 700 MHz) δ 7,35 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (AA'BB', J = 8,3 Hz, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,3, 2,5 Hz, 1H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,49 (s a, 1H), 3,07 (s a, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H).

Etapas 5

Síntesis de 4-(3-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**59e**)



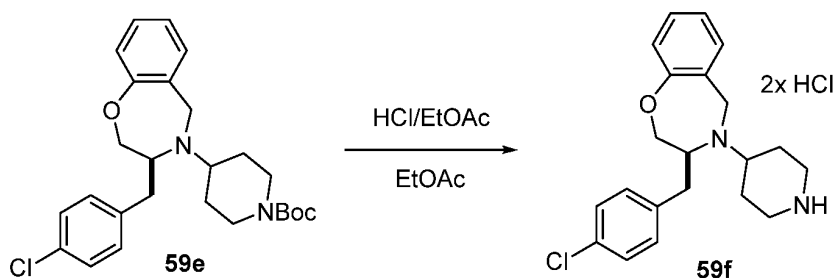
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **59d** (150 mg; 0,55 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI y se obtuvo como un sólido transparente (46 mg; 0,10 mmol; 18 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{26}H_{33}ClN_2O_3$ encontrado 457,1 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆+D₂O, 700 MHz) δ 7,30 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (AA'BB', J = 7,2 Hz, 2H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,72 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,47 (s a, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,71 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 1,54 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,03 (m, 1H), 0,88 (s a, 1H).

Etapas 6

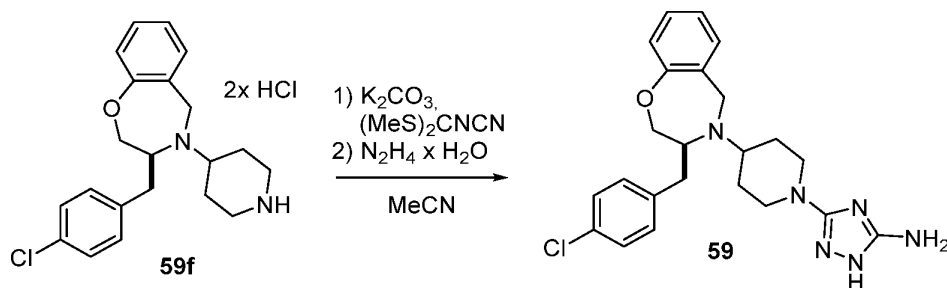
Síntesis de diclorhidrato de (S)-3-(4-clorobencil)-4-(piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina (**59f**)



El compuesto del título **59f** se preparó a partir del compuesto **59e** (46 mg; 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un polvo blanco (43 mg; 0,10 mmol, 99 % de rendimiento).
ESI-MS m/z para $C_{21}H_{25}ClN_2O$ encontrado 357,1 ($M+1$)⁺.

5 Etapa 7

Síntesis de (S)-3-(4-(3-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (**59**)



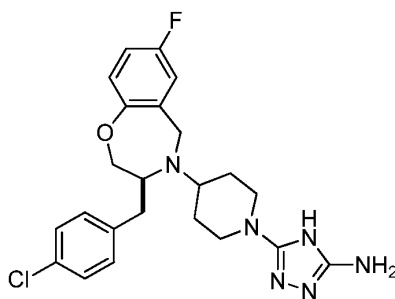
El compuesto del título **59** se sintetizó a partir del compuesto **59f** (43 mg; 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. Se purificó por cromatografía de fase inversa y se obtuvo como una sal de TFA (28 mg, 0,06 mmol, 63 % de rendimiento).

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{27}ClN_6O$ encontrado 439,0 ($M+1$)⁺.

1H RMN (DMSO- d_6 + D_2O , 700 MHz) δ 7,34 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,28 (s a, 1H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,46 (s a, 1H), 3,21 (s a, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,81 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H).

20 Ejemplo 60

(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**60**)



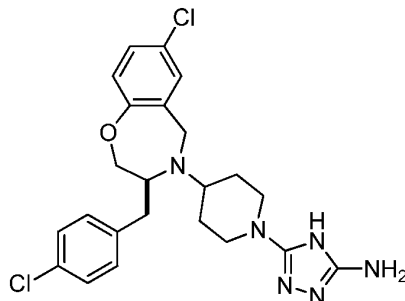
El compuesto del título **60** se preparó de la misma forma que el Ejemplo **59** con la excepción de que se usó ácido 5-fluorosalicílico en vez de ácido salicílico en la primera etapa sintética.

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{26}ClFN_6O$ encontrado 457,1/459,1 ($M+1$)⁺.

1H RMN (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ : 7,27 (AA'BB', J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (AA'BB', J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 4,49 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,81 (d, J = 16,7, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 13,3, 7,7 Hz, 1H), 2,73-2,55 (m, 3H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,44-1,21 (m, 2H).

Ejemplo 61

(S)-5-(4-(7-cloro-3-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**61**)



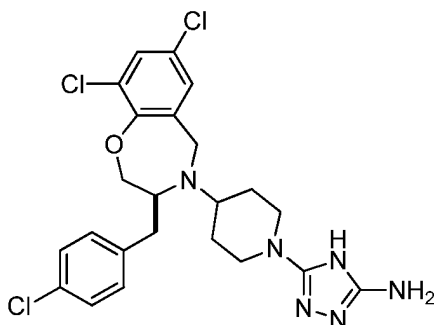
El compuesto del título **59** se preparó de la misma forma que el Ejemplo **59** con la excepción de que se usó ácido 5-clorosalicílico en vez de ácido salicílico en la primera etapa sintética.

ESI-MS m/z para $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O$ encontrado 473,1/475,1 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 7,26 (AA'BB', J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (AA'BB', J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,81 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 13,4, 7,7 Hz, 1H), 2,71-2,53 (m, 3H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,44-1,19 (m, 2H).

Ejemplo 62

(S)-5-(4-(7,9-dicloro-3-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**62**)



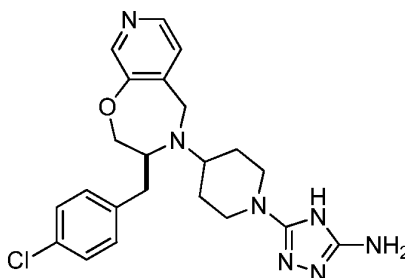
El compuesto del título se preparó de la misma forma que el Ejemplo **59** con la excepción de que se usó ácido 3,5-diclorosalicílico en vez de ácido salicílico en la primera etapa sintética.

ESI-LCMS: m/z para $C_{23}H_{25}Cl_3N_6O$ encontrado 255,2 ($M+2$)²⁺, 509,2 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 7,30-7,20 (m, 5H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,67-3,44 (m, 3H), 2,81 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,75-2,48 (m, 3H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 2H).

