

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 477**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2015 PCT/US2015/041245**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16014463**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2015 E 15747311 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3172202**

54 Título: **Ácidos carboxílicos heterocíclicos como activadores de guanilato ciclasa soluble**

30 Prioridad:

22.07.2014 US 201462027376 P

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

28.09.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

BRENNEMAN, JEHRD BURNETT;

GINN, JOHN DAVID;

SARKO, CHRISTOPHER RONALD;

WESTBROOK, JOHN;

ZHANG, ZHONGHUA;

YU, MAOLIN;

HOPKINS, TAMARA DENISE y

LOWE, MICHAEL D.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 784 477 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

Ácidos carboxílicos heterocíclicos como activadores de guanilato ciclasa soluble

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que activan o potencian a la guanilato ciclasa soluble (sGC) y por tato son útiles para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y trastornos que están mediados o sostenidos por la reducción o disminución de la actividad de la guanilato ciclasa soluble, incluyendo enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, diabetes, trastornos fibróticos, trastornos urológicos, trastornos neurológicos y trastornos inflamatorios. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos compuestos para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos.

15 Antecedentes

La guanilato ciclasa soluble (sGC) es un receptor del óxido nítrico (NO) que se encuentra en el citoplasma de muchos tipos de células. En seres humanos, la sGC funcional es un heterodímero compuesto por una subunidad alfa 1 o alfa 2 combinada con la subunidad beta 1 que tiene un grupo hemo prostético. En condiciones no fisiopatológicas, la unión del NO al grupo hemo de la sGC, activa la enzima para catalizar la conversión de guanosina-5'-trifosfato (GTP) en guanosín monofosfato cíclico (cGMP). El cGMP es un segundo mensajero que ejerce efectos modulando isoformas de proteína cinasa dependiente de cGMP (PKG), fosfodiesterasas y canales de iones activados por cGMP. Al hacerlo, se ha demostrado que la sGC modula numerosas rutas asociadas a enfermedades que incluyen hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, fibrosis renal y disfunción eréctil (O. Evgenov et al., Nature Reviews, 2006, 5, 755-768 and Y. Wang-Rosenke et al., Curr. Med. Chem., 2008, 15, 1396-1406).

En condiciones normales, el hierro presente en la sGC se encuentra en estado ferroso que puede unirse al NO y al monóxido de carbono (CO). Sin embargo, en condiciones de estrés oxidativo, que pueden producirse en diversas enfermedades, los informes publicados indican que ni el NO ni el CO pueden activar al hierro del grupo hemo que se oxida al estado férrico. Se establecido la hipótesis de que la incapacidad del NO para señalizar a través de la sGC con un hierro del grupo hemo oxidado, contribuye a los procesos de la enfermedad. Recientemente, se han descrito dos clases nuevas de compuestos que potencian la actividad de la sGC de una manera dependiente del grupo hemo (estimuladores de sGC) e independiente del grupo hemo (activadores de sGC). La actividad de los estimuladores de la sGC se sinergiza con el NO para aumentar la producción de cGMP, mientras que los activadores de sGC son solo aditivos con NO para aumentar los niveles de cGMP (O. Evgenov et al., Nature Reviews, 2006, 5, 755-768). Tanto los estimuladores como los activadores de sGC han demostrado ser beneficiosos en modelos animales de enfermedad. Los activadores de sGC proporcionan la ventaja de poder dirigirse preferentemente a la forma enferma, no funcional de la enzima. Los activadores de sGC incluyen BAY 58-2667 (cinaciguat) (JP Stasch et al., Brit J. Pharmacol., 2002, 136, 773-783) and HMR-1766 (ataciguat) (U. Schindler et al., 2006, Mol. Pharmacol., 69, 1260-1268).

El NO tiene un papel importante en el mantenimiento de la función celular y tisular normal. Sin embargo, la señalización adecuada en la ruta del NO se puede interrumpir en diversas etapas. La señalización del NO puede verse afectada por niveles reducidos de enzimas de óxido nítrico sintasa (NOS), por la actividad de la NOS, la biodisponibilidad del NO, niveles de sGC y actividad de sGC. Los activadores de sGC posibilitan evitar el impedimento funcional producido por todas estas deficiencias. Dado que la activación de la sGC se produce en etapas posteriores de la síntesis de NO o según la disponibilidad de NO, estas deficiencias no afectarán a la actividad de los activadores de la sGC. Como se ha descrito anteriormente, la actividad de la sGC, cuya función se interrumpe por la oxidación del hierro del grupo hemo, se corregirá con los activadores de sGC. Por tanto, los activadores de sGC posibilitan proporcionar beneficios en muchas enfermedades producidas por una señalización defectuosa en la ruta del NO.

