(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 773 439**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2015** **PCT/US2015/056960**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016** **WO16069376**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015** **E 15791432 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019** **EP 3230278**

(54) Título: **Novedosos compuestos de metil-piperidina útiles para inhibir la prostaglandina E_2 sintasa-1 microsomal**

(30) Prioridad:

29.10.2014 US 201462072196 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2020

(73) Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

(72) Inventor/es:

FISHER, MATTHEW JOSEPH;
KUKLISH, STEVEN LEE;
MANNINEN, PETER RUDOLPH;
PARTRIDGE, KATHERINE MARIE;
SCHIFFLER, MATTHEW ALLEN;
WARSHAWSKY, ALAN M. y
YORK, JEREMY SCHULENBURG

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 773 439 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

Novedosos compuestos de metil-piperidina útiles para inhibir la prostaglandina E_2 sintasa-1 microsomal

La presente invención se refiere a compuestos novedosos; a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos; a los compuestos para uso en el tratamiento de dolor y/o inflamación asociada con artritis; y a productos intermedios y procesos útiles en la síntesis de los compuestos.

La artritis implica inflamación de las articulaciones y es a menudo acompañada por dolor y rigidez. La osteoartritis, la forma más común de artritis, es una enfermedad degenerativa compleja de las articulaciones caracterizada por destrucción progresiva del cartílago articular; estructuras peri-articulares que incluyen huesos, sinovio y tejidos fibrosos de articulaciones asociados; y grados variables de inflamación. Las terapias de fármacos existentes que usan fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (inhibidores de COX-2) pueden reducir el dolor asociado con osteoartritis, pero pueden ser solamente moderadamente efectivos con el tiempo y cada uno tiene consideraciones de riesgo/beneficio variables.

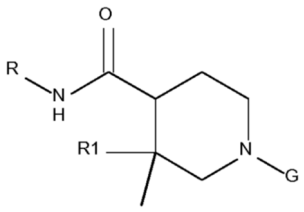
Los inhibidores de NSAID y COX-2 reducen la inflamación y dolor a través de la inhibición de las enzimas COX-2. En respuesta al estímulo pro-inflamatorio, las enzimas COX-2 metabolizan el ácido araquidónico a prostaglandina H_2 (PGH_2). La PGH_2 es además metabolizada por una variedad de enzimas a otros eicosanoides incluyendo prostaglandina E2 (PGE_2), prostaglandina I_2 (PGI_2), prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), prostaglandina D2 (PGD2) y tromboxano A_2 (TXA_2). Estos metabolitos se conocen por inducir los efectos fisiológicos y patofisiológícos. Se piensa que un desequilibrio mediado por el fármaco de PGI_2 y TXA_2 puede explicar porque los inhibidores de NSAID y COX-2 producen efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares perjudiciales. Consecuentemente, estas clases de fármacos pueden ser contraindicadas para muchos pacientes debido a las condiciones cardiovasculares y/o gastrointestinales pre-existentes o emergentes. Adicionalmente, los pacientes pueden llegar a hacerse resistentes con el tiempo a tratamientos de fármacos específicos.

De los metabolitos de ácido araquidónico, la PGE_2 ha sido identificada como un mediador importante de condiciones asociadas con la osteoartritis; por ejemplo, fiebre, dolor e inflamación. La prostaglandina E_2 es específicamente producida a través del metabolismo de PGH_2 por la prostaglandina E_2 sintasa-1 microsomal (mPGES-1). Se piensa que inhibiendo selectivamente la mPGES-1 puede proporcionar una nueva opción de tratamiento para pacientes que sufren de artritis.

La publicación WO 2013/146970 divulga compuestos de quinolina tri-sustituidos y sugiere que los compuestos descritos pueden ser útiles para tratar enfermedades inflamatorias, entre otras. Sin embargo, esta publicación no describe compuestos como se reivindica en esta solicitud.

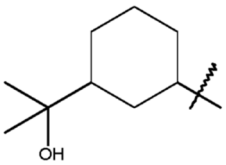
Permanece una necesidad de opciones adicionales para tratar la inflamación y aliviar el dolor asociado con la artritis. La presente invención proporciona compuestos novedosos que inhiben a mPGES-1 y que puedan ser benéficos para tratar pacientes que sufren de artritis y osteoartritis.

La presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

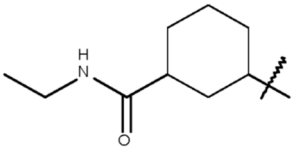


1,

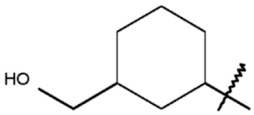
en la que R1 es H o $-CH_3$; R se selecciona a partir de:



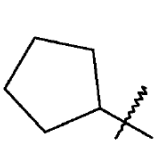
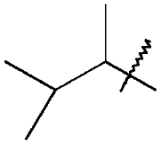
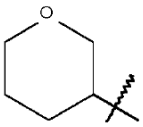
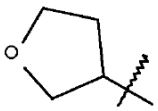
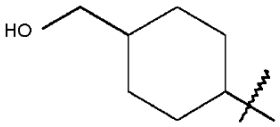
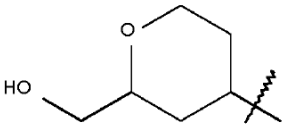
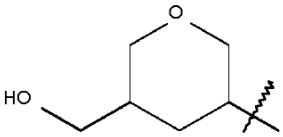
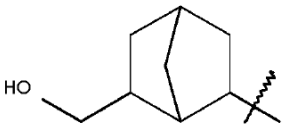
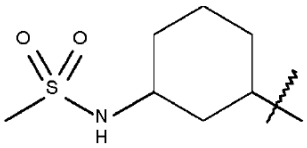
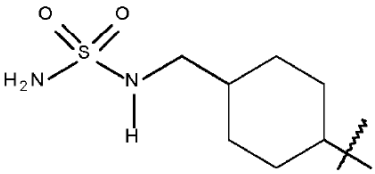
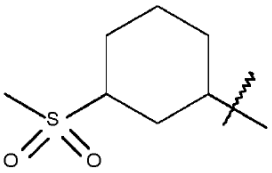
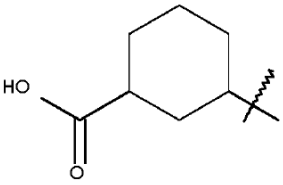
,



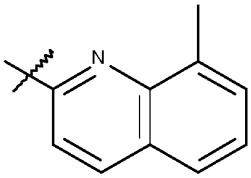
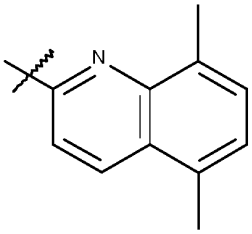
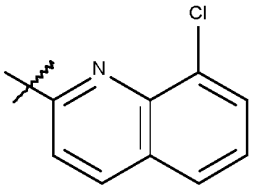
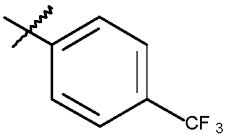
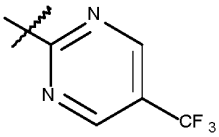
,



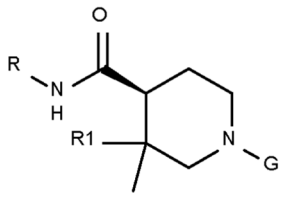
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

y
G se selecciona a partir de:

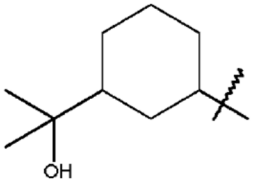
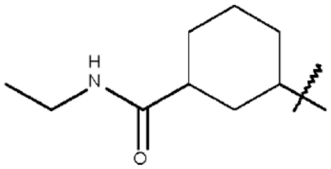
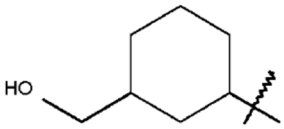
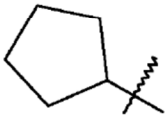
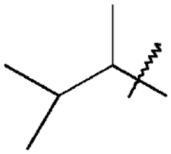
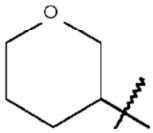
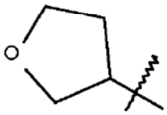
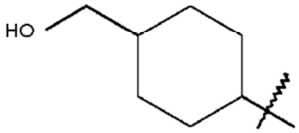
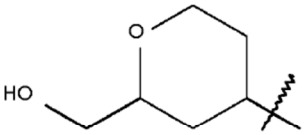
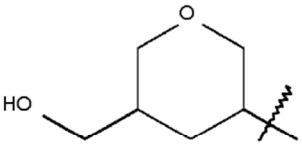
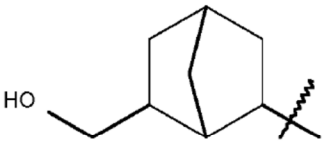
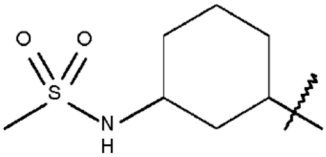
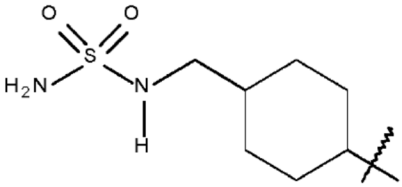
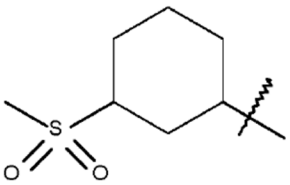

,

,

,

, y

.

La presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

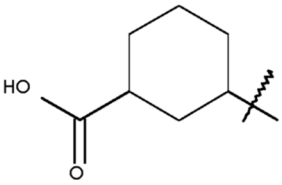


2,

en la que R1 es H o $-CH_3$; R se selecciona a partir de:

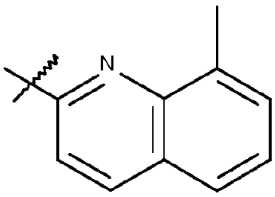
y

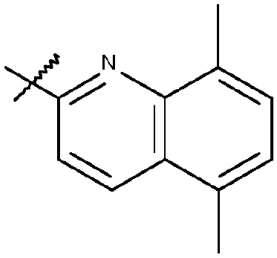


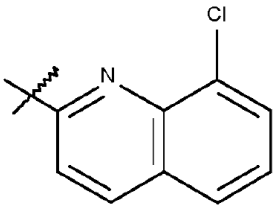
;

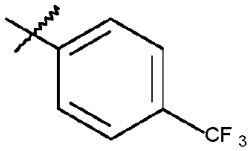
y

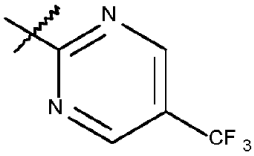
G se selecciona a partir de:



,


,


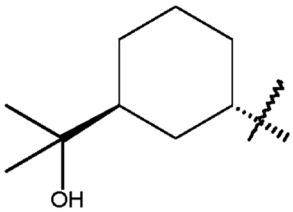
,


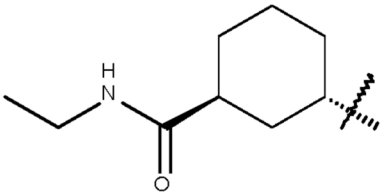
, y


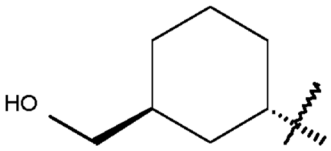
.

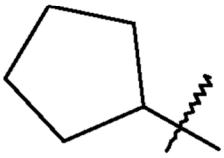
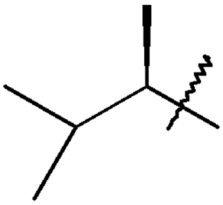
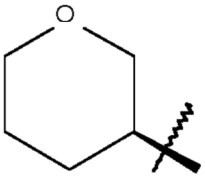
La presente invención también proporciona compuestos de acuerdo con las Fórmulas 1 o 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R1 es $-CH_3$.