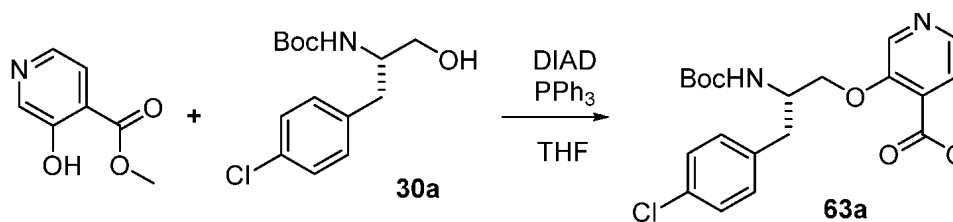
Ejemplo 63

(S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-2,3-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**63**)



Etapa 1

Síntesis de 3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propoxi)isonicotinato de (S)-metilo (**63a**)

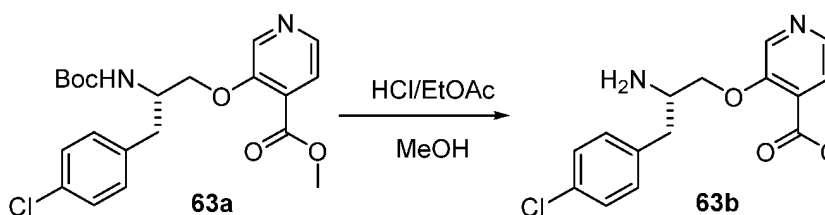


El compuesto del título se preparó a partir de 3-hidroxi-4-piridinacarboxilato de metilo (495 mg; 3,232 mmol) y el compuesto **30a** (967 mg; 3,394 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General XXII. Para aumentar el rendimiento, se usaron 2 equivalentes de trifenilfosfina (1,98 g; 6,788 mmol) y DIAD (1,34 ml; 6,788 mmol). La purificación en cromatografía en columna de gel de sílice (sistema de éter de petróleo/AcOEt) proporcionó el producto del título como un sólido blanco (1,0 g; 2,375 mmol; 73 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,25 (AA'BB', J = 6,7 Hz, 2H), 7,17 (AA'BB', J = 6,8 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,21-4,01 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,07-2,93 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 2

Síntesis de 3-(2-amino-3-(4-clorofenil)propoxi)isonicotinato de (S)-metilo (**63b**)

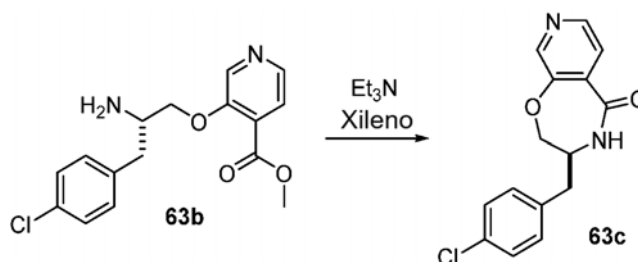


El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **63a** (990 mg; 2,352 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VII y se obtuvo como un sólido (840 mg; 2,351 mmol; 99 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ESI-LCMS: m/z para C₁₆H₁₇ClN₂O₃ encontrado 321,1 (M+1)⁺.

Etapa 3

Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**63c**)



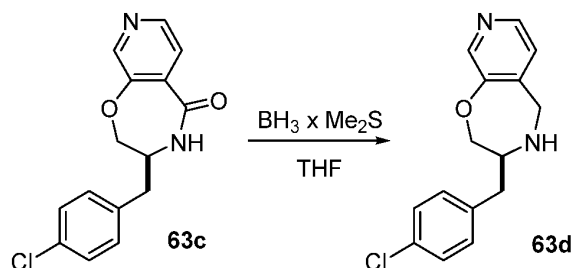
A la suspensión del **63b** bruto (840 mg; 2,351 mmol) en xileno (23 ml), se añadió trietilamina (8 ml; 58,78 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 horas. Después de este tiempo, la reacción se completó como se indica por TLC (DCM/MeOH 10:1). La mezcla se concentró y el producto, después de la cristalización a partir de MeOH, se obtuvo como un sólido blanco (354 mg; 1,226 mmol). El filtrado se concentró y se sometió a ciclación y cristalización de la misma forma que la descrita anteriormente para proporcionar un segundo cultivo del producto (96 mg; 0,332 mmol) con un rendimiento total de 66 % (440 mg; 1,558 mmol).

ESI-LCMS: m/z para C₁₅H₁₃ClN₂O₂ encontrado 289,1 (M+1)⁺.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,49 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,40-4,29 (m, 2H), 3,89-3,78 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 13,9, 8,3 Hz, 1H).

Etapa 4

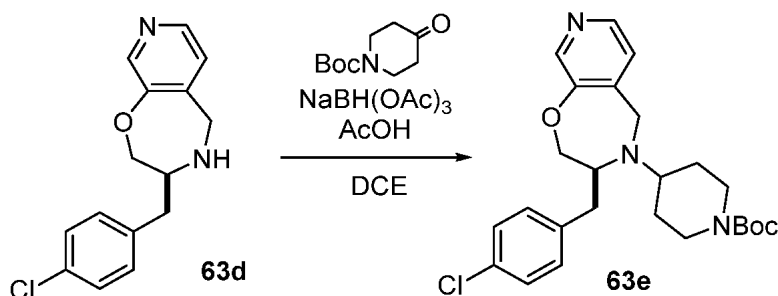
Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-f][1,4]oxazepina (**63d**)



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto **63c** (441 mg; 1,527 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General V y se obtuvo como un aceite (415 mg; 1,510 mmol, 99 % de rendimiento).
ESI-LCMS: m/z para $C_{15}H_{15}ClN_2O$ encontrado 275,1 ($M+1$)⁺.

Etapa 5

Síntesis de 4-(3-(4-clorobencil)-2,3-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**63e**)



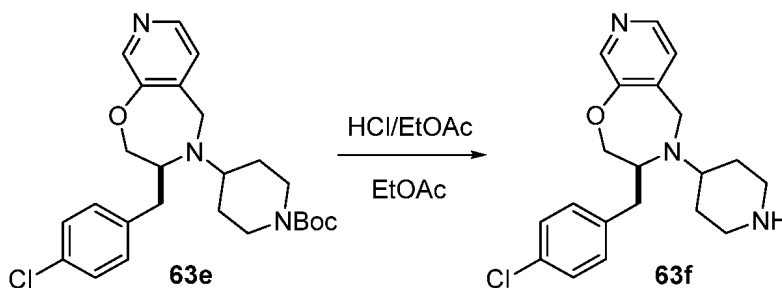
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **63e** (410 mg; 1,492 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VI y se obtuvo como un vidrio (207 mg; 0,451 mmol; 29 % de rendimiento).

ESI-LCMS: m/z para $C_{25}H_{32}ClN_3O_3$ encontrado 402,2 ($M+1$ -tBu)⁺, 458,3 ($M+1$)⁺.

¹H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,27 (AA'BB', J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (AA'BB', J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,78 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 13,5, 7,0 Hz, 1H), 2,66-2,47 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,29-1,11 (m, 3H).