La activación de la sGC posibilita proporcionar beneficio terapéutico en la aterosclerosis y arteriosclerosis. Se ha demostrado que el tratamiento con cinaciguat impide la hiperplasia de la neoíntima después de la denudación endotelial por lesión por alambre de la arteria carótida en ratas (K. Hirschberg et al., Cardiovasc. Res., 2010, 87, Suppl. 1, S100, Resumen 343). Ataciguat inhibió la formación de placa aterosclerótica en ratones ApoE-/- alimentados con una dieta rica en grasas (M. van Eickels, BMC Pharmacology, 2007, 7, Suppl. 1, S4). La disminución de la producción de NO en ratones deficientes en óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) aumentó la inflamación vascular y la resistencia a la insulina en respuesta a un exceso de nutrientes. En el mismo estudio, sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), redujo la inflamación vascular y la resistencia a la insulina en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (N. Rizzo et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2010, 30, 758-765). En un modelo de reperfusión e isquemia cerebral, los ratones deficientes para la subunidad alfa1 tenían un volumen de infarto más grande y mayores déficits neurológicos que los ratones de tipo silvestre (D. Atochin et al., Stroke 2010, 41, 1815-1819). Por último, después de una lesión por globo de las arterias carótidas de rata *in vivo*, un estimulador de sGC (YC-1) inhibió la formación de la neoíntima (C. Wu, J. Pharmacol. Sci., 2004, 94, 252-260).

Las complicaciones de la diabetes pueden reducirse a través de la activación de la sGC. La supresión inducida por glucosa de la liberación de glucagón se pierde en los islotes pancreáticos que carecen de PKG, lo que sugiere un papel de la producción de cGMP mediada por sGC en la regulación de la glucosa (V. Leiss et al., BMC Pharmacology, 2009, 9, Suppl. 1, P40).

Desde el punto de vista clínico, está bien establecido que la elevación de cGMP mediante el tratamiento con inhibidores de PDE5, es eficaz para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE). Sin embargo, un 30 % de los pacientes con DE son resistentes al tratamiento con inhibidores de PDE5 (S. Gur et al., Curr. Pharm. Des., 2010, 16, 1619-1633). El estimulador de sGC, BAY-41-2272, puede relajar el músculo del cuerpo cavernoso de una manera dependiente de sGC, sugiriendo por tanto que una mayor actividad de sGC podría proporcionar beneficios en pacientes con DE (C. Teixeira et al., J. Pharmacol. & Exp. Ther., 2007, 322, 1093-1102). Asimismo, los estimuladores de sGC y los activadores de sGC utilizados individualmente o en combinación con el inhibidor de PDE5, pudieron tratar la DE en modelos animales (documento WO 10/081647).

Existen pruebas de que la activación de la sGC puede ser útil para prevenir la fibrosis tisular, incluyendo la del pulmón, hígado, piel y riñón. Se cree que los procesos de transición epitelio-mesénquima (TEM) y conversión de fibroblastos a miofibroblastos, contribuyen a la fibrosis tisular. Cuando se combinó cinaciguat o BAY 41-2272 con sildenafil, se inhibió la conversión de fibroblastos a miofibroblastos en el pulmón (T. Dunkern et al., Eur. J. Pharm., 2007, 572, 12-22). El NO puede inhibir la TEM de las células epiteliales alveolares (S. Vyas-Read et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2007, 293, 1212-1221), lo que sugiere que la activación de la sGC está implicada en este proceso. También se ha demostrado que el NO inhibe la señalización del TGF (factor de crecimiento transformante) beta glomerular (E. Dreieicher et al., J. Am. Soc. Nephrol., 2009, 20, 1963-1974) lo que indica que la activación de la sGC puede inhibir la esclerosis glomerular. En un modelo de suero porcino y en un modelo de fibrosis hepática con tetracloruro de carbono, un activador de sGC (BAY 60-2260) fue eficaz para inhibir la fibrosis (A. Knorr et al., Arzneimittel-Forschung, 2008, 58, 71-80), lo que sugiere que el aumento de la actividad de la sGC puede usarse para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, siglas del inglés *non-alcoholic steatohepatitis*). En los modelos de fibrosis dérmica inducida por bleomicina y de fibrosis cutánea de ratón Tsk-1 (del inglés *tight skin*, piel tensa), el estimulador de sGC, BAY 41-2272, pudo inhibir el engrosamiento dérmico y la diferenciación de miofibroblastos (C. Beyer et al., Ann. Rheum. Dis., 2012, 71, 1019-1026), lo que indica que la activación de la sGC puede ser útil para el tratamiento de la esclerosis sistémica.

Los estudios clínicos han demostrado eficacia utilizando el activador de sGC, cinaciguat, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (H. Lapp et al., Circulation, 2009, 119, 2781-2788). Esto es compatible con los resultados obtenidos de un modelo canino de insuficiencia cardíaca inducida por taquicardia, en el que la infusión intravenosa breve de cinaciguat pudo producir descarga cardíaca (G. Boerrigter et al., Hypertension, 2007, 49, 1128-1133). En un modelo de insuficiencia cardíaca crónica inducida por infarto de miocardio en la rata, HMR 1766 mejoró la función cardíaca y redujo la fibrosis cardíaca que adicionalmente se potenció con ramipril (F. Daniela, Circulation, 2009, 120, Suppl. 2, S852-S853).

Los activadores de sGC pueden usarse para tratar la hipertensión. Esto se ha demostrado claramente en estudios clínicos en los que la dosis de cinaciguat se ajusta en función de la magnitud de la reducción de la presión sanguínea obtenida (H. Lapp et al., Circulation, 2009, 119, 2781-2788). Estudios preclínicos usando cinaciguat, ya habían demostrado con anterioridad, la capacidad de activación de sGC para reducir la presión sanguínea (J.-P. Stasch et al., 2006, J. Clin. Invest., 116, 2552-2561). Se han comunicado hallazgos similares usando también HMR 1766, el activador de sGC (U. Schindler et al., 2006, Mol. Pharmacol., 69, 1260-1268).