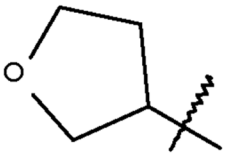
En la presente memoria se divulgan compuestos de las Fórmulas 1 o 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R se selecciona a partir de:

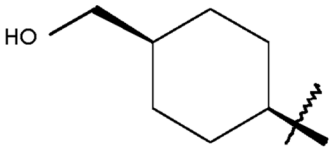


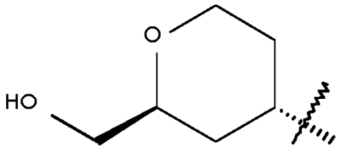
,


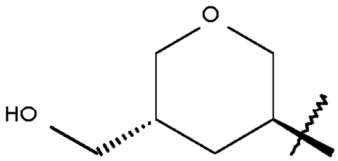
,


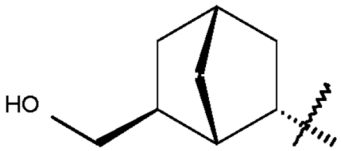
,

,

,


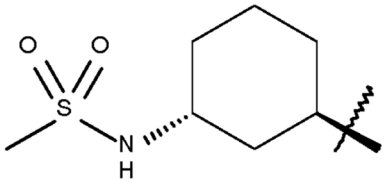
,


,


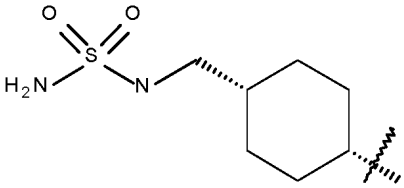
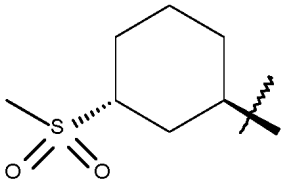
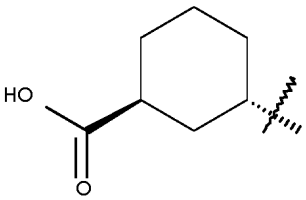
,


,


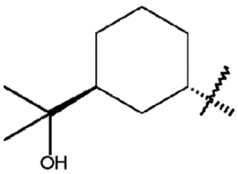
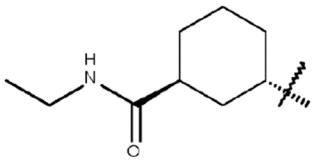
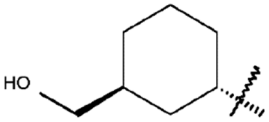
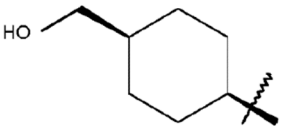
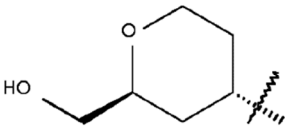
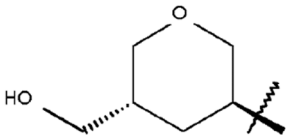
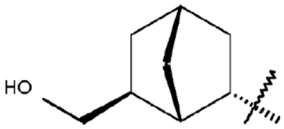
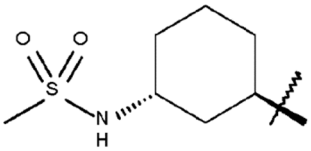
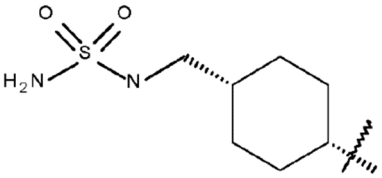
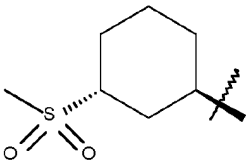
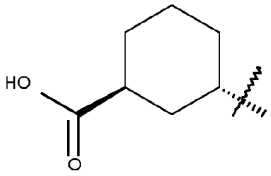
,


,


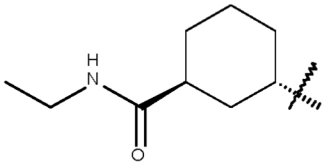
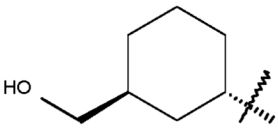
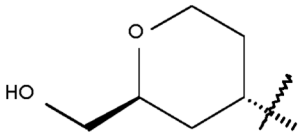
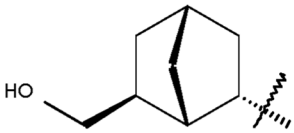
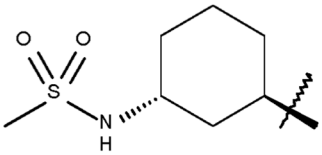
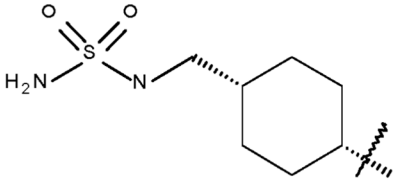
,


,

, y

.

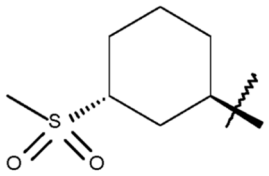
En la presente memoria también se divulgan compuestos de las Fórmulas 1 o 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R se selecciona a partir de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,


, y

Para compuestos preferidos de las Fórmulas 1 o 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, R se selecciona a partir de:

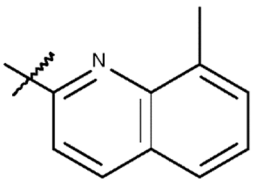

,

,

,

,

,

,

y

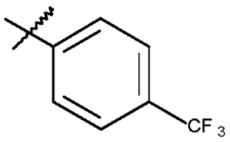


.

Para compuestos preferidos de las Fórmulas 1 o 2, o sales farmacéuticas de los mismos, G es:

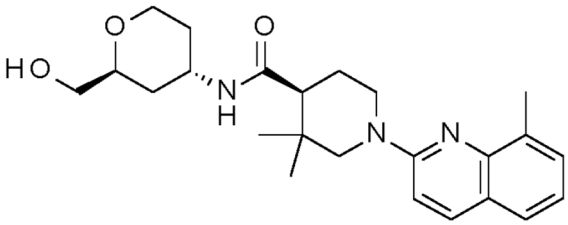


o



.

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



3

En una realización, los compuestos de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3 son proporcionados como especies neutrales. En otra realización, los compuestos son proporcionados como sales farmacéuticamente aceptables. En una forma de sal preferida, el compuesto de acuerdo con la Fórmula 3 es proporcionado como sal de clorhidrato.

La presente invención también proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que incluye un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos uno de un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención divulga un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3 para su uso en el tratamiento de dolor asociado con artritis u osteoartritis. El tratamiento comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable que incluye un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos uno de un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención divulga un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3 para su uso en el tratamiento de artritis u osteoartritis. En una forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3 para su uso en el tratamiento de los signos y/o síntomas de la osteoartritis. El tratamiento comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención divulga un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3 para su uso en el tratamiento de inflamación asociada con artritis u osteoartritis. El tratamiento comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable que incluye un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos uno de un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención divulga un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3 para su uso en el tratamiento de dolor asociado con artritis. El tratamiento comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además proporciona un compuesto de Fórmulas 1, 2, o 3 para su uso en el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis. El tratamiento comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de

acuerdo con un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención divulga un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2, o 3 para uso como un medicamento. El medicamento o compuesto pueden ser usados para terapia. La terapia puede incluir el tratamiento de un paciente para artritis u osteoartritis. En una realización la terapia puede ser el tratamiento de dolor o inflamación asociada con artritis u osteoartritis.

La presente invención también divulga el uso de un compuesto para la manufactura de un medicamento para tratar artritis u osteoartritis. En una forma, el medicamento es usado para tratar dolor o inflamación asociada con artritis u osteoartritis.

Como se usa en la presente, los términos “tratar” o “para tratar” incluyen detener o reducir la severidad de un síntoma o trastorno existente, en particular el dolor y/o inflamación, asociado con artritis u osteoartritis.

Como se usa en la presente, el término "paciente” se refiere a mamíferos, tales como cobayos, ratas, perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, cabras o humanos; o aves de corral tales como pollos o patos. El paciente preferido es un mamífero, más preferiblemente un humano.

Los compuestos ejemplificados de la presente invención pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas de acuerdo con prácticas aceptadas, ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en Remington’s Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pa. 1990. Los ejemplos no limitantes incluyen los siguientes: almidón, azúcares, manitol y derivados de sílice; agentes de unión tales como carboximetil celulosa y otros derivados de celulosa, monoestearato de glicerol; portadores adsortivos tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, calcio y estearato de magnesio y polietil glicoles sólidos. En una forma, la formulación farmacéutica incluye 20% de Captisol en 25 mM de tampón de fosfato a pH 2.

Las composiciones farmacéuticas preferidas pueden ser formuladas como una tableta o cápsula para administración oral o como una solución inyectable. La tableta, cápsula, o solución incluirá un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para tratar un paciente en necesidad de tratamiento.

Como se usa en la presente, el término “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad o dosis de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual, después de una administración de dosis única o múltiple al paciente, proporciona el efecto deseado, tal como, la reducción o eliminación del dolor y/o inflamación del paciente bajo diagnóstico o tratamiento.

Una cantidad eficaz puede ser fácilmente determinada por el diagnosticador asistente usando técnicas conocidas y observando resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Determinando la cantidad eficaz para un paciente, un número de factores pueden ser considerados por el especialista que atiende, incluyendo, pero no limitado a: las especies de mamíferos, su tamaño, edad y salud general; la severidad de los síntomas; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad del compuesto de Fórmula 1, 2, o 3 o su forma de sal farmacéuticamente aceptable, como un producto de fármaco formulado en el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevante.

En una realización, la cantidad eficaz puede ser desde aproximadamente 0,0005 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100 mg/kg. Más preferiblemente, la cantidad eficaz puede ser desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg. Todavía más preferiblemente, la cantidad eficaz puede ser desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg.

Un compuesto de la presente invención puede ser combinado con otros procedimientos de tratamiento y/o agentes terapéuticos adicionales. Preferiblemente un compuesto de la presente invención puede ser combinado con otros agentes que también son efectivos para el tratamiento de artritis u osteoartritis. ejemplos de estos agentes terapéuticos adicionales incluyen: inhibidores de NSAID o COX-2 tales como ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno, celecoxib, naproxeno y cetoprofeno; opioides tales como oxicodona y fentanil; y corticosteroides tales como hidrocortisona, prednisolona y prednisona.

El compuesto de la invención y el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) pueden ser administrados ya sea en conjunto a través de la misma ruta y dispositivo de suministro tal como una píldora única, cápsula de tableta, o solución; o administrados separadamente ya sea al mismo tiempo en dispositivos de suministro separados o administrados secuencialmente.
El compuesto de la presente invención puede ser proporcionado como una sal farmacéuticamente aceptable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales del compuesto de la invención consideradas por ser aceptables para uso clínico y/o veterinario. Las sales farmacéuticamente aceptables y metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical

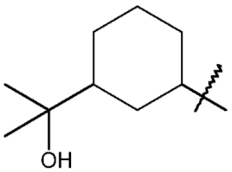
Salts: Properties, Selection and Use (El manual de las sales farmacéuticas: propiedades, selección y uso), (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts (Sales farmacéuticas)" Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, enero 1977.

El compuesto de la presente invención, o una sal del mismo, pueden ser preparados por una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales son ilustrados en los esquemas de reacción, preparaciones y ejemplos siguientes. Alguien de habilidad ordinaria en la técnica reconoce que las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas descritas pueden ser combinadas en diferentes formas, o en conjunto con las etapas a partir de diferentes esquemas de reacción, para preparar los compuestos de la invención, o sales de los mismos. Los productos de cada etapa en los esquemas de reacción abajo pueden ser recuperados o purificados por procedimientos convencionales, que incluyen extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, cromatografía de fluido supercrítico, filtración, trituración y cristalización.

Los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales pueden ser separados o resueltos por uno de habilidad ordinaria en la técnica en cualquier punto conveniente en la síntesis de compuestos de Fórmula 1 por procedimientos tales como técnicas de cristalización selectiva o cromatografía quiral (Véase por ejemplo, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions (Enantiómeros, racematos y resoluciones)", John Wiley and Sons, Inc., 1981 y E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds (La estereoquímica de los compuestos orgánicos)", Wiley-Interscience, 1994). Adicionalmente, los productos intermedios descritos en las siguientes preparaciones contienen grupos protectores de nitrógeno y oxígeno. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica y se describen en la literatura (Véase por ejemplo "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (Los grupos protectores de Greene en la síntesis orgánica)", cuarta edición, por Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

Los reactivos y materiales de partida son en general fácilmente disponibles para uno de habilidad ordinaria en la técnica. Otros pueden ser elaborados por técnicas estándares de química orgánica y heterocíclica y los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos siguientes.

La representación de un enlace con una línea a través de ésta como se ilustra abajo indica el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula.



Las abreviaturas usadas en la presente se definen de acuerdo con Aldríchimica Acta, Vol. 17, No. 1, 1984. Otras abreviaturas son definidas como sigue: "δ" se refiere a campo bajo de partes por millón de tetrametilsilano; "ATCC" se refiere a colección de cultivo de tipo americano; "BOP" se refiere a hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio; "BSA" se refiere a Albúmina de Suero Bovino; "CDI" refiere a 1,1'-carbonildiimidazol; "DCC" se refiere a 1,3-diciclohexilcarbodiimida; "DCM" se refiere a diclorometano; "DIC" se refiere a 1,3-diisopropilcarbodiimida; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "EDCI" se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; "EDTA" se refiere a ácido etilendiaminatetraacético; "ee" se refiere a exceso enantiomérico; "EIA" se refiere a inmunoensayo enzimático; "EIMS" se refiere a espectrometría de masa ionizada de electrón; "ESMS" se refiere a espectrometría de masas por electrorrocío; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "EtOH" se refiere a etanol o alcohol etílico; "Núm. de ej." se refiere a número de ejemplo; "HATU" se refiere a (hexafluorofosfato 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio); "HBTU" se refiere a (hexafluorofosfato de 1 H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)-N,N-dimetilmetaniminio; "HOAT" se refiere a 1-hidroxi-7-azobenzotriazol; "HOBT" se refiere a hidrato de 1-hidroxilbenzotriazol; "IC_{50}" se refiere a la concentración de un agente que produce 50% de la respuesta inhibidora máxima posible para tal agente; "i-PrOH" se refiere a isopropanol o alcohol isopropílico; "LPS" se refiere a lipopolisacárido; "MeOH" se refiere a metanol; "min" se refiere a minutos; NSAID" se refiere a fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; "PBS" se refiere a solución salina amortiguada de fosfato; "PGE_2" se refiere a prostaglandina E_2; "PGH_2" se refiere a prostaglandina H_2; "PGI_2" se refiere a prostaglandina I_2; "PyBOP" se refiere a (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio); "PyBrOP" se refiere a bromo(tri-pirrolidinil)fosfoniohexafluorofosfato; "rhIL-1β" se refiere a interleucina humana recombinante 1β; "SCF" se refiere a fluido supercrítico; "SFC" se refiere a cromatografía de fluido supercrítico; "TBME" se refiere a éter metílico de *t*-butil éter; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; y "t_R" se refiere a tiempo de retención.

Procedimientos generales de LCMS. Todos los análisis se realizaron usando un sistema de cromatografía líquida series Agilent 1200 Infinity (LC), que consiste de un desgasificador 1260 HiP (G4225A), Bomba Binaria 1260 (G1312B), auto-muestreador 1290 (G4226A), compartimiento de columna termo-declarada 1290 (G1316C) y un detector de arreglo de diodo 1260 (G4212B) acoplado a un detector de espectrometría de masas cuadrúpolo único

Agilent 6150 (MS). La MS es operada con una fuente de ionización de electro-rocío (ESI), en tanto modo de ion positivo como negativo. La presión del nebulizador se ajusta a 50 psi (344738 kPa), la temperatura de gas del secado y flujo a 350 °C y 12,0 l/min respectivamente. Los voltajes capilares usados son de 4000 V en modo positivo y 3500 V en modo negativo. La adquisición de datos se realiza con software Agilent Chemstation.