Etapa 6

Síntesis de (S)-3-(4-clorobencil)-4-(piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-f][1,4]oxazepina (**63f**)

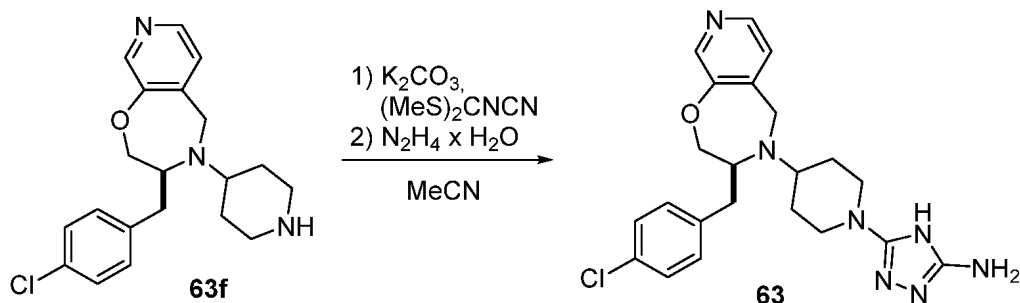


A la solución del compuesto **63e** (201 mg; 0,438 mmol) en MeOH (1 ml), se añadió una solución acuosa de 6 M HCl (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, TLC (DCM/MeOH 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se alcalinizó con 4 N NaOH para ajustar el pH hasta ~14 y el producto se extrajo con DCM (4x 10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro y se concentraron. El producto bruto se obtuvo como un aceite (154 mg; 0,430 mmol; 98 % de rendimiento) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7

Síntesis de (S)-5-(4-(3-(4-clorobencil)-2,3-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)piperidin-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (**63**)

5



El compuesto del título **63** se sintetizó a partir del compuesto **63f** (154 mg; 0,430 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General VIII. Se purificó por cromatografía de gel de sílice en un sistema de AcOEt/MeOH y se obtuvo como un sólido blanco (140 mg, 0,318 mmol, 72 % de rendimiento).

10

ESI-LCMS: m/z para $C_{22}H_{26}ClN_7O$ encontrado 220,7 ($M+2$)²⁺, 440,2 ($M+1$)⁺.

¹H RMN (MeOH-*d*₄, 400 MHz) δ : 8,07 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,27 (AA'BB', *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (AA'BB', *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 13,1, 5,4 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 13,1, 7,4 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,67-3,49 (m, 3H), 2,78 (dd, *J* = 13,4, 6,3 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 13,4, 7,5 Hz, 1H), 2,70-2,44 (m, 3H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,35-1,19 (m, 2H).

15

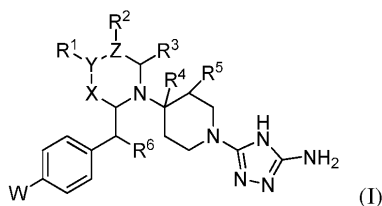
EQUIVALENTES

Se considera que la memoria descriptiva anterior es suficiente para hacer posible que un experto en la materia ponga en práctica la invención. Los ejemplos provistos no deben limitar el alcance de la presente invención, dado que se pretende que los ejemplos representen una ilustración de un aspecto de la invención y el alcance de la invención abarca otras realizaciones funcionalmente equivalentes. Las ventajas y los objetivos de la invención no están necesariamente comprendidos en cada realización de la invención.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I),



donde:

W es halo, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) o alquiltio(C₁-C₃);

X es un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(alquilo(C₁-C₃))₂-, o -C(O)-;

Y es un enlace sencillo, -CH-, -CHCH₂-, -CH₂CH-, -C=CH-, -CH=C-, -N-, -O-, -OCH₂-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

si Y es un enlace sencillo, -O-, -OCH₂-, -S(O)-, o -S(O)₂-, entonces R¹ está ausente;

R¹ es H, OH, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), ariloalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)arilalquilo(C₁-C₆), -C(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -S(O)₂heteroarilo, -S(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)haloalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)arilo, -S(O)₂NHC(O)arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilo, -NHS(O)₂haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂heteroarilo, -NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(haloalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NHalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, -C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂heteroarilo, -C(O)NHS(O)₂(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -P(O)(OH)₂, -(alquilen(C₁-C₆))C(O)OH, -(alquilen(C₁-C₆))C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NHalquilo(C₁-C₆), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, alquiltio(C₁-C₆), mercaptoalquilo(C₁-C₆) o -C(O)heterociclilo;

Z es -CH-, -C(O)-, -C(alquilo(C₁-C₃))- o -C(=CH₂)-;

si Z es -C(O)-, entonces R² está ausente,

R² es H, OH, halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)haloalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)arilo, -S(O)₂NHC(O)arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilo, -NHS(O)₂haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂heteroarilo, -NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(haloalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NHalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, -C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂heteroarilo, -C(O)NHS(O)₂(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -P(O)(OH)₂, arilalquilo(C₁-C₆), (C₃-C₇)cicloalquilalquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, (C₁-C₆)alquiltio-, mercaptoalquilo(C₁-C₆) o -C(O)heterociclilo;

o R¹ y R², tomados juntos con los átomos que son parte forman un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R³ es H, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂ o -C≡CH;

R⁴ es H, alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃) o hidroxialquilo(C₁-C₄);

R⁵ es H, halo, -NO₂, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -OH, alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -SH, alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), -NC, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂ o -C≡CH; y

R⁶ es H, halo, -OH, -NH₂, o -SH; o

R⁶, tomado junto con el átomo de carbono que lo contiene, representa -C(O)-;

donde:

cualquier aparición de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquileno, heterociclilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo o hidroxialquilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), heterociclilo, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NHalquilo(C₁-C₆) y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂;

o una sal, solvato o tautómero, estereoisómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

W es halo, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) o alquiltio(C₁-C₃);

X es un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, o -C(O)-;

Y es un enlace sencillo, -CH-, -CHCH₂-, -CH₂CH-, -C=CH-, -CH=C-, -N-, -O-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

si Y es un enlace sencillo, -O-, -S(O)-, o -S(O)₂-, entonces R¹ está ausente;

R¹ es H, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)arilalquilo(C₁-C₆), -C(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -S(O)₂heteroarilo, -S(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)Nalquil(C₁-C₆)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)haloalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)arilo, -S(O)₂NHC(O)arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilo, -NHS(O)₂haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂heteroarilo, -NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(haloalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NHalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, -C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂heteroarilo, -C(O)NHS(O)₂(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -P(O)(OH)₂, -(alquileno(C₁-C₆))C(O)OH, -(alquileno(C₁-C₆))C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NHalquilo(C₁-C₆), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, alquiltio(C₁-C₆), mercaptoalquilo(C₁-C₆), o -C(O)heterociclilo;

Z es -CH-, -C(O)-, o -C(alquilo(C₁-C₃))-;

si Z es -C(O)-, entonces R² está ausente,

R² es H, halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)Nalquil(C₁-C₆)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂NH(heteroarilo), -S(O)₂NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -S(O)₂N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)haloalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)arilo, -S(O)₂NHC(O)arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂NHC(O)heteroarilo, -S(O)₂NHC(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilo, -NHS(O)₂haloalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -NHS(O)₂heteroarilo, -NHS(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(haloalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NHalquilo(C₁-C₆), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂alquilo(C₁-C₆), -C(O)NHS(O)₂arilo, -C(O)NHS(O)₂(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NHS(O)₂heteroarilo, -C(O)NHS(O)₂(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -P(O)(OH)₂, arilalquilo(C₁-C₆), (C₃-C₇)cicloalquilalquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C≡CH, alquiltio(C₁-C₆), mercaptoalquilo(C₁-C₆), o -C(O)heterociclilo;

R³ es H, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), -NC, -CN, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂ o -C≡CH;

R⁴ es H, alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃) o hidroxialquilo(C₁-C₄);

R⁵ es H, halo, -NO₂, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -OH, alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -SH, alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), -NC, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂ o -C≡CH; y

R⁶ es H, halo, -OH, -NH₂, o -SH; o

R⁶, tomado junto con el átomo de carbono que lo contiene, representa -C(O)-;

donde:

cualquier aparición de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilenos, heterociclilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo o hidroxialquilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), heterociclilo, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)Nhalquilo(C₁-C₆) y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂;

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde W es fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde W es cloro o bromo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde W es cloro.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R⁶ es H o -OH.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R⁶ es H.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde X es un enlace sencillo, -CH₂-, o -C(O)-.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde X es -CH₂-.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde Y es un enlace sencillo, -CH-, -N-, -O-, o -S(O)₂-.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde Y es un enlace sencillo, -O-, o -S(O)₂-.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde Y es un enlace sencillo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde Y es -O-.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde Y es -CH- o -N-.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde Y es -CH-.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde Y es N.