La activación de la sGC posibilita reducir la inflamación debido a los efectos sobre el endotelio. BAY 41-2272 y un donador de NO, inhibieron la adhesión y el rodamiento leucocitario en ratones deficientes en eNOS. Se demostró que esto estaba mediado por la regulación negativa de la expresión de la molécula de adhesión P selectina (A. Ahluwalia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 1386-1391). Se demostró que los inhibidores de NOS y sGC aumentaban la expresión de ICAM inducida por endotoxina (LPS) en los vasos de microcirculación mesentérica. Esto fue reducido por un donador de NO de una manera dependiente de cGMP. El tratamiento de ratones con inhibidores de NOS o sGC aumentó la migración, el rodamiento y la adhesión de neutrófilos inducida por LPS o carragenina (D. Dal Secco, Nitric Oxide, 2006, 15, 77-86).

Se ha demostrado que la activación de sGC produce protección frente a lesión por isquemia y reperfusión utilizando BAY 58-2667 en un modelo de corazón tanto aislado como *in vivo* (T. Krieg et al., Eur. Heart J., 2009, 30, 1607-6013). Se obtuvieron resultados similares usando el mismo compuesto en un modelo canino de parada cardiopléjica y circulación extracorpórea (T. Radovits et al., Eur J. Cardiothorac. Surg., 2010).

La capacidad de activación de la sGC para inhibir *in vitro* el crecimiento de células de músculo liso intestinal (A.-M. Pelletier et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2010, 298, G896-G907) es compatible con un papel en las enfermedades inflamatorias intestinales, incluida la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

En algunos estudios se ha indicado la posibilidad de que la activación de la sGC tenga efectos antinociceptivos. En

modelos de nocicepción en ratones (ensayo de retorcimiento) y ratas (hiperalgesia en la pata) de diabetes inducida con estreptozotocina, la elevación de los niveles de cGMP mediante la administración de sildenafil bloqueó la respuesta al dolor, que a su vez se anuló con inhibidor de NOS o sGC (C. Patil et al., *Pharm.*, 2004, 72, 190-195). Se ha demostrado que el inhibidor de sGC, 1H-1,2,4-oxadiazolo4,2-a.quinoxalin-1-ona (ODQ) bloquea los efectos antinociceptivos de diversos agentes, incluidos meloxicam y diselenuro de difenilo en un modelo de dolor inducido con formalina (P Aguirre-Banuelos et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 395, 9-13 y L. Savegnago et al., *J. Pharmacy Pharmacol.*, 2008, 60, 1679-1686) y xilazina en un modelo de presión de pata (T. Romero et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 613, 64-67). Asimismo, ataciguat fue antinociceptivo en el modelo de hiperalgesia térmica desencadenada por inflamación inducida por carragenina y en el modelo de dolor neuropático por lesión nerviosa preservada en ratones (documento WO 09/043495).

Se ha demostrado que la inhibición de PDE9, una fosfodiesterasa específica para cGMP expresada en el cerebro, mejora la potenciación prolongada (F. van der Staay et al., *Neuropharmacol.* 2008, 55, 908-918). En el sistema nervioso central, la sGC es la enzima primaria que cataliza la formación de cGMP (K. Domek-Lopacinska et al., *Mol. Neurobiol.*, 2010, 41, 129-137). Por tanto, la activación de sGC puede ser beneficiosa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y Parkinson.

En un estudio clínico de fase II, el estimulador de sGC, riociguat, fue eficaz en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la hipertensión arterial pulmonar (H. Ghofrani et al., *Eur. Respir. J.*, 2010, 36, 792-799). Estos hallazgos amplían los estudios preclínicos en los que BAY 41-2272 y cinaciguat redujeron la hipertensión pulmonar en modelos de ratón (R. Dumitrascu et al., *Circulation*, 2006, 113, 286-295) y cordero (O. Evgenov et al., 2007, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 176, 1138-1145). Se obtuvieron resultados similares usando HMR 1766 en un modelo de ratón de hipertensión pulmonar (N. Weissmann et al., 2009, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 297, L658-665).

La activación de la sGC posibilita tratar enfermedades renales crónicas. Tanto BAY 58-2667 como HMR 1766, mejoraron la función y estructura renal en un modelo de nefrectomía subtotal de enfermedad renal en rata (P. Kalk et al., 2006, *Brit. J. Pharmacol.*, 148, 853-859 y K. Benz et al., 2007, *Kidney Blood Press. Res.*, 30, 224-233). El tratamiento con BAY 58-2667, mejoró la función renal y la supervivencia en ratas transgénicas con renina hipertensiva (ratas TG(mRen2)27) tratadas con un inhibidor de NOS (J.-P. Stasch et al., 2006, *J. Clin. Invest.*, 116, 2552-2561). El tratamiento con BAY 41-2272 preservó la estructura y la función renal en un modelo crónico de enfermedad renal en ratas inducida por uninefrectomía y tratamiento con anticuerpos anti-thyl (Y. Wang et al., 2005, *Kidney Intl.*, 68, 47-61).