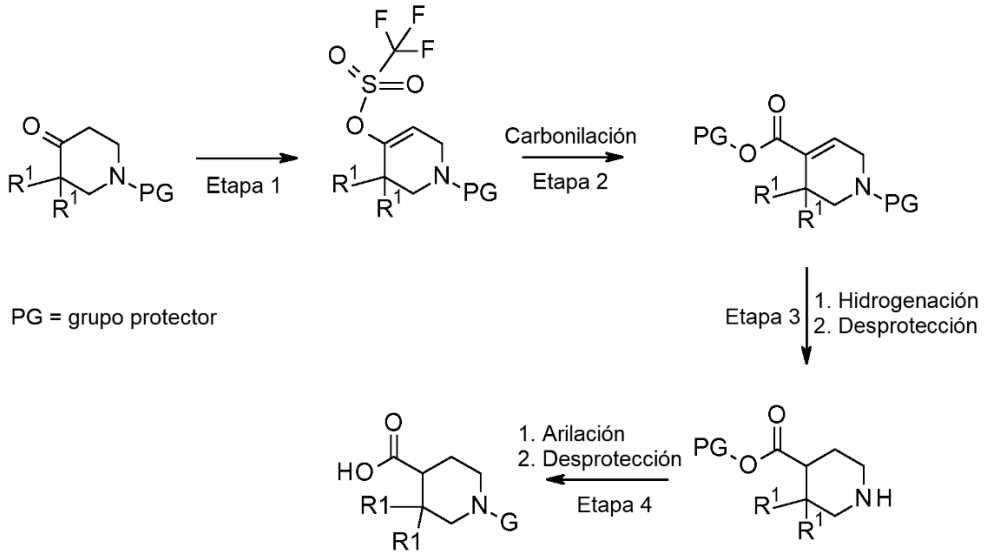
Procedimiento 1 de HPLC. Los análisis se llevaron a cabo en una columna Daicel ChiralPak AD-3R (100 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, tamaño de partícula 3 µm). La fase móvil usada es: A2=Agua con 10 mM de bicarbonato de amonio, ajustada a pH 9 con hidróxido de amonio; y B2 = acetonitrilo. La corrida se realizó a una temperatura de 25 °C y un caudal de 1,5 ml/min con un gradiente de elución desde 50% hasta 95% (B2) durante 3,0 min seguido por una retención de 3,0 min a 95% (B2). La adquisición UV (DAD) se realizó a 40 Hz, con un intervalo de barrido de 190-400 nm (por etapa de 5 nm). Se usó una división de flujo 1:1 antes del detector de MS. El intervalo de adquisición de MS se ajustó a 100-800 *m/z* con un tamaño de etapa de 0,2 *m/z* en ambos modos de polaridad. La tensión del fragmentador se ajustó a 70 (ESI^+) o 120 (ESI^-), Ganancia a 0,40 (ESI^+) o 1,00 (ESI^-) y el umbral de conteo iónico a 4000 (ESI^+) o 1000 (ESI^-). El tiempo del ciclo de barrido MS total es 0,15 s/ciclo.

Procedimiento 1 de MSFC. Los análisis se llevaron a cabo en una columna Daicel ChiralPak OJ-H (100 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 5 µm de tamaño de partícula). La fase móvil es: 8% (20 mM de NH_3 en i-PrOH) y 92% de $CO_{2(Scf)}$ a una presión de 10000 kPa. La corrida se realizó a una temperatura de 35 °C y un caudal de 3 ml/minuto. La adquisición UV (DAD) se realizó a una longitud de onda de 220 nm.

Procedimiento 2 de SFC 2. Los análisis se llevaron a cabo en una columna Daicel ChiralPak AS-H (100 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 5 µm de tamaño de partícula). La fase móvil es: 20% (20 mM de NH_3 en i-PrOH) y 80% de $CO_{2(Scf)}$ a una presión de 10000 kPa (10000 kPa). La corrida se realizó a una temperatura de 35 °C y un caudal de 5 ml/minuto. La adquisición UV (DAD) se realizó a una longitud de onda de 220 nm.

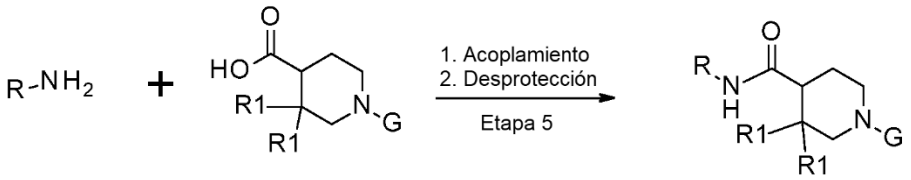
Los siguientes esquemas de reacción ilustran adicionalmente la invención.

Esquema 1



En el Esquema 1, Etapa 1, se instala un grupo trifluorometil sulfonilo en la piperidina para actuar como un grupo saliente en la reacción posterior de la Etapa 2. "PG" es un grupo protector desarrollado para el grupo amino, como los carbamatos y las amidas. El producto del Paso 1 se somete luego a carbonilación usando un catalizador de paladio para dar el producto éster del de la Etapa 2. El doble enlace en la tetrahidropiridina puede ser reducido bajo condiciones de hidrogenación. En la Etapa 3, subetapa 2, la piperidinamina puede ser desprotegida bajo condiciones ácidas. El producto de piperidina de la Etapa 3 puede entonces hacerse reaccionar con un grupo G halógeno sustituido bajo condiciones adecuadas para la sustitución aromática nucleofílica proporcionando el producto de la Etapa 4. Por ejemplo, una base inorgánica tal como K_2CO_3 o una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina, piridina, o trietilamina, pueden ser usadas para proporcionar el producto de la etapa 4, subetapa 1. Alternativamente, el producto de piperidina de la etapa 3 puede hacerse reaccionar con un N-óxido de quinolona usando un agente de activación, tal como PyProp, para dar el producto de la etapa 4. La desprotección del grupo carboxi piperidina puede ser realizada bajo condiciones estándares con una base inorgánica tal como hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de litio para dar el producto de la etapa 4, subetapa 2 o bajo condiciones ácidas usando HCl 4M o ácido sulfúrico acuoso.

Esquema 2



1

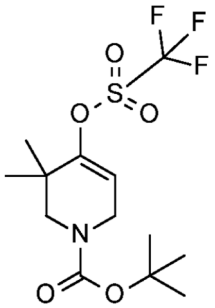
En el esquema de reacción 2, el producto de ácido piperidin carboxílico de la etapa 4 puede ser acoplado con una amina apropiada, R-NH_2, bajo condiciones de amidación usando una base orgánica tal como trietilamina o diisopropilamina, un reactivo de acoplamiento tal como EDCI y un aditivo de acoplamiento tal como HOBT para proporcionar los compuestos de la etapa 5, subetapa 1. Un experto en la técnica reconocerá que existe un número de procedimientos y reactivos para la formación de amida que resulta de la reacción ácidos carboxílicos y aminas. Por ejemplo, la reacción del compuesto amina con un ácido carboxílico apropiado en la presencia de un reactivo de acoplamiento con o sin una base orgánica puede proporcionar un compuesto de Fórmula 1. Los reactivos de acoplamiento incluyen carbodiimidas, tales como DCC, DIC, EDCI o un carbonildiimidazol tal como CDI. Los aditivos de acoplamiento de amida, tales como HOBT y HOAt también pueden ser usados para mejorar la reacción. Adicionalmente, las sales de uronio o fosfonio de aniones no nucleofílicos, tales como HBTU, HATU, BOP, PyBOP y PyBrOP podrían ser usadas en lugar de los reactivos de acoplamiento más tradicionales. Un aditivo tal como DMAP puede ser usado para mejorar la reacción. El producto de la etapa 5, subserie 1 puede entonces ser desprotegido, si es necesario, bajo condiciones estándares con una base inorgánica tal como hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de litio en un solvente tal como MeOH y THF para proporcionar los compuestos de Fórmula 1.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención, tal como una sal de clorhidrato, puede ser formada, por ejemplo, por reacción de una base libre apropiada de Fórmula 1 y un ácido farmacéuticamente aceptable apropiado, tal como ácido clorhídrico, en un solvente adecuado tal como éter dietílico bajo condiciones estándares. Adicionalmente, la formación de tales sales puede ocurrir simultáneamente después de la desprotección de un grupo protector de nitrógeno. La formación de tales sales es bien conocida y apreciada en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P.L., “Salt selection for basic drugs (Selección de sales para fármacos básicos)”, International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. “Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities (Procedimientos de selección y optimización de sales para nuevas entidades químicas farmacéuticas)”, Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000); y Berge, S.M., et al., “Pharmaceutical Salts (Sales farmacéuticas)”, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977).

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos Ilustran adicionalmente la invención.

Preparación 1

3,3-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

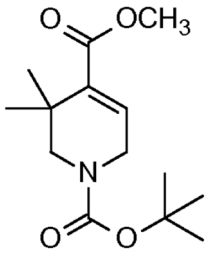


Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de diisopropilamina (260 ml, 1,85 mol) en THF (1,0 l) a -20 °C después se agregó una solución de n-butil litio (2,50 M en hexanos, 650 ml, 1,60 mol) por goteo durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a -10 °C y se agitó por 1 hora. La mezcla se enfrió a -74 °C y se agregó una solución de 3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260 g, 1,14 mol) en THF (1,0 l ml) por goteo durante 60 minutos. La mezcla se agitó a -74 °C por 2 horas y después se agregó una solución de *N*-fenilbis(trifluorometansulfonimida) (430 g, 1,20 mol) en THF (1,0 l). La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó por 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1,0 l); se diluyó con agua (2,0 l); las capas se separaron; y la capa acuosa se extrajo con

EtOAc (2×2 l). Los extractos orgánicos se combinaron; se secaron sobre Na_2SO_4; se filtraron; el filtrado se recolectó; y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 15% de TBME en hexanos, para proporcionar el compuesto del título como un aceite anaranjado en aproximadamente 75% de pureza por masa como se estima por ^{1}H RMN (430 g, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 3,36 (s, 2H), 4,02 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 5,82 (br s, 1H).

Preparación 2

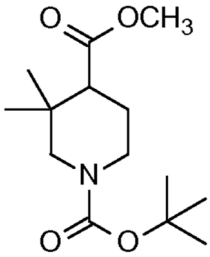
3,3-dimetil-2,6-dihidropiridin-1,4-dicarboxilato de *O1-terc*-butil-*O4*-metilo



Se combinó acetato de paladio(II) (4,40 g, 20,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (13,3 g, 22,8 mmol), 3,3-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (72,0 g, 150 mmol), acetonitrilo anhidro (850 ml), MeOH anhidro (570 ml) y trietilamina (36,0 ml, 245 mmol) en un autoclave de 2-L PARR™ equipado con un agitador mecánico. Se selló la autoclave. Se purgó y después se presurizó la autoclave con monóxido de carbono a 689 kPa. Se calentó la mezcla a 65 °C por 2,25 horas; la mezcla se enfrió a temperatura ambiente; y cuidadosamente se ventiló el autoclave. (¡Precaución! ¡Gas tóxico!). Se concentró bajo presión reducida para dar material crudo. Se combinó este material con cinco diferentes lotes del material preparado por un procedimiento análogo a escalas similares. Se sometió el material combinado a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 20% de TBME en hexanos, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo en aproximadamente 83% de pureza por masa (260 g, 88%). MS (*m/z*): 214 $(M - t\text{-}Bu + 2H)^+$.

Preparación 3

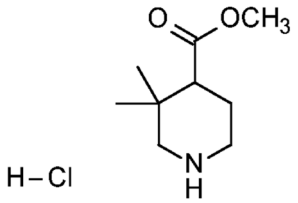
3,3-dimetilpiperidin-1,4-dicarboxílato de (±)-*O1-terc* -butil-*O4*-metilo



Se suspendió paladio (10% de peso en carbono, 5,4 g, 5,1 mmol) en MeOH (700 ml) después se agregó una solución de 3,3- dimetil-2,6-dihidropiridin-1,4-dicarboxilato de O1-*terc*-butil-CM-metilo (130 g, 396 mmol) se disolvió en MeOH (700 ml) en un reactor 2,25 L PARR™. Se selló el reactor y se purgó primero con gas nitrógeno después con gas hidrógeno. Se presurizó el reactor a 414 kPa con hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1,5 horas. Se liberó la presión y se filtró la mezcla para remover el catalizador. Se combinó el filtrado con lo obtenido de otra reacción esencialmente idéntica y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo en aproximadamente 85% de pureza por masa (240 g, 95%). MS (*m/z*): 216 $(M - t\text{-}Bu + 2H)^+$.

Preparación 4

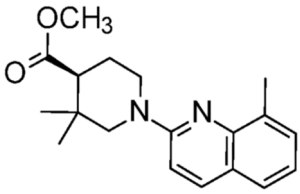
Clorhidrato de 3,3-dimetilpiperidin-4-carboxilato de (±)-metilo



Se agregó HCl (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 2,0 L, 8,0 mol) a una solución de 3,3-dimetilpiperidin-1,4-dicarboxilato de *O1-terc*-butil-*O4*-metilo (240 g, 752 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con TBME (500 ml) y se recolectaron los sólidos resultantes por filtración. Se enjuagó la torta filtrada con TBME (2 × 400 ml) y se secó el sólido en un horno al vacío a 35 °C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco (144 g, 92%). MS (*m/z*): 172 $(M + H)^+$.