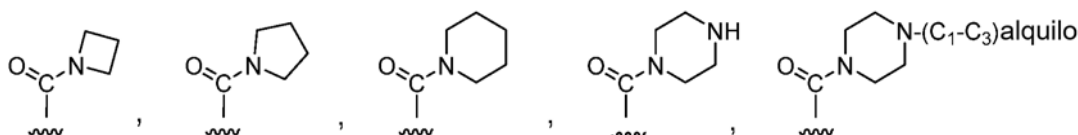
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde R¹ es H, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)arilalquilo(C₁-C₆), -C(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -S(O)₂heteroarilo, -S(O)₂arilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂heteroarilalquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)Nalquilo(C₁-C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)OH, -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -Nhalquilo(C₁-C₆), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, o -C(O)heterociclilo.

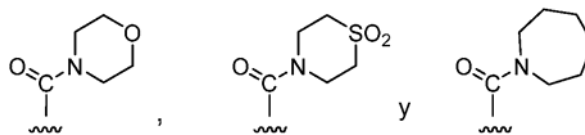
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde R¹ es H, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)arilalquilo(C₁-C₆), -C(O)heteroarilalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)OH, -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)Oalquilo(C₁-C₆) o -C(O)heterociclilo.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde R¹ es H, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)OH, o -(alquilenos(C₁-C₆))C(O)Oalquilo(C₁-C₆).

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde R¹ es H o alquilo(C₁-C₆).

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde R¹ es -C(O)heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en





22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde R¹ es -CH₂CO₂H o -CH₂C(O)Oalquilo(C₁-C₆).

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde Z es -C(O)-.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde Z es -C(alquilo(C₁-C₃))-.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde Z es -CH-.

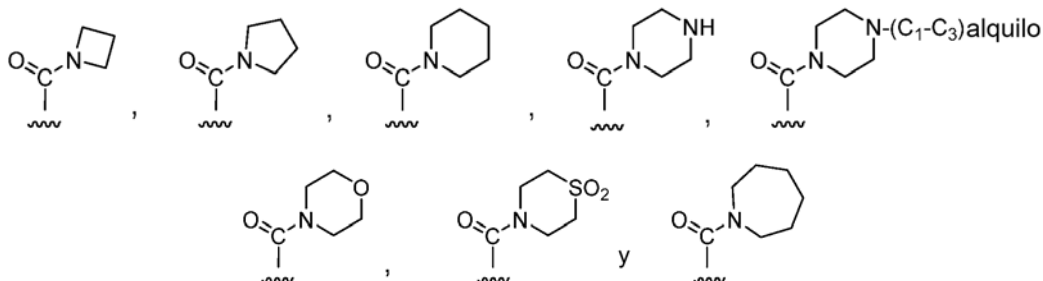
26. El compuesto de la reivindicación 24 o 25, donde R² es H, halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)O(heteroarilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilalquilo(C₁-C₆))₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(aril)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(aril)(arilalquilo(C₁-C₆)), -C(O)NH(haloalquilo(C₁-C₆)), -C(O)N(haloalquilo(C₁-C₆))₂, arilalquilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆)-, o -C(O)heterociclilo.

27. El compuesto de la reivindicación 24 o 25, donde R² es H, halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo(C₁-C₆)), arilalquilo(C₁-C₆), o cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆)-.

28. El compuesto de la reivindicación 24 o 25, donde R² es arilalquilo(C₁-C₆) o cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆)-, opcionalmente sustituido en cualquier posición por -OH, halo, -NH₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆).

29. El compuesto de la reivindicación 24 o 25, donde R² es H, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆).

30. El compuesto de la reivindicación 24 o 25, donde R² es -C(O)heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en



31. El compuesto de la reivindicación 24 o 25, donde R² es halo(1,4-fenilen)metilo.

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, donde R³ es H o alquilo(C₁-C₃).

33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, donde R³ es H.

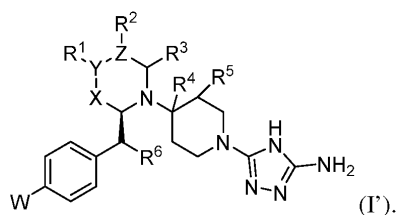
34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde R⁴ es H o alquilo(C₁-C₃).

35. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde R⁴ es H.

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, donde R⁵ es H o alquilo(C₁-C₃).

37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, donde R⁵ es H.

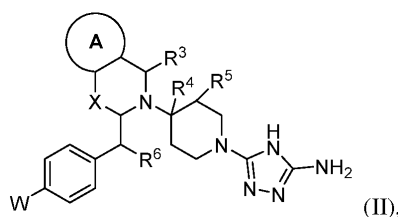
38. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, representado por la fórmula (I'):



39. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

- 5 W es bromo o cloro;
 X es un enlace sencillo, -CH₂-, o -C(O)-;
 Y es un enlace sencillo, -CH-, -N-, -O-, o -S(O)₂-;
 si Y es un enlace sencillo, -O-, o -S(O)₂-, entonces R¹ está ausente;
 R¹ es H, metilo, isobutilo, metoxi, acetilo, metoxicarbonilo, metanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, metoxicarbonilmetilo
 10 o carboximetilo;
 Z es -CH-, -C(O)-, o -C(CH₃)-;
 si Z es -C(O)-, entonces R² está ausente,
 R² es H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -
 C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -CO₂H, -CO₂CH₂CH₃, -OCH₃, -F, -CH₂-(*p*-clorofenilo), o -CH₂-ciclohexilo;
 15 R³, R⁴ y R⁵ son cada uno H; y
 R⁶ es H u OH.