Las enfermedades causadas por coagulación sanguínea excesiva pueden tratarse con activadores de sGC. La activación de sGC usando BAY 58-2667 pudo inhibir la agregación plaquetaria inducida por diversos estímulos *ex vivo*. Además, este compuesto inhibió la formación de trombos *in vivo* en ratones y el tiempo de hemorragia prolongada (J.-P. Stasch et al., 2002, *Brit. J. Pharmacol.*, 136, 773-783). En otro estudio usando HMR 1766, se inhibió la activación plaquetaria *in vivo* en ratas tratadas con estreptozotocina (A. Schafer et al., 2006, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, 26, 2813-2818).

La activación de sGC también puede ser beneficiosa en el tratamiento de trastornos urológicos (documento WO/08138483). Estudios clínicos que utilizan el inhibidor de PDE5, vardenafil, confirman esto (C. Stief et al., 2008, *Eur. Urol.*, 53, 1236-1244). El estimulador de la guanilato ciclasa soluble, BAY 41-8543, pudo inhibir la proliferación de células de músculo liso de próstata, vejiga y uretra, utilizando muestras de pacientes (B. Fibbi et al., 2010, *J. Sex. Med.*, 7, 59-69), proporcionando así más pruebas que confirman la utilidad del tratamiento de trastornos urológicos con activadores de sGC.

Los estudios anteriores proporcionan pruebas sobre el uso de activadores de sGC para tratar enfermedades cardiovasculares, incluida la hipertensión, aterosclerosis, arteriopatía periférica, restenosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar tromboembólica, hipertensión arterial pulmonar, angina estable e inestable, trastornos tromboembólicos. Además, los activadores de sGC posibilitan tratar enfermedades renales, diabetes, trastornos fibróticos, incluidos los de la piel, hígado, riñón y pulmones, trastornos urológicos que incluyen vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil y trastornos neurológicos, incluida la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, así como el dolor neuropático. El tratamiento con activadores de sGC también puede proporcionar beneficios en trastornos inflamatorios tales como psoriasis, esclerosis múltiple, artritis, asma, colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En el documento WO 2012/122340, se desvelan compuestos heterocíclicos útiles como activadores de sGC.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que activan o potencian la sGC y son por lo tanto útiles para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos que se pueden aliviar mediante la activación o potenciación de la sGC incluyendo enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y renales.

En consecuencia, la invención proporciona nuevos compuestos para su uso como medicamentos, más específicamente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se puede mejorar mediante la activación o potenciación de la sGC.

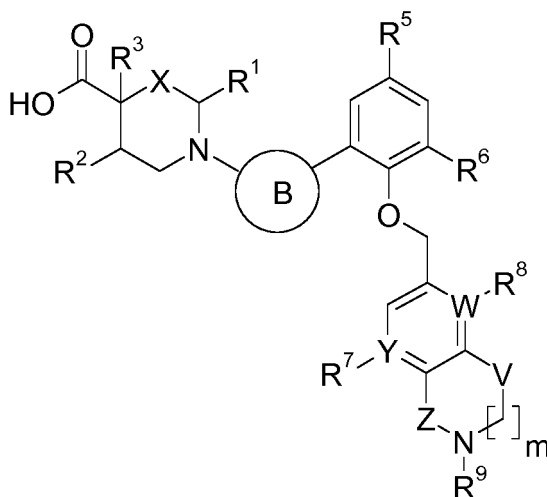
Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y divulga métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procesos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procesos.

En un aspecto más, la presente invención proporciona activadores de la guanilato ciclasa soluble que tienen propiedades de solubilidad consistentes con propiedades farmacocinéticas aceptables. Tal como se conoce en la técnica, los compuestos poco solubles pueden sufrir una pobre exposición al ser humano. Se esperaría que los compuestos de la presente invención tengan propiedades de exposición consistentes con ser un fármaco adecuado.

En un aspecto más, la presente invención proporciona compuestos con propiedades de estabilidad metabólica consistentes con propiedades farmacocinéticas aceptables. Tal como se conoce en la técnica, los compuestos que tienen una pobre estabilidad metabólica pueden no conseguir fácilmente niveles terapéuticos deseados. Se esperaría que los compuestos del presente documento tengan propiedades de estabilidad metabólica consistentes con ser un fármaco adecuado.

Descripción detallada de la invención

En una realización (1), se proporcionan compuestos de fórmula I



I

en donde:

X es un enlace;

Y es C o N;

W es C o N, con la condición de que Y y W no son ambos N;

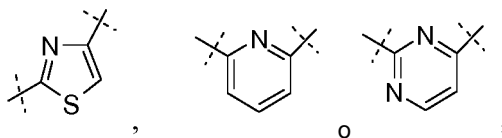
V es $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$ o $-\text{OCH}_2-$, con la condición de que si V es $-\text{OCH}_2-$, entonces Z es $-\text{CH}_2-$ e Y y W son ambos C;

Z es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{10})_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

R¹ es H, Me o $-\text{CH}_2\text{Oalquilo C}_{1-2}$;

R² y R³ junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de 3 miembros condensado;

B es



R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, Me, F, Cl y CF₃;
R⁷ es H, Me, Et, -OMe, CN, F o $-\text{CH}_2\text{OMe}$ o no está presente cuando Y es N;

R⁸ es H, Me o F o no está presente cuando W es N;

R⁹ es $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo,

oxetanilo y [1,4]-dioxanilo o $-\text{CH}(\text{R}^{10})$ heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en pirazina, imidazol, piridilo e isoxazolilo y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo; cada R^{10} es independientemente H o Me;

R^{11} es H o Me;

R^{12} es H o Me;

m es 0 o 1, con la condición de que si m es 0, Z es $-\text{CH}_2-$, V es $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$ y R^{11} y R^{12} son ambos H y

n es 0 o 1 o una sal del mismo.