Preparación 5

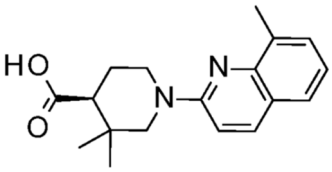
(4*S*)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxilato de (-)-metilo



Se agregó K_2CO_3 (210 g, 1,52 mol) a una mezcla de clorhidrato 3,3-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo (144 g, 693 mmol) y 2-cloro-8-metilquinolina (125 g, 704 mmol) en DMSO (1,4 l). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 131 ± 1 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente; se filtró para remover los sólidos; el filtrado se recolectó; se diluyó el filtrado con agua (2 l); después se extrajo con EtOAc (2*3 l). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 × 1,5 l); se secaron sobre Na_2SO_4; se filtraron; se recolectaron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 25% hasta 30% (10% de TBME en DCM) en hexanos, para proporcionar el racemato del compuesto del título. Se disolvió este material en MeOH (7,5 l) y se filtró. Se sometió el material a SFC quiral (Chiralpak OJ-H, 50 mm × 250 mm × 5 µm) usando 15% (0,2% de dimetiletilamina en i-PrOH) en $CO_{2(scf)}$ como la fase móvil a un caudal de 400 g/min, inyectando 5 ml de solución cada 95 segundos hasta que todo el material ha sido sometido. Para cada inyección, se recolectó la primera fracción para ser eluida (t_R = 2,57 min por el procedimiento 1 de SFC). Se combinaron las fracciones recolectadas con aquellas preparadas similarmente de la reacción previa para proporcionar 98 g de crudo clorhidrato 3,3-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo. Se concentró mezcla bajo presión reducida y se recristalizó el material de EtOH caliente (1,38 l). Se recolectaron los cristales y se secó el material cristalino en un horno al vacío a 40 °C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (156 g, 43% de rendimiento en bases de lote proporcional). MS (*m/z*): 313 $(M + H)^+$, $[\alpha]^{20}_D$ -45° (c 0,21, DCM). ee = >99% como se determinó por el Procedimiento 1 de SFC.

Preparación 6

Ácido (-)-(4S)-3,3-Dimetil-1 -(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxílico

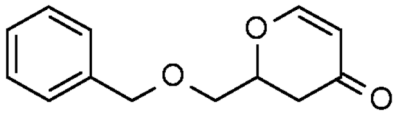


Se trató (4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxilato de metilo (154 g, 493 mmol) con ácido sulfúrico (10% v/v en agua, 2,31 l, 2,75 mol) y se sometió a reflujo la mezcla durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NaOH (50% de peso en agua) hasta que el pH alcanzó 13. Se agregó TBME (500 ml) para proporcionar una mezcla trifásica. Se etiquetaron las capas de la parte superior y de la parte inferior como: “Capa A,” “Capa B,” y “Capa C.” Se removió la Capa C (la capa de la parte inferior). Se agregó agua (600

ml) a las Capas A y B y se separó la capa acuosa de las capas orgánicas. Se separaron las capas orgánicas (A y B). Se combinó la capa acuosa con la Capa C. Se extrajeron las capas acuosas combinadas con TBME (500 ml); las capas se separaron; y se separaron los extractos orgánicos. Se agregó HCl (5,0 M) a la capa acuosa hasta que el pH es 6,5. Se extrajo la mezcla acuosa resultante con TBME (2 × 400 ml). Se combinaron todos los extractos orgánicos (incluyendo Capas A y B); se secaron sobre $MgSO_4$; se filtraron; se recolectaron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco en 96% de pureza (145 g, 95%). MS (*m/z*): 299 $(M + H)^+$. $[\alpha]^{20}_D$ -59,6° (c 3,12, CH_3OH).

Preparación 7

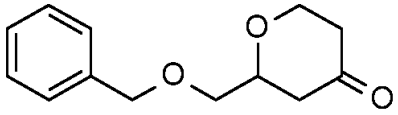
(±)-2-((Benciloxi)metil)-2,3-dihidro-4H-piran-4-ona



Se agregó una solución de ZnCl2 en THF (0,5 M, 1,21 L, 607 mmol) a una solución fría (0 °C) de (E)-1-metoxi-3-(trimetilsilil)oxi-1,3-butadieno (95% puro, 100 g, 551 mmol) y (benciloxi)acetaldehído (97% puro, 80 ml, 551,370 mmol) en tolueno (551 ml) durante 90 minutos mientras se mantiene la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo 10 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se dividió la mezcla de reacción en dos porciones iguales; se realizaron los siguientes procedimientos en cada porción. Se agregó ácido trifluoroacético (35 ml, 457 mmol) en cuatro porciones. Después de 20 minutos, se concentró la mezcla resultante bajo presión reducida; se diluyó con EtOAc; se agregó exceso de $NaHCO_3$ saturado; se filtró para remover los sólidos; el filtrado se recolectó; se separó y se recolectó la capa orgánica. Se lavó la solución orgánica con NaCl acuoso saturado; se aislaron los extractos orgánicos; se secaron sobre $MgSO_4$; filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se combinó el material resultante de cada una de las porciones previamente separadas. Se sometió el material resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 20% hasta 50% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado en 92% de pureza (96 g, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,28 (m, 6H), 5,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,65-4,56 (m, 3H), 3,74-3,67 (m, 2H), 2,75 (dd, *J* = 16,8, 14,3 Hz, 1H), 2,42 (dd, *J* = 16,9, 3,2 Hz, 1H).

Preparación 8

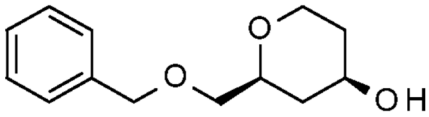
(±)-2-(Benciloximetil)tetrahidropiran-4-ona



Se agitó a mezcla de EtOAc (880 ml), (±)-2-((benciloxi)metil)-2,3-dihidro-4H-piran-4-ona (96 g, 0,440 mol), trietilamina (123 ml, 0,882 mol) y paladio (10% en carbono, 4,68 g, 4,40 mmol) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 73 horas. Se filtró la mezcla a través de tierra diatomácea; se enjuagó la torta filtrada con EtOAc (250 ml); y secuencialmente se lavó el filtrado con HCl acuoso (0,1 M), $NaHCO_3$ acuoso saturado y NaCl acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$; se filtró; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un material amarillo ligero (81,4 g, 84%). LC/MS (ESI^+): 221 $[M+H]^+$, 238 $[M+NH_4]^+$, 243 $[M+Na]^+$.

Preparación 9

(2S,4R)-2-(Benciloximetil)tetrahidropiran-4-ol

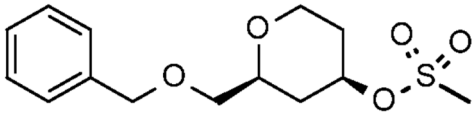


Se enfrió una solución de (±)-2-(benciloximetil)tetrahidropiran-4-ona (40,6 g, 184 mmol) en THF (1,08 l) a -78 °C. Se agregó una solución de LiAlH4 (1,0 M en THF, 240 ml, 240 mmol) por goteo durante 15 minutos. La mezcla se dejó calentar a 0 °C después de que la adición se completó y lentamente se agregó agua (8,4 ml) por goteo. Después de agitar la mezcla por 5 minutos, se agregó una solución de NaOH (15% de masa en agua, 8,4 ml) y se agitó por unos 5 minutos adicionales. Después se agregó agua (3 × 8,4 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se filtró la suspensión para remover los sólidos y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. Se enjuagaron

los sólidos una vez con THF; se filtraron; y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se combinó este material con aquellos obtenidos de reacciones previamente realizadas esencialmente de acuerdo con el mismo procedimiento partiendo con 40 g, 22 g y 45 g de (±)-2-(benciloximetil)tetrahidropiran-4-ona. Se disolvió el material combinado en i-PrOH (637 ml). Se sometió el material a SFC quiral (Chiralpak AS-H, 50 mm × 150 mm × 5 µm) usando 25% de i-PrOH en $CO_{2(Scf)}$ como la fase móvil a un caudal de 300 g/min, inyectando 1,35 g de solución cada 114 segundos hasta que todo el material ha sido inyectado. Para cada inyección, se recolectó la primera fracción para ser eluida (isómero principal). Se combinaron todas las fracciones recolectadas para dar el compuesto del título en >99% de ee como se determinó por el Procedimiento 2 de SFC (62,8 g, 42% de rendimiento en una base proporcional al lote). LC/MS (ESI): 223 $[M+H]^+$, 240 $[M+NH_4]^+$, 245 $[M+Na]^+$, 467 $[2M+Na]^+$.

Preparación 10

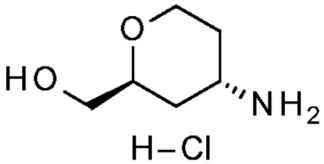
((2S,4R)-2-(Benciloximetil)tetrahidropiran-4-il)metansulfonato



Se agregó por goteo una solución de cloruro de metansulfonilo (11,7 ml, 150,6 mmol) en DCM (70 ml) a una mezcla de (2S,4R)-2-(benciloximetil)tetrahidropiran-4-ol (31 g, 139,5 mmol), DCM (1,40 l) y *N,N*-diisopropiletilamina (73,0 ml, 418,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de esto se agregó una solución de cloruro de metansulfonilo (0,537 ml, 6,98 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó la mezcla por 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, se vertió en agua; se separó; y se recolectó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua (500 ml); se combinó la capa orgánica con capas/extractos orgánicos obtenidos de otros, esencialmente reacciones idénticas. Se secaron las soluciones orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$; se filtraron; el filtrado se recolectó; y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado ligero (84,7 g, 97% de rendimiento en una base proporcional al lote). ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) 5 7,36-7,24 (m, 5H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (dd, *J* = 7,6, 4,4 Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 3H), 3,18 (s, 3H) 2,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,58 (app qd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 1,40 (app q, *J* = 11,8 Hz, 1H).

Preparación 11

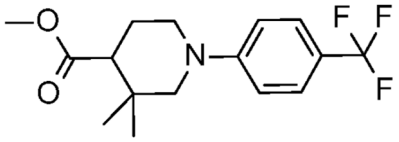
Clorhidrato de ((2S,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)metanol



Se agregó azida de sodio (12,85 g, 191,7 mmol) a una solución de ((2S,4R)-2-(benciloximetil)tetrahidropiran-4-il)metansulfonato (32,0 g, 106,5 mmol) en DMF (304 ml). Se calentó la mezcla resultante a 100 °C y se agitó por 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua (400 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 × 400 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con NaCl acuoso saturado (3 × 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos durante $MgSO_4$; se filtraron; y el filtrado se recolectó. Se concentró el filtrado bajo presión reducida hasta aproximadamente 100 ml del volumen total. Se disolvió la mezcla resultante en EtOAc (700 ml) y se agregó a un recipiente PARR™ que contiene PtO_2 (2,7 g, 12 mmol) y EtOAc (700 ml). Se purgó el recipiente con nitrógeno; después se presurizó con hidrógeno a 414 kPa. Se agitó la mezcla por 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado incoloro bajo presión reducida para proporcionar 23,2 g de un aceite incoloro. Se combinó con 36,2 g del material a partir de una reacción previa preparada por esencialmente el mismo procedimiento. Se disolvió el material combinado en EtOH (600 ml) y se agregó HCl (37% de peso en H_2O, 50 ml). Se agregó la mezcla resultante a un recipiente PARR™ el cual contiene Pd (10% en carbono, 10,0 g, 9,40 mmol) y EtOH (600 ml). Se purgó el reactor con nitrógeno y se presurizó con hidrógeno a 414 kPa. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Se filtró la mezcla; el filtrado se recolectó; y se concentró el filtrado incoloro bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite espeso, oscuro en aproximadamente 72% de pureza (54,2 g, 85%). LC/MS (ESI): 132 $[M+H]^+$.

Preparación 12

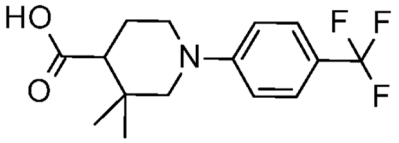
3,3-dimetil-1 -[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-carboxilato de (±)-metilo



Se agregó K_2CO_3 (460 mg, 3,33 mmol) a una mezcla de clorhidrato 3,3-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo (300 mg, 1,44 mmol), 1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (475 mg, 2,89 mmol) y DMSO (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a 130 °C por 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó por 3 días. Se sometió el material resultante a cromatografía instantánea de fase inversa en gel de sílice C_{18}, eluyendo con un gradiente de 10% hasta 100% acetonitrilo (0,1% ácido fórmico) en agua (0,1% ácido fórmico), para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (113 mg, 25%). MS (*m/z*): 316 $(M + H)^+$.

Preparación 13

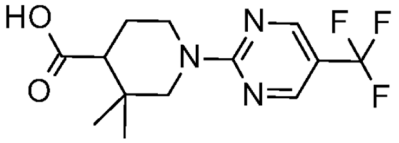
Ácido (±)-3,3-dimetil-1-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-carboxílico



Se agregó NaOH acuoso 2M (1 ml, 2 mmol) a una mezcla de (±)-3,3-dimetil-1-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-carboxilato de metilo (113 mg, 0,36 mmol), MeOH (1 ml) y THF (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl (33% de peso en agua) hasta que el pH de la mezcla es 3. Se concentró la mezcla bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo en 88% de pureza (123 mg, 99% de rendimiento). MS (*m/z*): 302 $(M + H)^+$.