40. Un compuesto representado por la fórmula (II),



donde:

- 25 W es halo, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) o alquiltio(C₁-C₃);
 X es un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(alquilo(C₁-C₃))₂-, -C(O)-, -CH₂O-, -CH₂NH-, o -
 CH₂N(alquilo(C₁-C₃))-, donde cuando X es -CH₂O-, -CH₂NH-, o -CH₂N(alquilo(C₁-C₃))-, entonces el átomo de O o
 N está unido covalentemente con el Anillo A;
 el Anillo A representa un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R³ es H, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), -NC, -CN, -
 30 C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂ o -C≡CH;
 R⁴ es H, alquilo(C₁-C₃), alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃)- o
 hidroxialquilo(C₁-C₄);
 R⁵ es H, halo, -NO₂, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -OH,
 alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), -SH, alquiltio(C₁-C₃)alquilo(C₁-
 35 C₃), -NC, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂ o -C≡CH; y
 R⁶ es H, halo, -OH, -NH₂, o -SH; o
 R⁶, tomado junto con el átomo de carbono que lo contiene, representa -C(O)-;
 donde:
 cualquier aparición de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilenos, heterociclilo, cicloalquilo,
 40 alcoxi, alquiltio, haloalquilo o hidroxialquilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes que se
 seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-
 C₆))₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆),
 heteroarilalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), heterociclilo, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -
 C(O)NHalquilo(C₁-C₆) y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂;

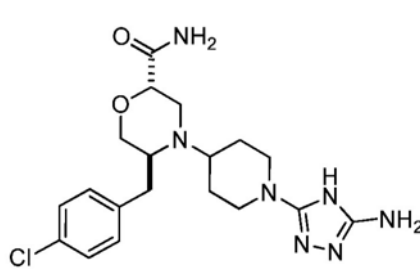
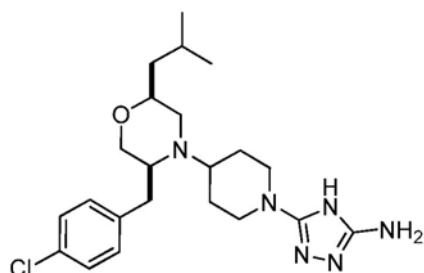
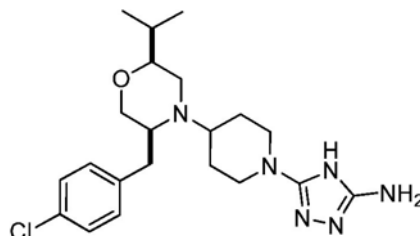
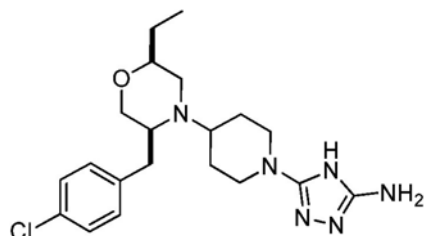
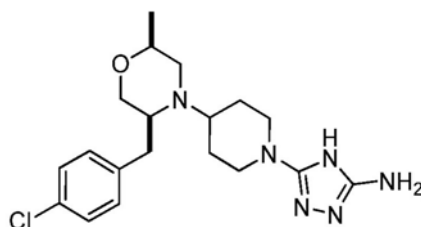
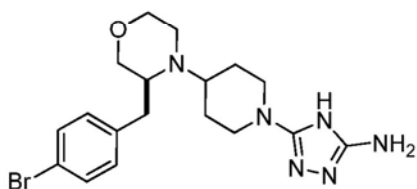
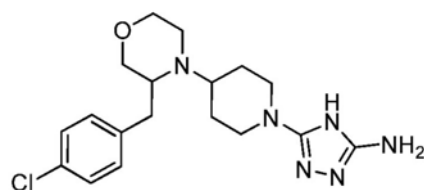
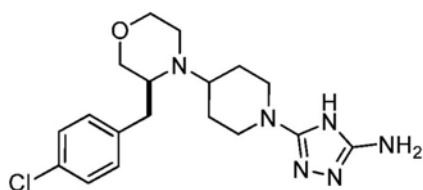
o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

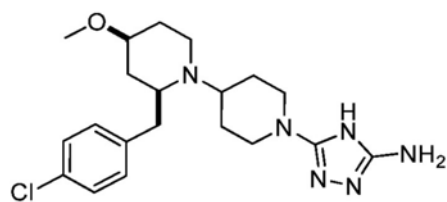
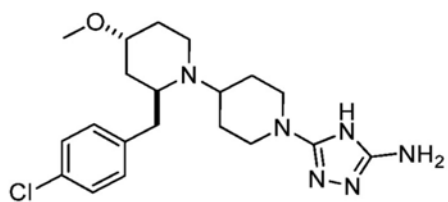
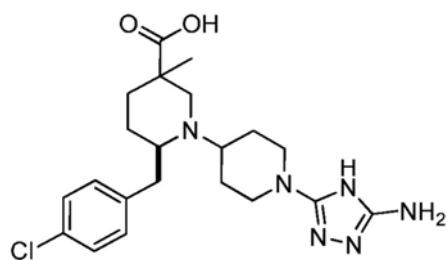
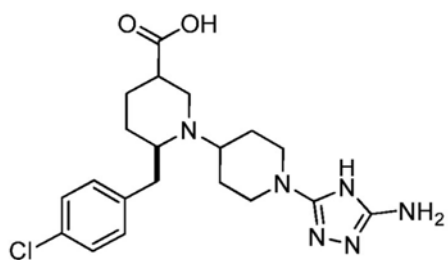
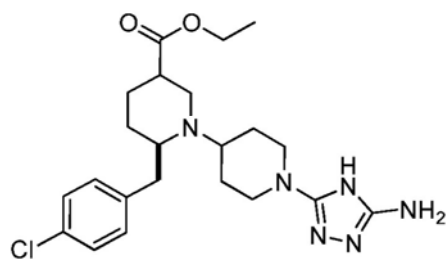
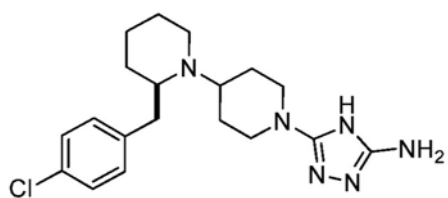
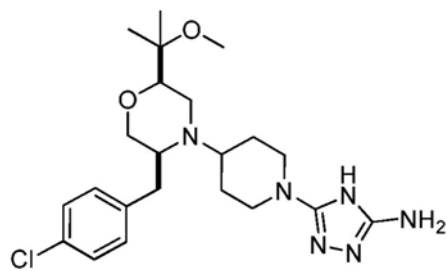
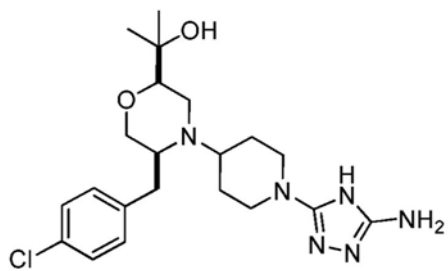
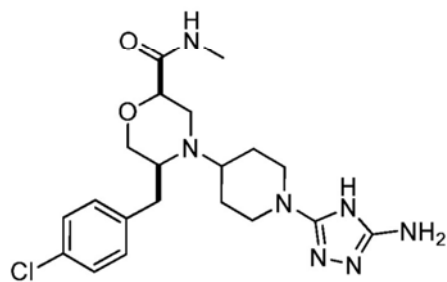
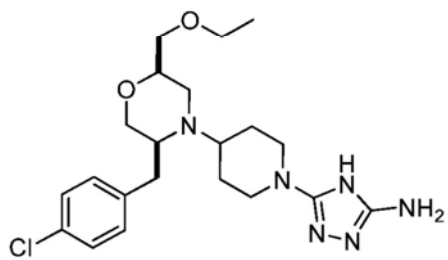
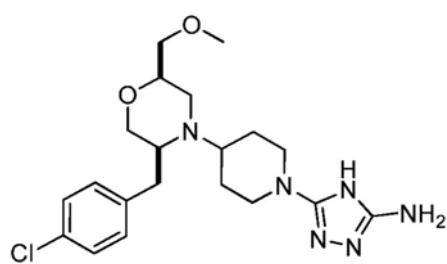
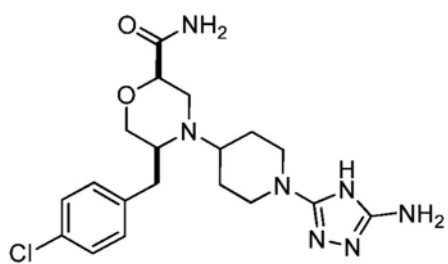
41. El compuesto de la reivindicación 40, donde W es fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi.