En una segunda realización (2), se proporcionan compuestos tal como se describen en la realización (1) anteriormente en donde:

X es un enlace;

Y es C o N;

W es C;

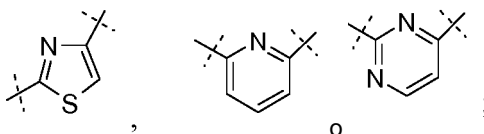
V es $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$;

Z es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{10})_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

R^1 es H, Me o $-\text{CH}_2\text{OMe}$;

R^2 y R^3 junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de 3 miembros condensado;

B es



R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, Me, F y Cl;

R^7 es H, Me, Et, $-\text{OMe}$, CN o F o no está presente cuando Y es N;

R^8 es H, Me o F;

R^9 es $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo;

cada R^{10} es independientemente H o Me;

R^{11} es H o Me;

R^{12} es H o Me;

m es 1 y

n es 0 o 1;

o una sal del mismo.

En otra realización (3), se proporcionan compuestos tal como se describen en cualquiera de las realizaciones (1) o (2) anteriores en donde:

Y es C;

W es C;

V es $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$;

Z es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{R}^{10})_2\text{CH}_2-$ y

R^9 es $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo;

o una sal del mismo.

En otra realización (4), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (3) anteriores, en donde:

X es un enlace;

R^1 es H, Me o $-\text{CH}_2\text{OMe}$; y

R^2 y R^3 junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de 3 miembros condensado; o una sal del mismo.

En otra realización (5), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (4) anteriores en donde:

Z es $-\text{CH}_2-$; o una sal del mismo.

En otra realización (6), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (5) anteriores en donde:

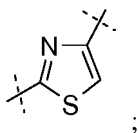
Z es $-C(R^{10})_2CH_2-$ y
 R^{10} es H

5 o una sal del mismo.

En otra realización (7), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (6) anteriores, en donde:

B es

10

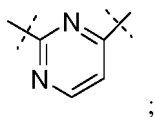


o una sal del mismo.

15 En otra realización (8), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (7) anteriores, en donde:

B es

20

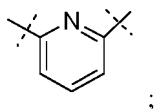


o una sal del mismo.

En otra realización (9), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (8) anteriores, en donde:

B es

25



o una sal del mismo.

30

En otra realización (10), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (9) anteriores, en donde:

R^9 se selecciona entre $-(CH_2)_n$ heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo; o una sal del mismo.

35

En otra realización (11), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (10) anteriores, en donde:

X es un enlace;

Y es C;

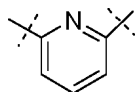
W es $-C(R^{11})(R^{12})-$;

V es C;

Z es $-CH_2-$ o $-C(R^{10})_2CH_2-$;

R^1 es H, Me o $-CH_2OMe$;

45 R^2 y R^3 junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de 3 miembros condensado; B es



R^7 es H, Me, Et, $-OMe$, CN, F o $-CH_2OMe$;

R^8 es H, Me o F;

R^9 es $-(CH_2)_n$ heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo;

R^{11} es H;

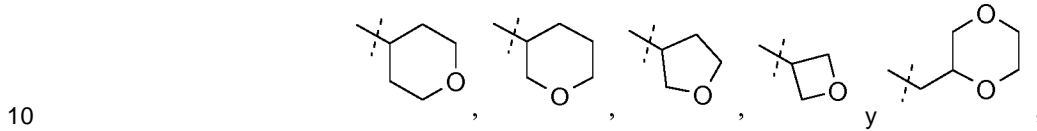
R^{12} es H;

50

n es 0 y
m es 1;

o una sal del mismo.

5 En otra realización (12), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (11) anteriores, en donde:
R⁹ se selecciona entre



o una sal del mismo.

15 En otra realización (13), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (12) anteriores, en donde:
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H y Me; o una sal del mismo.