Preparación 14

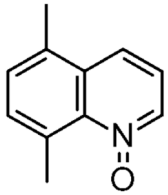
Ácido (±)-3,3-dimetil-1 -[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico



Se agregó trietilamina (7,65 ml, 54,9 mmol) a una mezcla de clorhidrato 3,3-dimetilpiperidin-4-carboxilato de (±)-metilo (8,55 g, 41,2 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (5,0 g, 27,4 mmol) y acetonitrilo (67 ml). Se calentó la mezcla en un microondas a 180 °C por 1 hora; después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente; y se concentró bajo presión reducida. Se agregó MeOH (40 ml), THF (80 ml) y NaOH acuoso 2 M (40 ml, 80 mmol). Se agitó la mezcla resultante por 2 días a 50 °C. Se agregó NaOH acuoso 2 M (45 ml, 90 mmol) y se agitó la mezcla resultante por 4 horas a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se agregó HCl (33% de peso en agua) hasta que el pH alcanzó 3. Se concentró bajo presión reducida. Se diluyó con HCl acuoso 1 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (100 ml); se secaron sobre Na_2SO_4; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,60 g, 61%). MS (*m/z*): 302 $(M + H)^+$.

Preparación 15

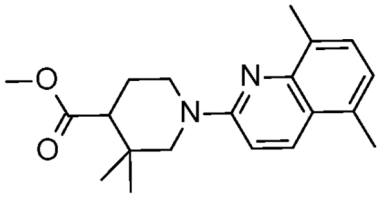
5,8-Dimetilquinolina-1 -óxido



Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,96 g, 24,1 mmol) a una mezcla de 5,8-dimetilquinolina (2 g, 12,1 mmol) y DCM (80 ml) mantenida a 0 °C. Después de 1 hora, se agregó Na_2SO_4 (5 g) y se filtró la mezcla. el filtrado se recolectó. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con DCM (100 ml); se lavó con NaOH acuoso 1 N (3 × 50 ml); se secaron sobre Na_2SO_4; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea de fase inversa en gel de sílice C_{18}, eluyendo con un gradiente de 15% hasta 70% de acetonitrilo (bicarbonato de amonio 10 mM) en agua (10 mM bicarbonato de amonio) para dar el compuesto del título (372 mg, 18%). MS (*m/z*): 327 $(M + H)^+$.

Preparación 16

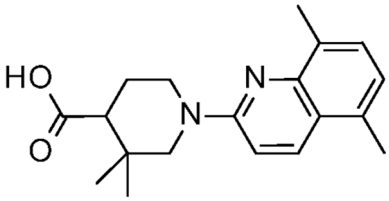
1 -(5,8-dimetil-2-quinolil)-3,3-dimetil-piperidin-4-carboxilato de (±)-metilo



Se agregó N,N-diisopropiletilamina (2,02 ml, 11,6 mmol) y PyBroP (1,75 g, 3,75 mmol) a una mezcla de clorhidrato 3,3-dimetilpiperidin-4-carboxilato de (±)-metilo (600 mg, 2,89 mmol), 5,8-dimetilquinolina-1-óxido (678 mg, 3,91 mmol) y DCM (15 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 3 días. Se sometió la reacción cruda a cromatografía instantánea de fase inversa en gel de sílice C_{18}. eluyendo con un gradiente de 10% hasta 100% de acetonitrilo (0,1% ácido fórmico) en agua (0,1% ácido fórmico). Se combinaron las fracciones que contienen el producto deseado y se concentraron bajo vacío a aproximadamente 30 ml en volumen. Se ajustó el pH a 6 con adición de una solución de NaOH acuosa 1M. Se extrajo la solución acuosa con EtOAc (2 × 30 ml), se lavó con una solución tamponante acuosa de pH 6 (4 × 30 ml), se secó sobre $MgSO_4$; se filtró; y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (166 mg, 18%). MS (*m/z*): 327 $(M + H)^+$.

Preparación 17

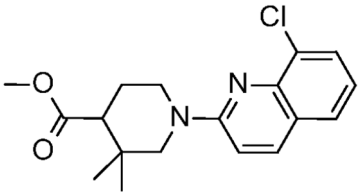
Ácido (±)-1-(5,8-dimetil-2-quinolil)-3,3-dimetil-piperidin-4-carboxílico



Se combinó a mezcla de (±)-1-(5,8-dimetil-2-quinolil)-3,3-dimetil-piperidin-4-carboxilato de metilo (166 mg, 0,51 mmol), MeOH (0,1 ml), THF (0,5 ml) y NaOH acuoso 1 M (2,5 ml, 2,5 mmol) en un recipiente para microondas. Se calentó la mezcla resultante a 120 °C por 2 horas en un reactor de microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl acuoso 1 N hasta que el pH es 6. Se extrajo con $CHCl_3$ (2 × 25 ml); se secó sobre Na_2SO_4; se filtró; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (135 mg, 85%). MS (*m/z*): 312 $(M + H)^+$.

Preparación 18

1-(8-cloro-2-quinolil)-3,3-dimetil-piperidin-4-carboxilato de (±)-metilo

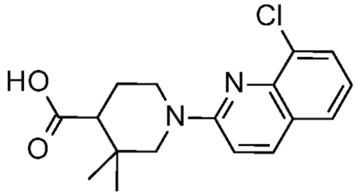


Se agregó K_2CO_3 (1,07 g, 7,75 mmol) a una mezcla de clorhidrato (±)-3,3-dimetilpiperidin-4-carboxilato de metilo (700 mg, 3,37 mmol), 2,8-dicloroquinolina (876 mg, 4,38 mmol) y DMSO (4,5 ml). Se agitó la mezcla resultante a 130 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente; se filtró para remover los sólidos; se diluyó

con agua (5 ml); y se extrajo con EtOAc (4 × 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (20 ml) después salmuera (20 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre $MgSO_4$; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 40% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del título (1,1 g, 98%). MS (*m/z*): 332 $(M + H)^+$.

Preparación 19

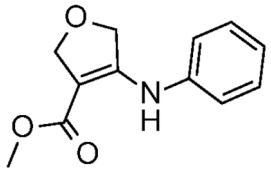
Ácido (±)-1-(8-cloro-2-quinolil)-3,3-dimetil-piperidin-4-carboxilico



Se combinó a mezcla de 1-(8-cloro-2-quinolil)-3,3-dimetil-piperidin-4-carboxilato de (±)-metilo (1,1 g, 3,3 mmol), MeOH (0,8 ml), THF (3,3 ml) y NaOH acuoso 1 M (3,3 ml, 17 mmol) en un recipiente para microondas. Se calentó la mezcla resultante a 120 °C por 2 horas en un microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se agregó HCl acuoso 5 N hasta que el pH es 6. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3* 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron; se secaron sobre Na_2SO_4; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (815 mg, 77%). MS (*m/z*): 318 $(M + H)^+$.

Preparación 20

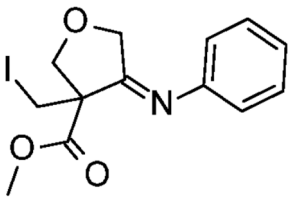
4-anilino-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de metilo



Se agregó ácido p-toluensulfónico (500 mg, 3,16 mmol) a una mezcla de 4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de (±)-metilo (6,6 g, 45,8 mmol), anilina (4,3 ml, 47,2 mmol) y tolueno (70 ml). Se ajustó el recipiente de reacción con una trampa Dean-Stark y se calentó a 140 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se calentó la reacción a 140 °C y se agitó por 2 horas. Se enfrió la mezcla y se agregó éster dietílico (100 ml) y agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con éster dietílico (3 × 50 ml); se secó sobre $MgSO_4$; se filtró; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 100% de EtOAc en heptano, para dar el compuesto del título (6,7 g, 67%). MS (*m/z*): 220 $(M + H)^+$.

Preparación 21

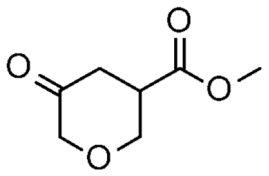
(±)-Metil-3-(yodometil)-4-fenilimino-tetrahidrofuran-3-carboxilato



Se agregó una solución de 4-anilino-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de (±)-metilo (3,6 g, 16,4 mmol) y 18-corona-6 (4,8 g, 18 mmol) en tolueno (15 ml) a una mezcla de *terc*-butóxido de potasio (2,0 g, 17,8 mmol) y tolueno (15 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó diyodometano (4 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (50 ml) y se extrajo con éster dietílico (2 × 50 ml). Se recolectaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (50 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre $MgSO_4$; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 60% de EtOAc en heptano, para dar el compuesto del título (1,0 g, 17%). MS (*m/z*): 359 $(M + H)^+$.

Preparación 22

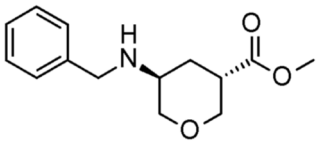
5-oxotetrahidropiran-3-carboxilato de (±)-metilo



Se calentó a mezcla de hidruro de tri-n-butilestaño (1,12 ml, 4,18 mmol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (35 mg, 0,21 mmol) y tolueno (10 ml) a reflujo. Se agregó una solución de (±)-metil-3-(yodometil)-4-fenilimino-tetrahidrofuran-3-carboxilato (1,0 g, 2,78 mmol) en tolueno (50 ml) por goteo durante tres horas. Se agitó la mezcla resultante a reflujo por 3 horas. Se concentró la reacción bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 80% de EtOAc en heptano, para dar el compuesto del título (0,37 g, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,09-3,99 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,82 (dd, J= 7,2, 16,9 Hz, 1H), 2,66 (dd, J= 6,3, 16,9 Hz, 1H).

Preparación 23

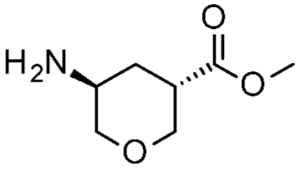
Trans-5-(bencilamino)tetrahidropiran-3-carboxilato de (±)-metilo



Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,96 g, 4,53 mmol) a una mezcla de 5-oxotetrahidropiran-3-carboxilato de (±)-metilo (0,33 g, 2,08 mmol), bencilamina (0,31 ml, 2,84 mmol) y 1,2-dicloroetano (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 2,5 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml); se extrajo con DCM (3 × 10 ml); se separó la capa orgánica; se lavó con salmuera (10 ml); se secó sobre $MgSO_4$; se filtró; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 60% de EtOAc en heptano, para dar el compuesto del título (0,085 g, 16% de rendimiento). MS (*m/z*): 250 $(M + H)^+$.

Preparación 24

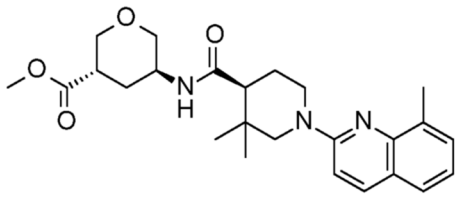
Trans-5-aminotetrahidropiran-3-carboxilato de (±)-metilo



Se agregó 10% de paladio en carbono (0,07 g, 0,66 mmol) a una mezcla de trans-5-(bencilamino)tetrahidropiran-3-carboxilato de (±)-metilo (0,085 g, 0,34 mmol) y etanol (8 ml). Se purgó la mezcla con hidrógeno y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atm) durante la noche. Se filtró la mezcla y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,045 g, 83% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,82-3,77 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 3H).

Preparación 25

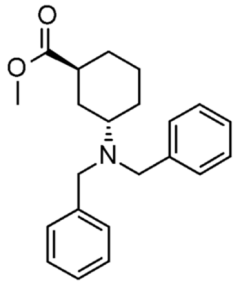
Trans-5-[[(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carbonil]amino]tetrahidropiran-3-carboxilato de (±)-metilo



Se agregó EDCI (0,087 g, 0,45 mmol) a una mezcla de ácido (-)-(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxilico (0,087 g, 0,29 mmol), (±)-metil-*trans*-5-aminotetrahidropiran-3-carboxilato (0,045 g, 0,28 mmol), HOBT (9 mg, 0,06 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol), en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 3 horas. Se sometió la mezcla resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% hasta 100% de EtOAc en heptano, para dar el compuesto del título (0,085 g, 66%). MS (*m/z*): 439 $(M + H)^+$.

Preparación 26

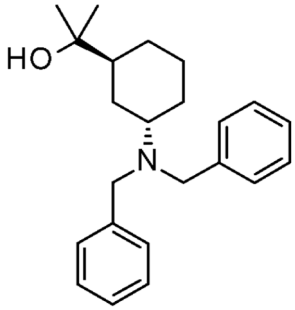
Trans-3-(dibencilamino)ciclohexancarboxilato de (±)-metilo



Se agregó carbonato de potasio (3,53 g, 25,6 mmol) y bromuro de bencilo (1,9 ml, 15,9 mmol) a una mezcla de (±)-metil-*trans*-3-aminociclohexancarboxilato (1,07 g, 6,8 mmol) en acetonitrilo (40 ml). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C y se agitó por 5 horas. Se enfrió la mezcla y se agregó acetonitrilo (40 ml). Se filtró a través de tierra diatomácea y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 20% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del título (1,6 g, 70%). MS (*m/z*): 338 $(M + H)^+$.

Preparación 27

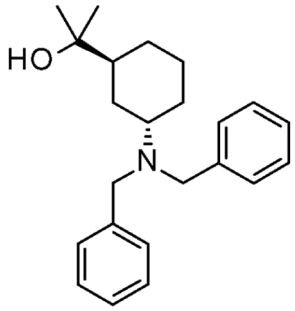
(±)-2-[*trans*-3-(dibencilamino)ciclohexil]propan-2-ol



Se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 3,0 M en éter dietílico, 16 ml, 48 mmol) a una mezcla de (±)-metil-trans-3-(dibencilamino)ciclohexancarboxilato (1,6 g, 4,7 mmol) y THF (50 ml), mantenida a 0 °C. Se permitió que la reacción se caliente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó agua (25 ml) y se filtró a través de tierra diatomácea. Se recolectó el filtrado acuoso. Se extrajo el material acuoso resultante con EtOAc (50 ml). Se recolectaron los extractos orgánicos; se secaron sobre Na_2SO_4; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se agregó EtOAc (50 ml); se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (2 × 25 ml); se secó sobre Na_2SO_4; se filtró; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,1 g, 69%). MS (*m/z*): 338 $(M + H)^+$.