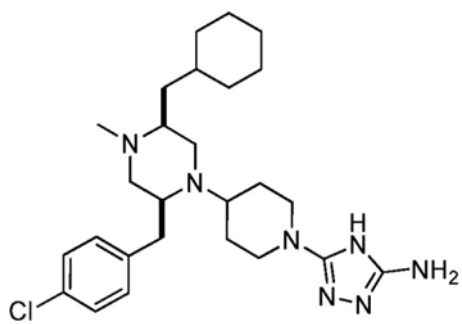
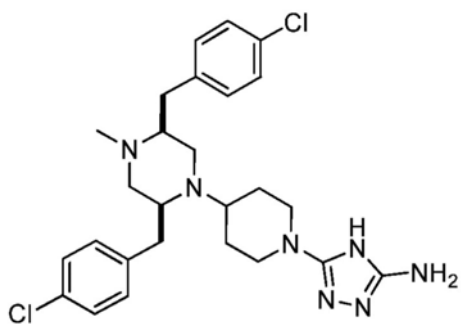
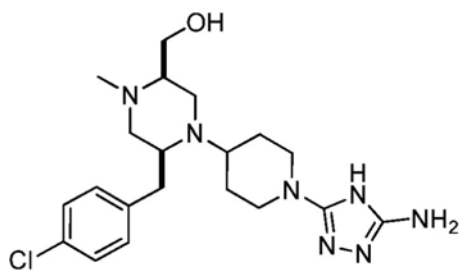
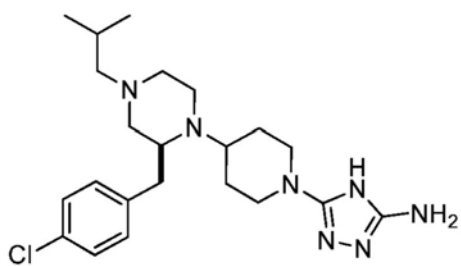
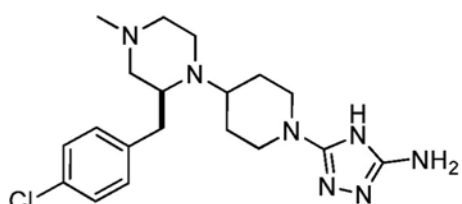
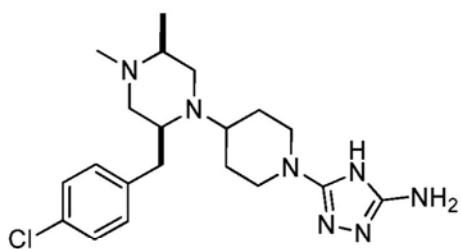
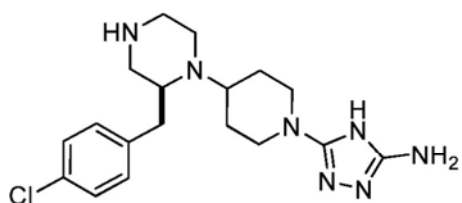
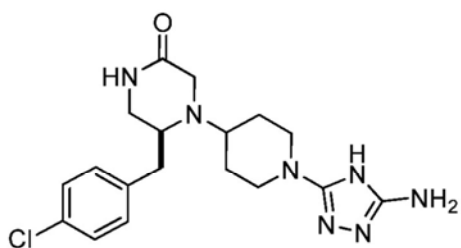
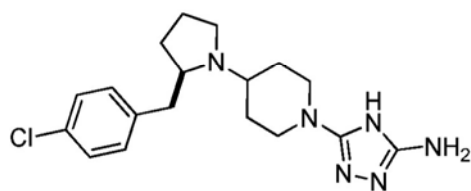
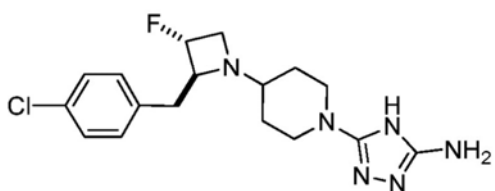
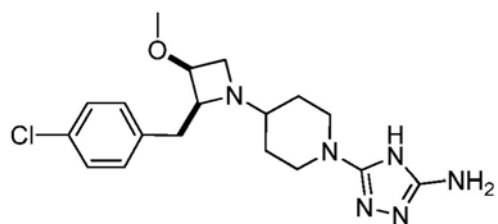
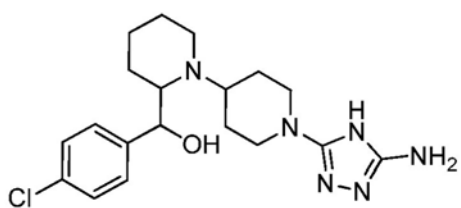
42. El compuesto de la reivindicación 41, donde W es cloro.