20 En otra realización (14), se proporcionan compuestos tal como se describen en una cualquiera de las realizaciones (1) a (13) anteriores, en donde:

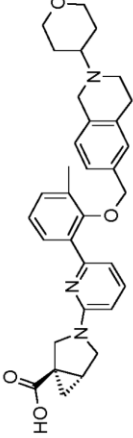
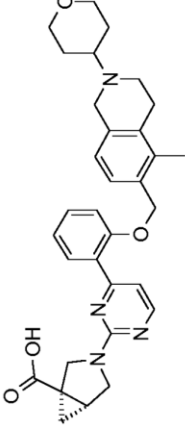
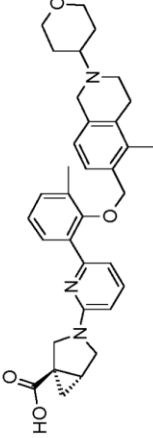
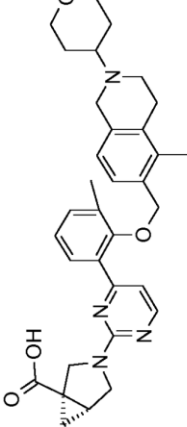
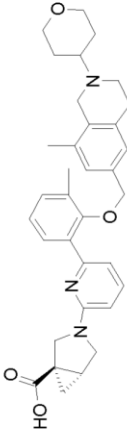
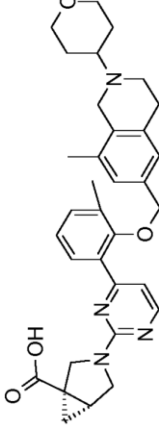
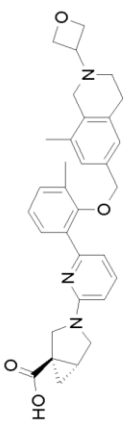
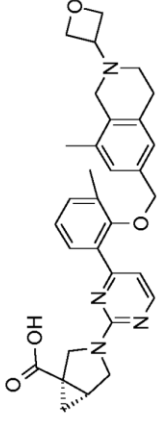
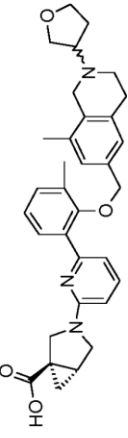
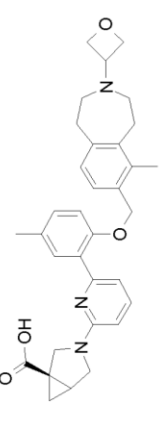
R¹⁰ es H;
R¹¹ es H; y
R¹² es H;

25 o una sal del mismo.

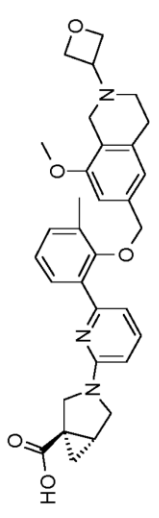
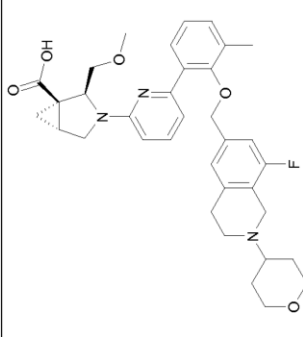
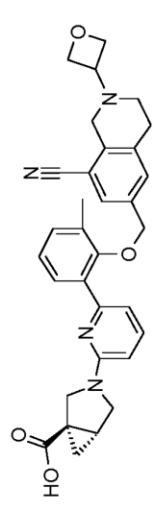
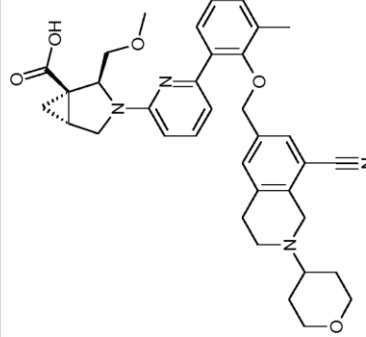
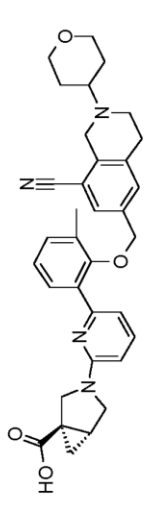
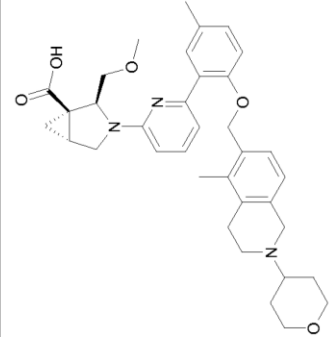
30 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (14) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método terapéutico tal como de describe en el presente documento anteriormente y a continuación.

Los siguientes son compuestos representativos de la invención que se pueden fabricar por los esquemas sintéticos generales, los ejemplos y los métodos conocidos en la técnica.

Tabla 1

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
20		188	
21		189	
22		190	
23		191	
24		198	

(continuación)	
Comp. n.º	Estructura
25	
26	
27	
Comp. n.º	Estructura
212	
213	
215	

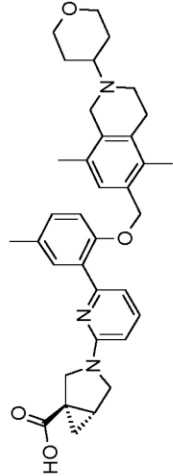
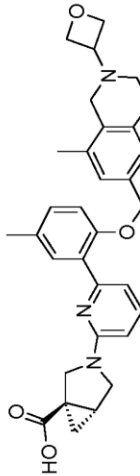
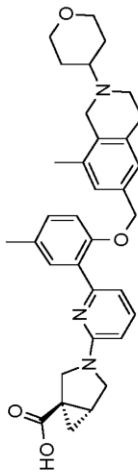
(continuación)	
Comp. n.º	Comp. n.º
<p>28</p> 	<p>216</p> 
<p>29</p> 	<p>217</p> 
<p>30</p> 	<p>218</p> 