Preparación 28

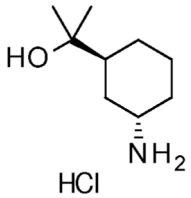
2-[(1 S,3S)-3-(Dibencilamino)ciclohexil]propan-2-ol



Se disolvió (±)-2-[trans-3-(dibencilamino)ciclohexil]propan-2-ol (1,1 g, 3,26 mmol) en etanol (13 mg/ml). Se sometió el material a SFC quiral (Chiralpak IA, 2 cm × 15 cm) usando 12% (0,1% de dimetiletilamina en i-PrOH) en $CO_{2(Scf)}$ como la fase móvil a 220 nm y un caudal de 70 ml/minuto. Se recolectó y se combinó la primera fracción para ser eluida y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (0,54 g, 49%), ee = >99%. MS (*m/z*): 338 $(M + H)^+$. Procedimiento analítico SFC (Chiralpak IA, (15 cm × 0,46 cm) usando 10% (0,1% de dimetiletilamina en i-PrOH) en $CO_{2(Scf)}$ como la fase móvil a 220 nm y un caudal de 3 ml/minutos).

Preparación 29

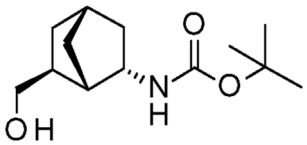
Clorhidrato de 2-[(1 S,3S)-3-aminociclohexil]propan-2-ol



Se agregó hidróxido de paladio (20% en carbono, 0,51 g, 3,7 a mmol) una mezcla de 2-[(1S,3S)-3-(dibencilamino)ciclohexil]propan-2-ol (0,54 g, 1,6 mmol) en MeOH (20 ml) en un recipiente agitador Parr™. Se purgó y se presurizó el recipiente con hidrógeno a 414 kPa. Se agitó mezcla por 4 días a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de tierra diatomácea y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se diluyó la mezcla en éster dietílico (25 ml) y DCM (25 ml). Se agregó HCl (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 0,8 ml) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,24 g, 77%). MS (*m/z*): 158 $(M + H)^+$.

Preparación 30

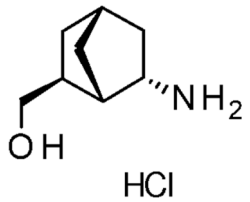
N-[(1RS,2RS,4SR,6RS)-6-(hidroximetil)norbornan-2-il]carbamato de *terc*-butilo



Se combinó (acetilacetonato)dicarbonilrodio (10 mg, 0,03 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (27 mg, 0,05 mmol), biciclo[2,2,1]hept-2-ene-5-carboxilato de metilo (2,5 g, 11,9 mmol) y *terc*-butanol (25 ml) a un autoclave PARR™ con agitador mecánico. Se purgó y se presurizó el recipiente con Syngas (1:1 mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno, 310 kPa). Se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se diluyó en DCM (29 ml) y MeOH (2,9 ml). Se agregó borohidruro de sodio (0,26 g, 6,9 mmol) y se agitó por 20 min a temperatura ambiente. Se agregó DCM (60 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 × 25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4; se filtró; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con una solución de 30% de DCM, 30% *terc*-butil metil éter y 40% hexanos, para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (0,58 g, 21%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,71-4,59 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,46-3,45 (m, 2H), 2,36 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 2,21-2,05 (m, 3H), 1,55 (br s, 1H), 1,49-1,25(m, 12H), 1,16-1,09 (m, 1H), 0,68 (ddd, J= 12,9, 4,5, 2,4 Hz, 1H).

Preparación 31

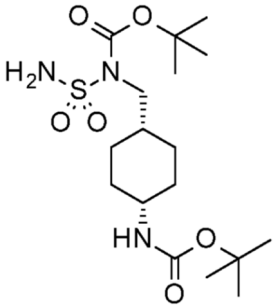
Clorhidrato de [(1RS,2RS,4SR,6RS)-6-aminonorbornan-2-il]metanol



Se agregó HCl (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 2,1 ml, 8,3 mmol) a una mezcla de N-[(1RS,2RS,4SR,6RS)-6-(hidroximetil)norbornan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,83 mmol) en DCM (8 ml) mantenida a 0 °C. Se permitió que la mezcla resultante se calentara a temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. Se concentró la mezcla bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,15 g, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) 5 8,17-8,02 (m, 3H), 4,93-4,90 (br, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,92- 1,88 (m, 1H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 2H).

Preparación 32

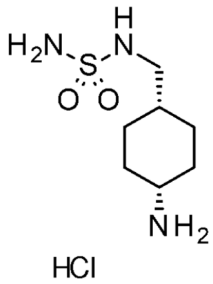
((cis-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)(sulfamoil)carbamato de *terc*-butilo



Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1,6 ml, 7,8 mmol) a una mezcla de cis-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 6,5 mmol), *N*-sulfamoilcarbamato de *terc*-butilo (1,9 g, 9,8 mmol), trifenilfosfina (2,1 g, 7,8 mmol) y EtOAc (33 ml). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 ml); se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml); se recolectaron los extractos orgánicos. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera (25 ml); se secaron sobre $MgSO_4$; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10% hasta 80% de EtOAc en hexano, para dar el compuesto del título (1,78 g, 67%). MS (*m/z*): 430 $(M + Na)^+$.

Preparación 33

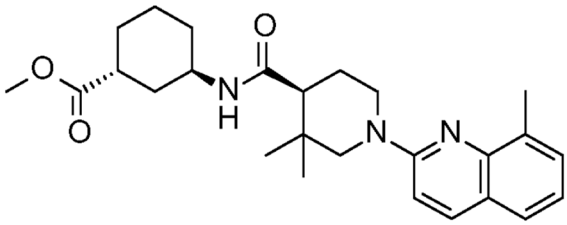
Clorhidrato de *cis*-1-amino-4-[(sulfamoilamino)metil]ciclohexano



Se agregó HCl (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 15 ml, 60 mmol) a ((cis-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)(sulfamoil)carbamato de *terc*-butilo (1,78 g, 4,37 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró bajo presión reducida. Se diluyó en MeOH (10 ml) y se agregó por goteo áster dietílico (150 ml) mientras se agita vigorosamente. Se recolectó lo precipitado blanco resultante por filtración al vacío para dar el compuesto del título (0,68 g, 56%). MS (*m/z*): 208 $(M + H)^+$.

Preparación 34

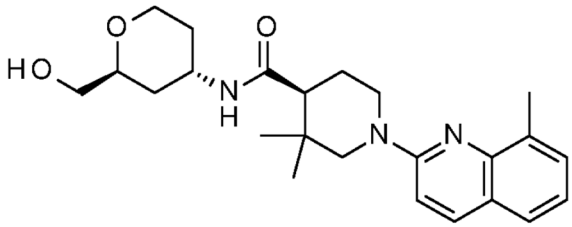
(1RS,3RS)-3-((S)-3,3-dimetil-1-(8-metilquinolin-2-il)piperidin-4-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se agregó trietilamina (0,9 ml, 7 mmol) a una mezcla de ácido (-)-(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxilico (0,8 g, 3 mmol), clorhidrato *trans*-3-aminociclohexancarboxilato de (±)-metilo (0,5 g, 3 mmol), BOP (2,0 g, 3 mmol) y DMF (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml). Se recolectaron los extractos orgánicos; se lavó con salmuera (25 ml); se secaron sobre $MgSO_4$; filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10% hasta 90% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del título (1,00 g, 80%). MS (*m/z*): 438 $(M + H)^+$.

Ejemplo 1

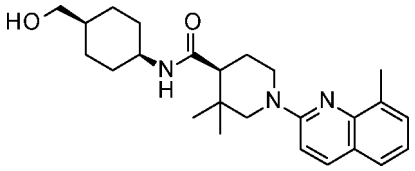
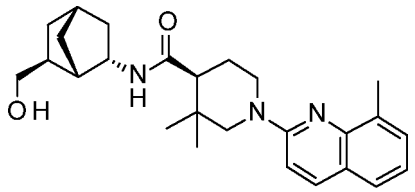
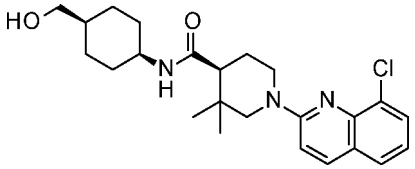
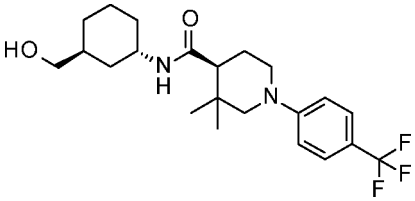
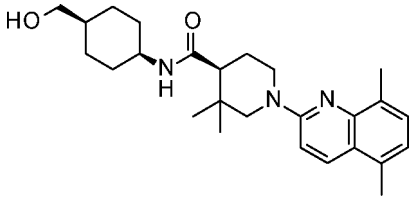
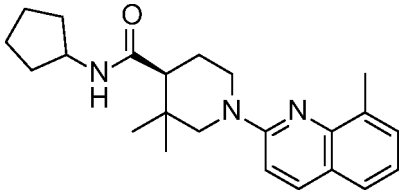
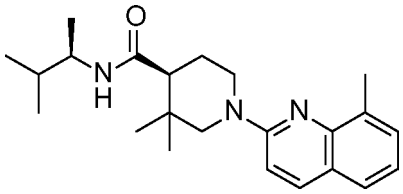
(S)-*N*-((2S,4S)-2-(Hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3-dimetil-1-(8-metilquinolin-2-il)piperidin-4-carboxamida

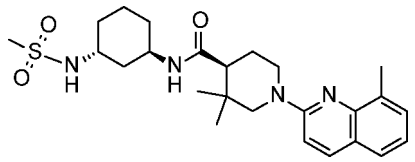
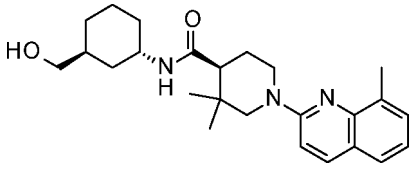
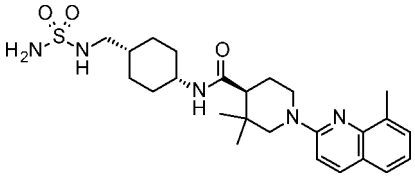
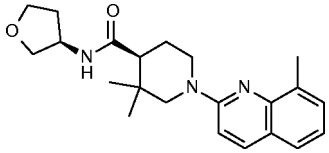


Se agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (153 g, 293 mmol) como una suspensión en DMF (152 ml) a una mezcla fría (10 °C) de ácido (-)-(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxílico (76,0 g, 245 mmol), clorhidrato de ((2S,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)metanol (72% puro, 57,37 g, 246 mmol), trietilamina (153 ml, 1,10 mol) y DMF (380 ml) mientras se mantiene la temperatura interna de la reacción por debajo 20 °C. Después de esto la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. Se vertió la mezcla en agua helada (1,5 l) mientras se agita. Se extrajo la mezcla con DCM (2 × 600 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con la mitad de solución de NaCl acuosa saturada (1,0 l). Se secó la solución orgánica sobre $MgSO_4$; se filtró; el filtrado se recolectó; y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un sólido húmedo. Se trituró el sólido húmedo con agua y se aisló el sólido por filtración. Se trituró el sólido nuevamente con agua (1,5 l) y se aisló el sólido por filtración. Se lavó el sólido con agua (2 × 250 ml). Se fijó este primer lote del sólido aislado aparte. Se recolectaron los lavados acuosos; se extrajeron con DCM (2 × 800 ml); se combinaron los extractos DCM. Se agregó el primer lote de sólidos aislados a los extractos DCM combinados y se lavaron con HCl acuoso (2,5 M, 2 × 800 ml). Se separó la capa acuosa y se agregó 50% de solución acuosa de NaOH a la capa acuosa hasta que el pH alcanzó 12 para inducir precipitación. Se filtró la mezcla para recolectar el sólido resultante. Se enjuagó el sólido con agua (2 × 300 ml). Se secó el sólido en un horno al vacío a 50 °C por 3 horas. Se disolvió el sólido en MeOH (1,2 l); se agregó resina de sílice depuradora de mercaptopropil mesoporoso (1,2 mmol/g, 715 m^2/g, 54 µm tamaño de partícula promedio); y se agitó a 50 °C durante la noche. Se filtró para remover los sólidos recolectando el filtrado. Se enjuagó el sólido con 1:1 CH_2Cl_2:MeOH (2 × 500 ml). Se combinaron el filtrados y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Se trituró el sólido con TBME (1,5 l) y se recolectaron los sólidos. Se cristalizó el sólido de EtOH caliente (1,8 l). Se secó el sólido en un horno al vacío a 50 °C por 2,5 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco, cristalino (76,7 g, 76%). LC/MS (ESI): 412 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 1 se pueden preparar esencialmente por el procedimiento de la preparación 34 usando la amina de partida apropiada en lugar de clorhidrato de (±)-metil-*trans*-3-aminociclohexancarboxilato y el ácido carboxílico de partida apropiado en lugar de ácido (-)-(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxílico.