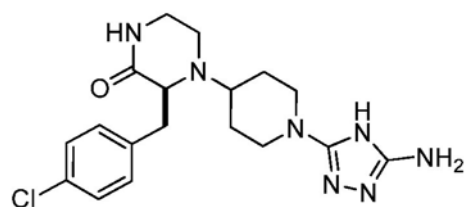
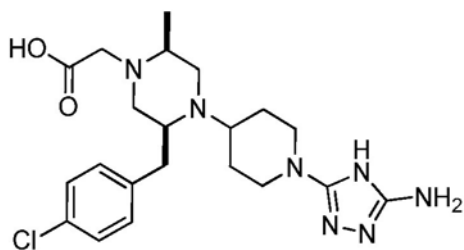
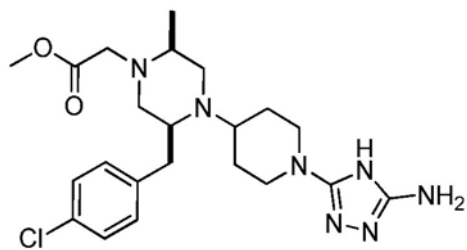
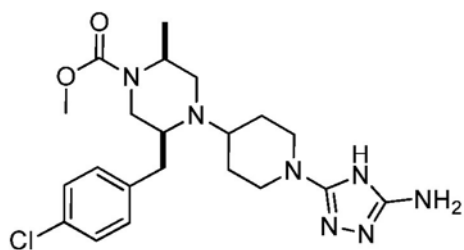
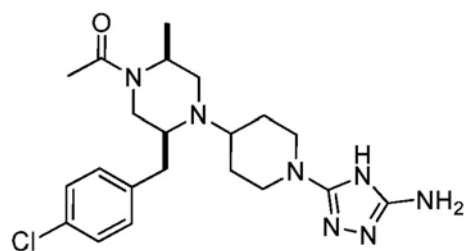
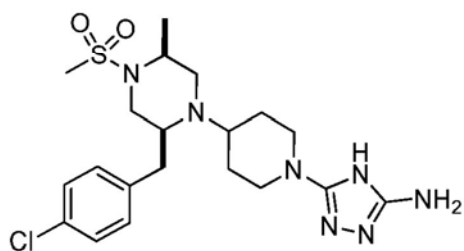
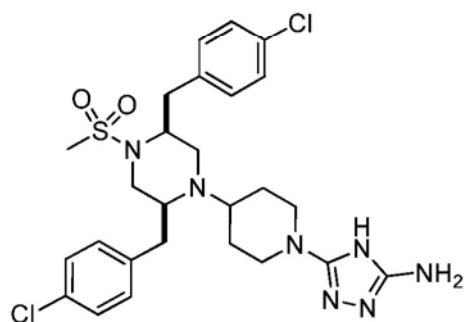
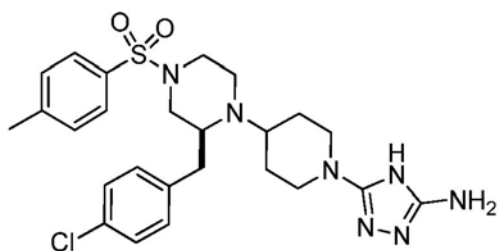
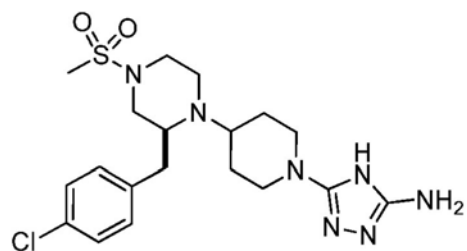
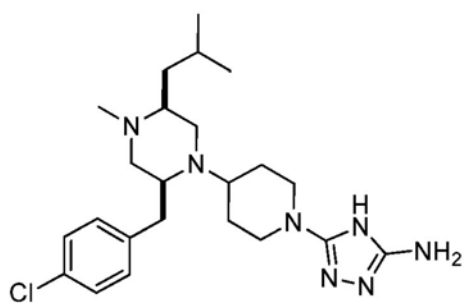
43. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40-42, donde R⁶ es H.

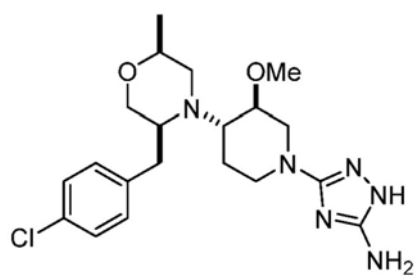
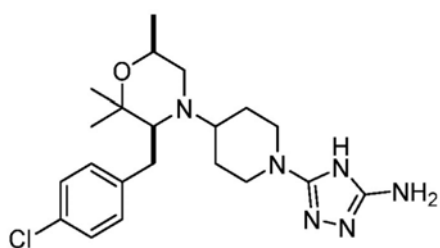
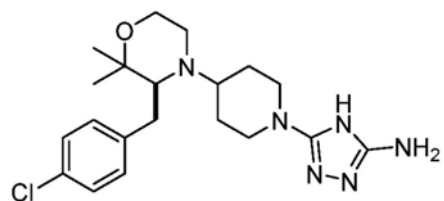
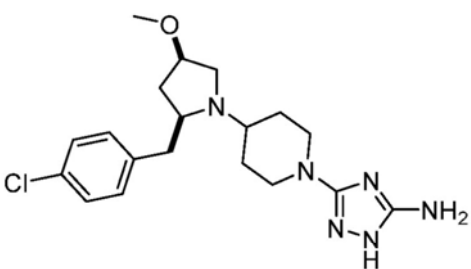
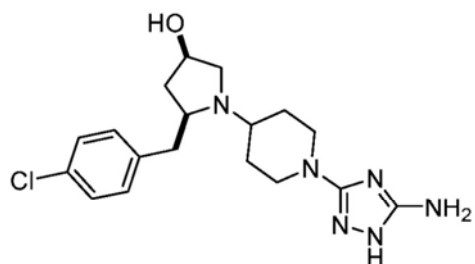
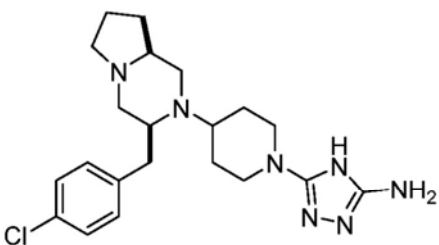
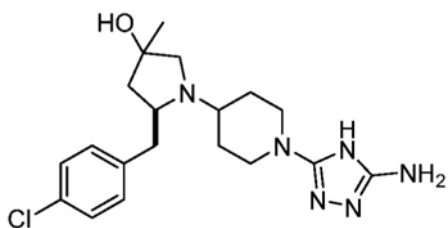
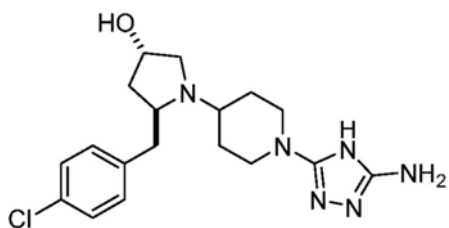
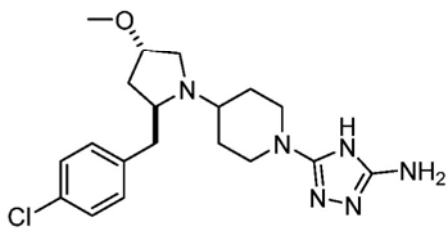
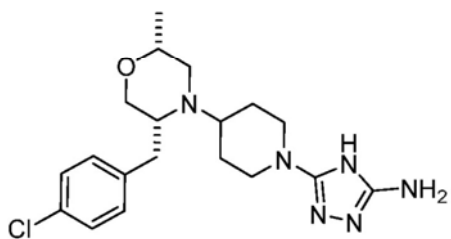
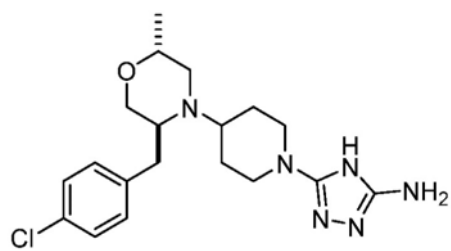
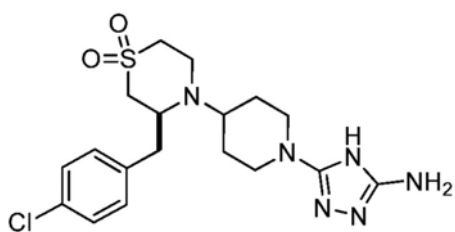
44. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40-43, donde X es $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3))-$.
- 5 45. El compuesto de la reivindicación 44, donde X es $-\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$.
46. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40-45, donde R^3 es H.
47. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40-46, donde R^4 es H.
- 10 48. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40-47, donde R^5 es H.
49. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40-48, donde el Anillo **A** representa un anillo heteroarilo.
50. El compuesto de la reivindicación 49, donde el Anillo **A** representa un anillo de piridilo.
- 15 51. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40-48, donde el Anillo **A** representa un anillo de fenilo opcionalmente sustituido.
52. El compuesto de la reivindicación 51, donde el Anillo **A** representa un anillo de fenilo sustituido con uno o más apariciones de halo.
- 20 53. El compuesto de la reivindicación 52, donde el Anillo **A** representa un anillo de fenilo sustituido con uno o más apariciones de cloro.
- 25 54. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 40 representado por cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