(continuación)			
Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
31		219	
32		220	
33		221	

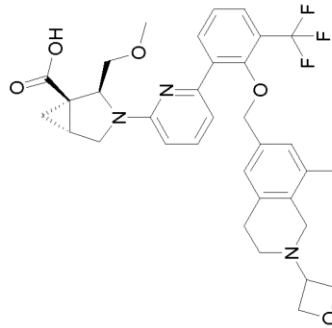
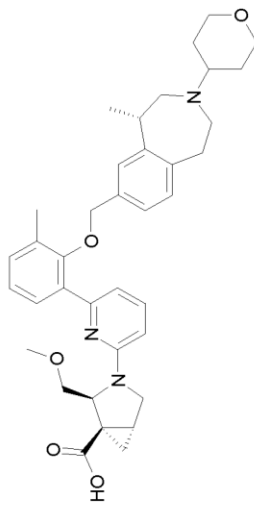
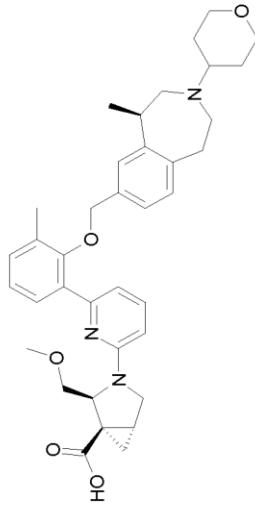
(continuación)		Estructura	Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º
Comp. n.º	Estructura				
34		222			
35		223			
36		224			

(continuación)	
Comp. n.º	Comp. n.º
37	225
38	226
39	227

Estructura

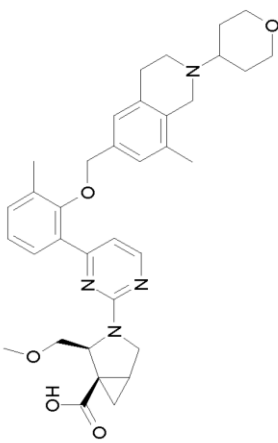


Estructura



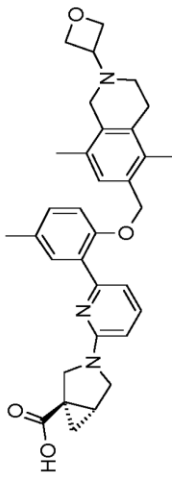
(continuación)	
Comp. n.º	Comp. n.º
40	237
41	243
42	262