Tabla 1

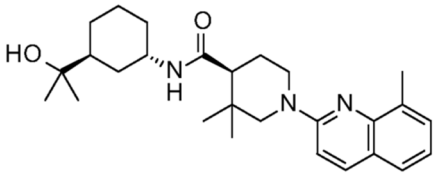
N° de Ejemplo	Estructura	Nombre químico	MS (*m*/*z*) (M+H)	Met. de purif.
2		(4S)-N-[4-(Hidroximetil)-*cis*-ciclohexil]-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidina-4-carboxamida	410	A
3		(4S)-N-[6-(1S,2S,4R,6S)-(Hidroximetil)norbornan-2-il]-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidina-4-carboxamida	422	B
4		(4S)-1-(8-Cloro-2-quinolil)-N-[4-(hidroximetil)-*cis*-ciclohexil]-3,3-dimetil-piperidina-4-carboxamida	430	A
5		(4S)-N-[(1S,3S)-3-(Hidroximetil)ciclohexil]-3,3-dimetil-1-[4-(trifluorometil)phenil]piperidina-4-carboxamida	413	c
6		(4S)-1-(5,8-Dimetil-2- quinolil)-N-[4-(hidroximetil)-*cis*-ciclohexil]-3,3-dimetil-piperidina-4-carboxamida	424	B
7		(4S)-N-Ciclopentil-3,3-dimetil-1-(8- metil-2-quinolil)piperidina-4-carboxamida	366	B
8		(4S)-N-[(1R)-1,2-Dimetilpropil]-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidina- 4-carboxamida	368	B

9		(4S)-N-[3-(1S,3S)-(Metanesulfonamido)ciclohexil]-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidina-4-carboxamida	473	B
10		(4S)-N-[3-(1S,3S)-(Hidroximetil)ciclohexil]-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidina-4-carboxamida	410	A
11		(4S)-3,3-Dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)-N-[4-*cis*-[(sulfamoilamino)metil]ciclohexil]piperidina-4-carboxamida	488	A
12		(4S)-3,3-Dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]piperidina-4-carboxamida	368	A

Procedimientos de purificación (Met. de purif.): A= El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de fase normal de gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOAc en hexanos. B= El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C18 eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y agua. C= El producto crudo se purificó por cromatografía en columna quiral con Chiralpak AS-H, 21 × 150 mm) usando 15% de IPA en CO_2 como la fase móvil a un caudal de 70 ml/min.

Ejemplo 13

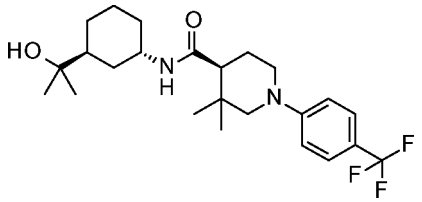
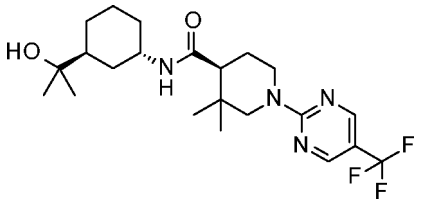
(4S)-N-[(1S,3S)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)ciclohexil]-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxamida



Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4 mmol) y HATU (0,31 g, 0,8 mmol) a una mezcla de ácido (-)-(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxílico (0,2 g, 0,67 mmol), clorhidrato 2-[(1S,3S)-3-aminociclohexil]propan-2-ol (0,13 g, 0,67 mmol) y DMF (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 45 minutos. Se sometió la mezcla de reacción resultante a cromatografía instantánea de fase inversa en C18, eluyendo con un gradiente de 5% hasta 80% ACN en agua, para dar el compuesto del título (0,26 g, 88%). MS (*m/z*): 438 $(M + H)^+$.

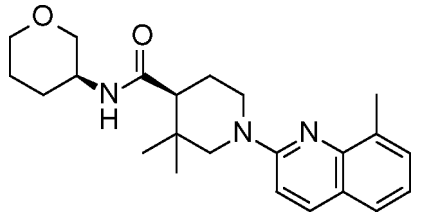
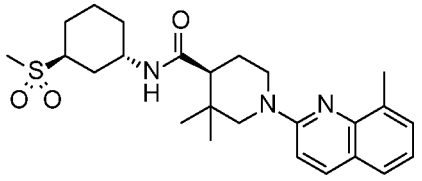
Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla 2 esencialmente por el procedimiento para el ejemplo 13 usando el ácido carboxílico de partida apropiado en lugar de ácido (-)-(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxílico.

Tabla 2

N° de Ejemplo	Estructura	Nombre químico	MS (*m*/ *z*) (M+H)
14		(4S)-N-[(1S,3S)-3-(1-Hidroxi-1-metil-etil) ciclohexil]-3,3-dimetil-1-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-4-carboxamida	441
15		(4S)-N-[(1S,3S)-3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)ciclohexil]-3,3-dimetil-1-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxamida	442

Se prepararon los siguientes ejemplos en la tabla 3 esencialmente por el procedimiento para la preparación 25 usando la amina de partida apropiada en lugar de (±)-*trans*-5-aminotetrahidropiran-3-carboxilato de metilo y el ácido carboxílico de partida apropiado en lugar de ácido (-)-(4S)-3,3-dimetil-1 -(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carboxílico.

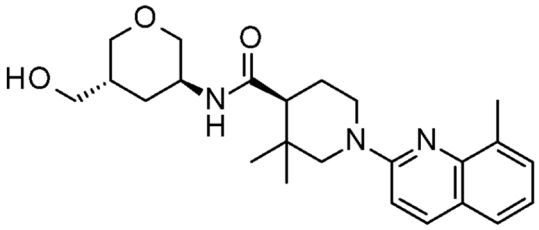
Tabla 3

N° de Ejemplo	Estructura	Nombre químico	MS (*m*/*z*) (M+H)	Proc. de purificación
16		(4S)-1-(8-Metil-2-quinolil)-3,3-dimetil-N-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]piperidina-4-carboxamida	382	A
17		(4S)-3,3-Dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)-N-[(1S,3S)-3-metilsulfonilciclohexil]piperidina-4-carboxamida	458	C

Procedimientos de purificación: A= El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de fase normal de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos. C= El producto crudo se purificó por cromatografía en columna quiral usando SFC quiral (Chiralcel OD-H, 21 × 250 mm) usando 25% de EtOH (0,2% de IPAm) en $CO_{2(scf)}$ como la fase móvil a un caudal de 70 ml/min.

Ejemplo 18

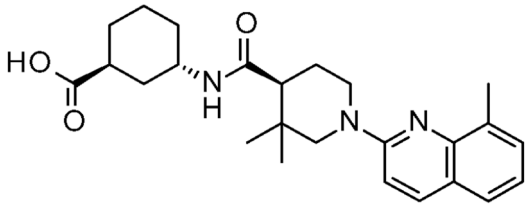
(S)-N-((3*R*S,5SR)-5-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)-3,3-dimetil-1-(8-metilquinolin-2-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó una solución acuosa de NaOH 5 N (0,5 ml) a una mezcla de (3*R*S,5*R*S)-5-((4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carbonil]amino]tetrahidropiran-3-carboxilato de metilo (0,085 g, 0,19 mmol), MeOH (2 ml) y THF (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó una solución acuosa de HCl 5 N (0,5 ml) y se concentró. Se diluyó la mezcla cruda en THF (6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó una solución 2 M de complejo borano-THF en THF (0,15 ml, 0,3 mmol) por goteo. Lentamente la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 × 10 ml). Se recolectaron los extractos orgánicos; se lavaron con salmuera (10 ml); se secaron sobre $MgSO_4$; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material crudo resultante a cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con 100% de EtOAc para dar el compuesto del título (0,046 g, 59% de rendimiento durante 2 etapas). MS (*m/z*): 411 $(M + H)^+$.

Ejemplo 19

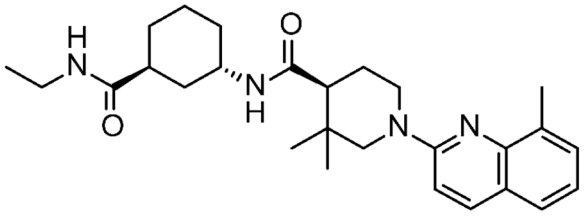
Ácido metil (1*RS*,3*RS*)-3-((S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carbonil]amino]ciclohexancarboxílico



Se agregó una solución acuosa de NaOH 5 N (2,2 ml) a una mezcla de (±)-*trans*-[[(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carbonil]amino]ciclohexano-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,2 mmol), MeOH (2 ml) y THF (8 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución acuosa de HCl 5N (2,2 ml) para ajustar el pH a 6,5. Se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml) y se recolectaron los extractos orgánicos. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera (25 ml); se secaron sobre $MgSO_4$; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,935 g, 98%). MS (*m/z*): 424 $(M + H)^+$.

Ejemplo 20

(S)-N-((1RS,3RS)-3-(etilcarbamoil)ciclohexil)-3,3-dimetil-1-(8-metilquinolin-2-il)piperidin-4-carboxamida



Se agregó trietilamina (0,7 ml, 5 mmol) a una mezcla de ácido (±)-*trans*-3-[[(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidin-4-carbonil]amino]ciclohexan carboxílico (0,9 g, 2 mmol), etanamina (2 ml, 3 mmol), BOP (1,0 g, 3 mmol) y DMF (4 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 × 50 ml). Se recolectaron los extractos orgánicos; se lavó con salmuera (3 × 25 ml); se secaron sobre $MgSO_4$; se filtraron; el filtrado se recolectó; y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el material resultante a cromatografía instantánea de fase inversa en gel de sílice C_{18}, eluyendo con un gradiente de 20% hasta 80% acetonitrilo (0,1% ácido fórmico) en agua (0,1% ácido fórmico), para dar el compuesto del título (0,25 g, 30%). MS (*m/z*): 450 $(M + H)^+$.

Análisis biológicos

Ensayo de inhibición de la enzima mPGES-1 humana

MPGES-1 humana (Invitrogen™ (Cat# 97002RG, clon ID 6374722)) se subclonó en pcADN3,1 y se expresó temporalmente en células 293E. Se prepararon microsomas a partir de gránulos celulares con base en los procedimientos publicados (Oullet et al., Purification and characterization of recombinant microsomal prostaglandin E synthase-1, Protein Expression and Purification (Purificación y caracterización de prostaglandina E sintasa-1 microsomal recombinante, expresión y purificación de proteínas), 26 pp 489-495 (2002); y Thoren et al., Human Microsomal Prostanglandin E Synthase-1 (Prostanglandina E sintasa-1 microsomal humana), J. Biol Chem. 278(25) pp 22199-22209 (2003)). A modo de resumen, los gránulos se llevaron en tampón de homogenización (15 mM de Tris-HCl, pH 8,0; 0,25 M de sucrosa; 0,1 mM de EDTA; 1 mM de glutationa) y se sonicaron 5 × 30 segundos en hielo. El homogenado se centrifugó a 5,000 x g por 10 minutos a 4 °C. La fracción sobrenadante se decantó y se cargó en tubos Beckman Quick-Seal® y se centrifugó a 150,000 x g. por 90 minutos a 4 °C. La fracción sobrenadante se desechó por decantación y los gránulos se re-suspendieron en tampón de ensayo (10 mM de fosfato de sodio, pH 7,0; 10% glicerol; 2,5 mM de glutationa; cóctel inhibidor de proteasa completo (Roche)). La concentración de la proteína se determinó usando el reactivo Pierce Coomassie Plus™.

Para el ensayo enzimático, los microsomas son diluidos en tampón de ensayo y 14 µl/pocillo de la solución resultante se agregan a placas de ensayo de 384 pocillos. Las placas de dilución de compuesto (Nunc Cat# 249944) son generadas en un Tecan_MC384™ y 4 µl/pocillo se agregan a las placas de ensayo. La prostaglandina H_2 (PGH_2) se diluye en tampón de ensayo inmediatamente antes del uso y se agregan 14 µl/pocillo a las placas de ensayo. Las concentraciones finales son 6,55 pg/ml de microsomas y 1,67 µm de PGH_2. Después de una incubación de 1,5 minutos a temperatura ambiente, 5 µl/pocillo de 1 mg/ml de SnCI2 en 0,5 N de HCI se agregar para detener la reacción. Cinco µl de la reacción detenida son transferidos a una placa de 384 pocillos que contiene 45 µl de 0,1% de ácido fórmico y las placas son almacenadas a -80 °C. Las placas son transportadas a Agilent Technologies, anteriormente Biocius Lifesciences (Wakefield, MA 01880) para análisis de LC/MS estándares para PGE_2. Los datos son usados para calcular la IC_{50} (µM). Los compuestos de los ejemplos inhiben la mPGES-1 humana con un valor de IC_{50} µm de menos de 100 nM. El compuesto ejemplificado del ejemplo 1 inhibe a mPGES-1 humana con un valor de IC_{50} µm de 0,00193 ± 0,00064, n=17. Este resultado demuestra que el compuesto ejemplificado del Ejemplo 1 es un potente inhibidor de la enzima de mPGES-1 en una preparación de enzima aislada.

Ensayo a Base de Células para Medir la Selectividad Eicosanoide

La línea A549 de células de carcinoma de pulmón epitelial humano se obtuvo a partir del ATCC (CCL-185) y se mantiene en medio de cultivo celular F12 de Kaighn + 10% de suero bovino fetal (FBS) (medio de plaqueado) bajo atmósfera humidificada de CO_2 al 5% estándar a 37 °C. Las células son pasadas a 1:3 dos veces por semana.