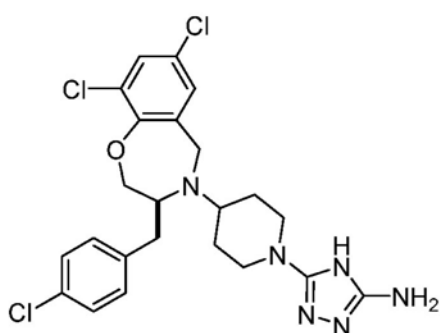
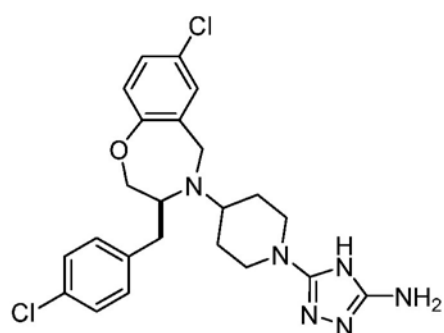
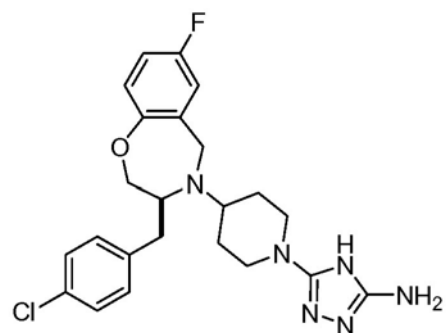
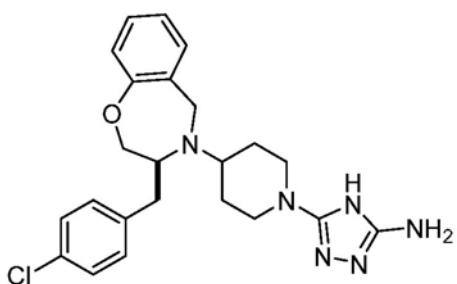
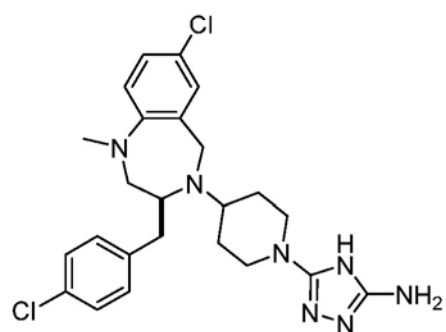
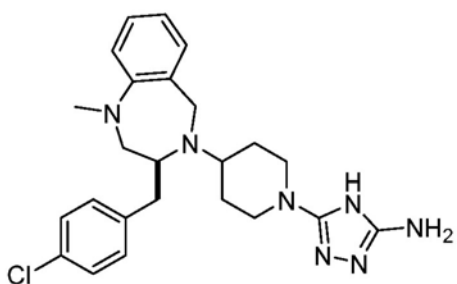
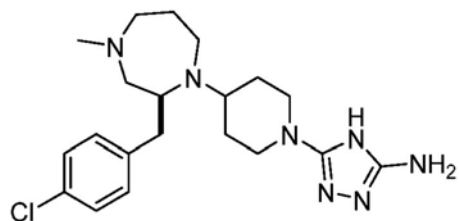
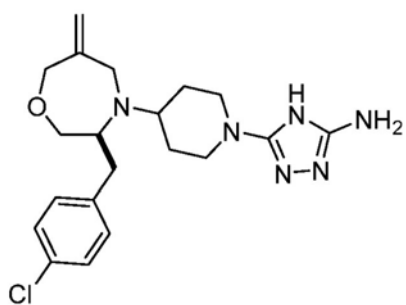




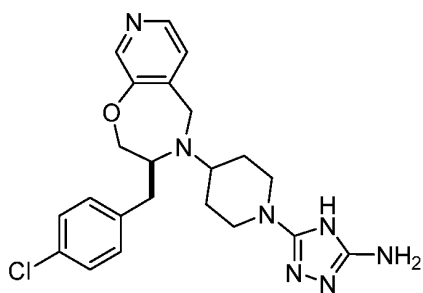








o



55. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54; y un portador farmacéuticamente aceptable.

56. La composición farmacéutica de la reivindicación 55, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico que se selecciona de un grupo que consiste en esteroides, estabilizadores de membrana, inhibidores de 5LO, inhibidores del receptor y la síntesis de leucotrieno, inhibidores de la conmutación del isotipo IgE o la síntesis de IgE, conmutación del isotipo IgG o síntesis de IgG, β -agonistas, inhibidores de triptasa, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, rituxina, y otros agentes dirigidos a las células B, agentes dirigidos a TNF, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4 y antihistaminas.

57. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-54 para su uso como un inhibidor de la quitinasa de mamífero ácida en una célula o un tejido.

58. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-54 para su uso como inhibidor de la quitotriosidasa en una célula o un tejido.

59. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 55 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad o expresión aberrante de la quitinasa de mamífero ácida.

60. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 55 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad o expresión aberrante de la quitotriosidasa.

61. Compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 59 o 60, donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades dentales, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, enfermedades cutáneas, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, trastornos fibróticos, enfermedades de almacenamiento y cáncer.

62. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad alérgica que se selecciona del grupo que consiste en asma, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales, conjuntivitis, keratoconjuntivitis, conjuntivitis alérgica estacional, síndrome del ojo seco, esofagitis eosinofílica, enfermedad celíaca, alergias a los alimentos, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable, eczema atópico, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, otitis eosinofílica media, neumonía eosinofílica y enfermedad mediada por IgG4.

63. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad aguda o crónica que se selecciona del grupo que consiste en enfermedades fúngicas, infecciones parasitarias, enfermedad celíaca, colitis microscópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, síndrome de Hermansky-Pudlak y enfermedad de Alzheimer.

64. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno autoinmune que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, escleroderma, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, aterosclerosis y sarcoidosis.

65. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad, trastorno o afección es periodontitis.

66. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad metabólica que se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes mellitus no insulino dependiente.

67. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad hepática que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis y fibrosis inducida por el virus de la hepatitis C y fibrosis alcohólica.

68. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad es un cáncer que se selecciona del grupo que consiste en glioblastoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer pulmonar primario y metastásico, mesotelioma, osteosarcoma, melanoma maligno, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer renal metastásico, leucemia y linfoma.

69. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad es una enfermedad renal que se selecciona del grupo que consiste en nefropatía (por ejemplo, nefropatía diabética), glomerulosclerosis segmentaria y focal, fibrosis tubulointersticial, fibrosis postrasplante y fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond).

70. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad es un trastorno fibrótico.

71. Compuestos para su uso de la reivindicación 70, donde el trastorno fibrótico es fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

5 72. Compuestos para su uso de la reivindicación 61, donde la enfermedad es una enfermedad de almacenamiento que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, trastornos de almacenamiento lisosomal, enfermedad de Niemann-Pick, cisteinosis nefropática y globotiaosilceramidosis ligada a X.

10 73. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-54 para su uso como un inhibidor de la quitotriosidasa y quitinasa de mamífero ácida en una célula o un tejido.