Para los ensayos, las células son liberadas de los matraces lavando una vez con PBS, después una vez con Tripsina/EDTA. Después de 3-5 minutos a 37 °C, las células son suspendidas en medio de plaqueo y centrifugadas a 2,000 rpm, 25 °C, por 5 minutos. El sobrenadante es aspirado y el gránulo celular es resuspendida en medio de plaqueo F12K. El número de células se determina contando una alícuota de células las cuales han sido diluidas en PBS y azul Tripano en un hemocitómetro. Las células son plaqueadas a 40,000/pocillo en placas Falcon de 96 pocillos 24 horas previo al tratamiento. Los compuestos son diluidos en DMSO a 100 × de la concentración final en tubos Screen Mates. El medio es removido de las células y se agrega medio fresco (90 µl/pocillo) a las células. Los compuestos son agregados a 1 µl/pocillo, n=2, para dar siete concentraciones cada uno. Las células son pretratadas con compuestos por 30 minutos a 37 °C, 5% de CO_2. La producción de prostaglandina E_2 se induce por la adición de interleucina humana recombinante (rhIL-1β) diluida en medio de plaqueo a 10 x final. Una alícuota de 10 µl/pocillo se agrega para dar una concentración final de rhIL-1β de 0,1 ng/ml. El periodo de tratamiento es de aproximadamente 18 horas. El medio acondicionado es removido a las placas de polipropileno de fondo en v. El medio acondicionado es sometido a ensayo para los niveles de PGE_2 y prostaglandina I_2 (PGI_2) por EIAS de inmuno-ensayo enzimático específico, de acuerdo con los protocolos del fabricante (Cayman). Brevemente, el medio acondicionado (1 µl) se agrega a cada pocillo de una placa de 96 pocillos recubierta con un anticuerpo de captura y que contiene tampón de EIA (49 µl) suministrado por el fabricante. El indicador es diluido con el tampón de EIA (50 µl). El anticuerpo de detección es diluido con el tampón de EIA (50 µl). La placa es cubierta por película sellante adhesiva y es incubada por 1 hora a temperatura ambiente en un sacudidor orbital a 100 rpm. El tampón de lavado es diluido en agua purificada MILLIPORE y la placa se lava 5 x 350 µl/pocillo, usando un lavador de placa. El sustrato (reactivo Ellman) es diluido con agua purificada MILLIPORE y después agregado a la placa a 200 µl/pocillo. Después de aproximadamente 90-120 minutos a temperatura ambiente en un sacudidor orbital a 100 rpm, las placas son leídas a A412 en un lector de placa. Se usa una curva estándar de PGE_2 para calibrar los desconocidos. El compuesto ejemplificado del ejemplo 1 inhibe la formación de PGE_2 con una IC_{50} de 0,00471 µm + 0,00301, n=2.

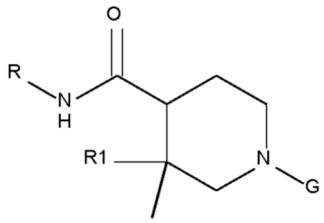
Ensayo de sangre completa humana

La sangre se recolectó de donadores voluntarios normales en tubos VACUTAINER de heparina sódica. Los donadores son seleccionados, en parte, en su confirmación de que no han tomado NSAID, aspirina, Celebrex®, o glucocorticoides dentro de dos semanas de la donación. Todos los tubos/donadores son combinados en tubos centrífugos cónicos Corning de 250 ml y se distribuyen 436,5 µl/pocillo en las placas de polipropileno de pocillo profundo. Los compuestos son diluidos en DMSO a 100 × final y se agregan 4,5 µl/pocillo en duplicado o triplicado para dar curvas de 7 puntos. La sangre se pretrató con compuestos a 37 °C, 5% de CO_2, en una atmósfera humidificada, cubierta con una tapa de Microplaca Ambiental MicroClime, por 30 minutos después de lo cual se agregó 9 µl/pocillo de una solución de 5 mg/ml de LPS (Sigma, serotipo 0111:B4) en 1 mg/ml de BSA/PBS para dar una concentración de LPS final de 100 pg/ml. Las placas se incubaron por 20-24 horas, a 37 °C, 5% de CO_2, en una atmósfera humidificada. Las placas son selladas herméticamente con tapas de papel aluminio y son enfriadas en hielo por aproximadamente 1 hora. Entonces las placas se centrifugaron a 1,800 x g, 10 minutos, 4 °C, en una centrífuga Eppendorf 5810R. El plasma se removió de la capa celular usando el Rainin L200 con pintas filtradas estériles y se transfirió a placas de polipropileno de fondo en v. Se transfirieron 100 µl cuantitativamente a bloques de tubos agrupados Costar y se agregaron 400 µl/pocillo del reactivo de detención de MeOH y estándares internos, d4-PGE_2, d4-$PGF_{2\alpha}$ y d4-TXA_2p. Las muestras se sometieron a vórtices por 5 minutos y se colocaron a-20 °C por al menos una hora. Las muestras se centrifugaron por 10 minutos a 4000 rpm en un Eppendorf 5810R.

La extracción de fase sólida se realizó usando placas de 96 pocillos de 30 mg/lecho de Waters HLB 30 en un colector al vacío, Etapa 1, la matriz se lavó con MeOH (1 ml), seguida por 0,1% de ácido fórmico en agua (1 ml); Etapa 2, 400 µl de muestra se aplicaron junto con 0,1% de ácido fórmico en agua (900 µl) y se dejaron unir por 5 minutos; Etapa 3, la matriz se lavó con 0,1% de ácido fórmico en agua (600 µl), seguido por 80/20 de agua/MeOH (600 µl); Etapa 4, los productos son eluidos con 2-500 µl volúmenes de EtOAc; Etapa 5, las muestras se secaron bajo nitrógeno y se reconstituyeron en 75/25 de agua/acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico (50 µl). Los productos son analizados por LC/MS/MS. El Ejemplo 1 inhibe la formación de PGE_2 en este ensayo con una IC_{50} de 0,00205 ± 0,00082, n=11. Este resultado respalda que el Ejemplo 1 inhibe la síntesis de PGE_2 en sangre completa humana.

REIVINDICACIONES

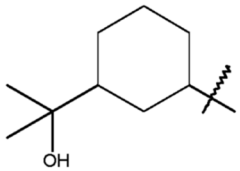
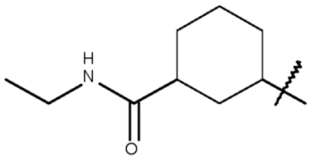
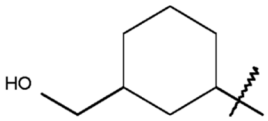
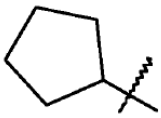
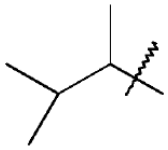
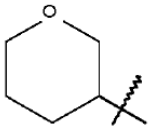
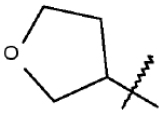
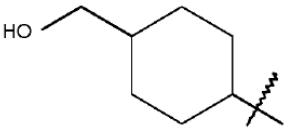
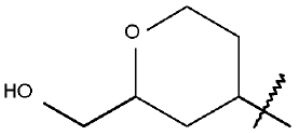
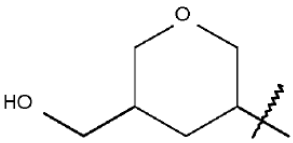
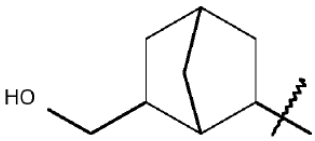
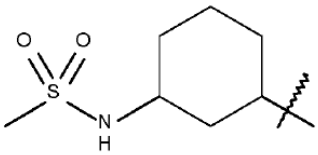
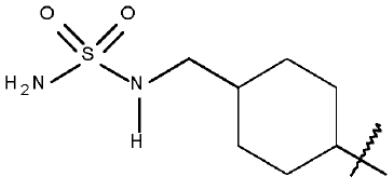
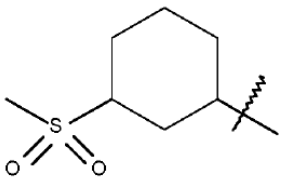
1. Un compuesto de Fórmula 1:



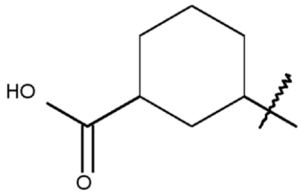
1,

en la que:

R1 es H o $-CH_3$;
R se selecciona a partir de:

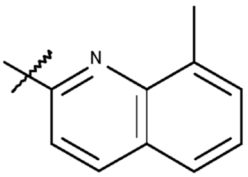

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

y

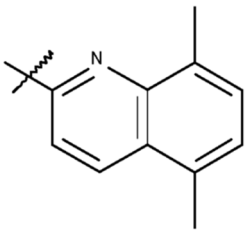


;

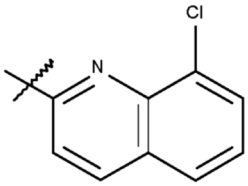
G se selecciona a partir de:



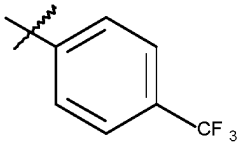
,



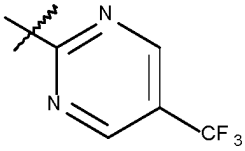
,



,



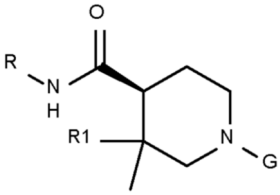
, y



;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

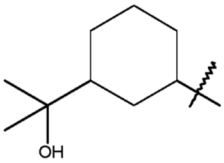
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de Fórmula 2:



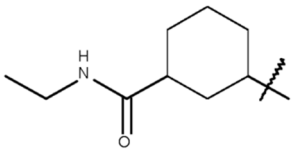
2,

en la que:

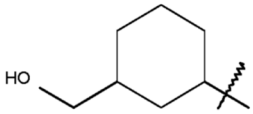
R1 es H o $-CH_3$;
R se selecciona a partir de:



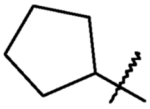
,



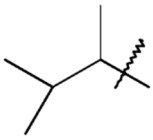
,



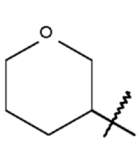
,



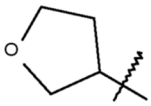
,



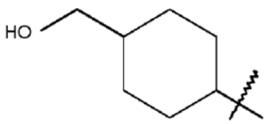
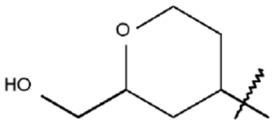
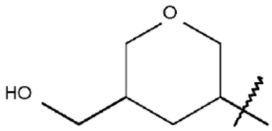
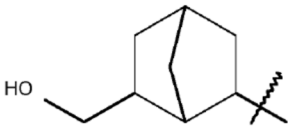
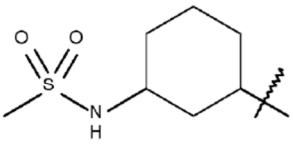
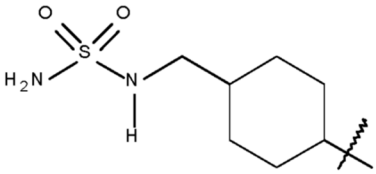
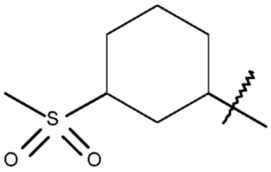
,



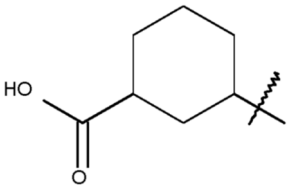
,



,

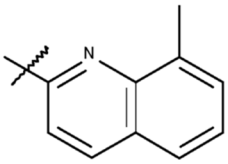
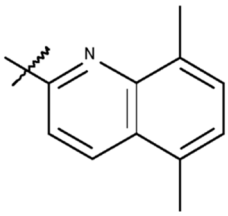
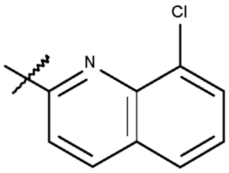
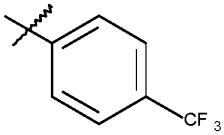
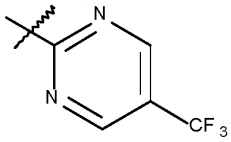








y



;

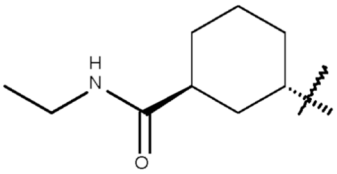
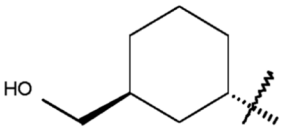
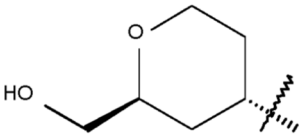
G se selecciona a partir de:

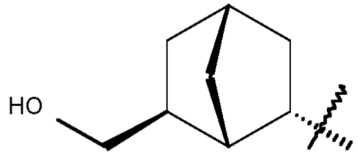






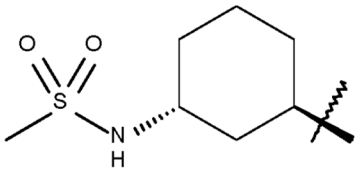
, y ;

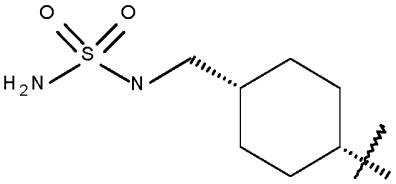
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

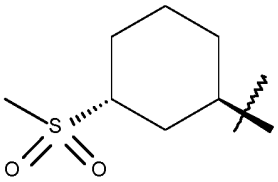
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R se selecciona a partir de:



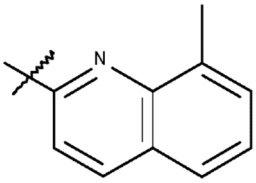
,


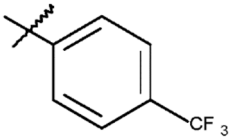
,


, y


.

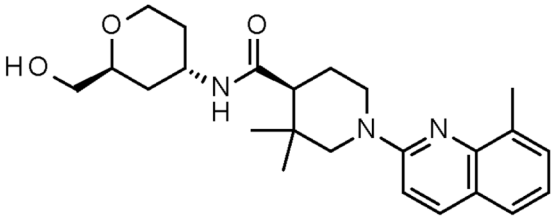
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es:



o


.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato.

7. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos uno de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en terapia.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de artritis u osteoartritis.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento del dolor o la inflamación asociados con artritis u osteoartritis.