Estructura



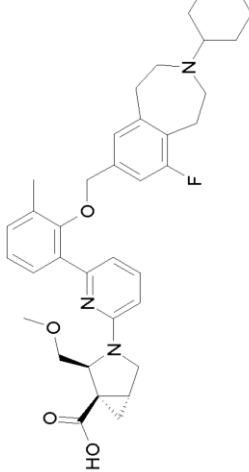
Comp. n.º

Estructura



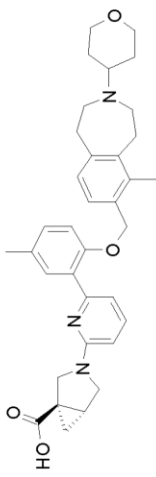
Comp. n.º

Estructura



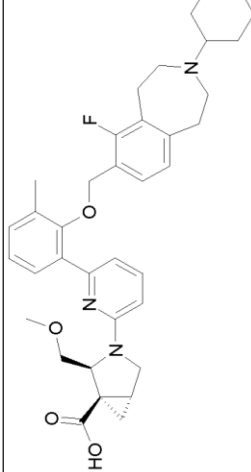
Comp. n.º

Estructura



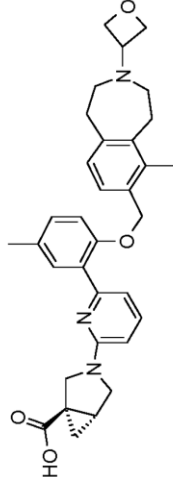
Comp. n.º

Estructura

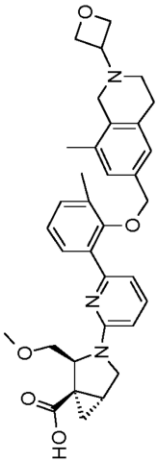
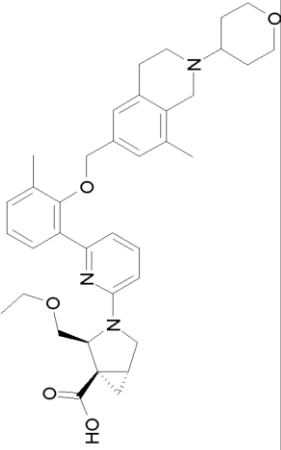
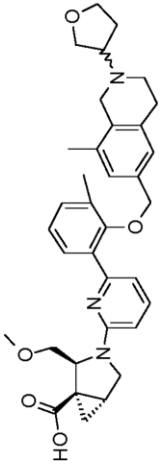
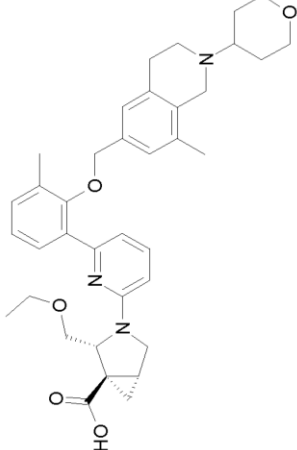
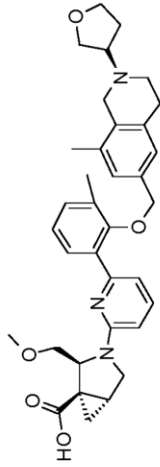
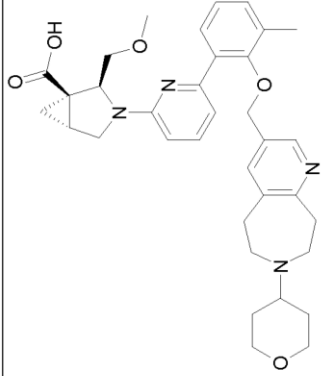


Comp. n.º

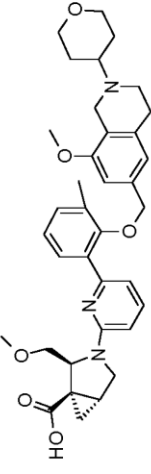
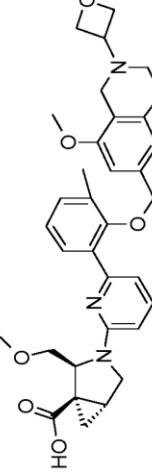
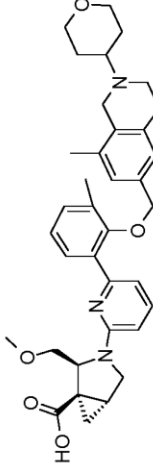
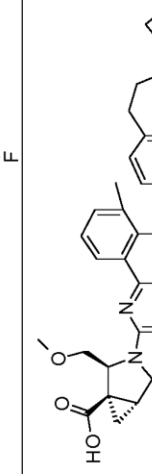
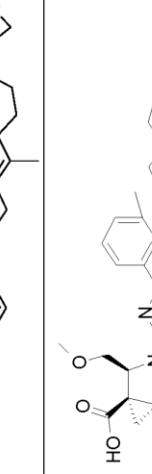
Estructura

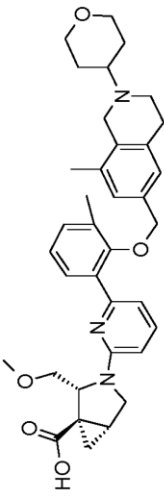
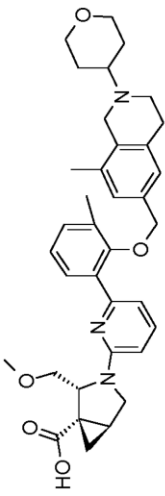
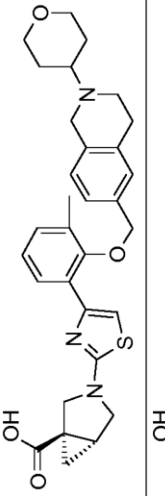
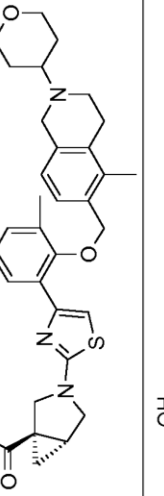
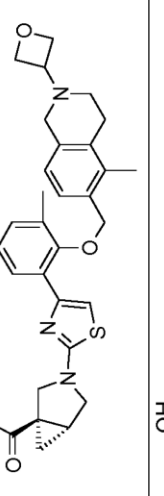
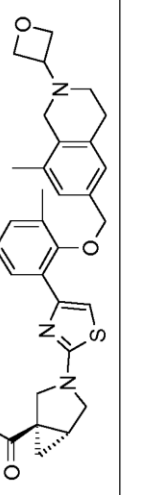


(continuación)	
Comp. n.º	Estructura
Comp. n.º	Estructura
46	
47	
48	
280	
281	
314	

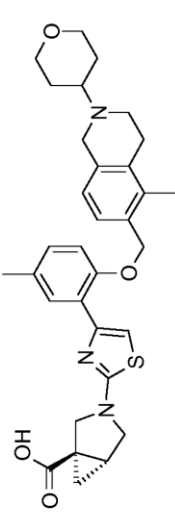
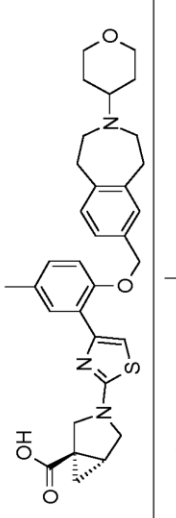
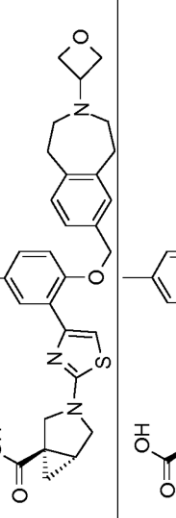
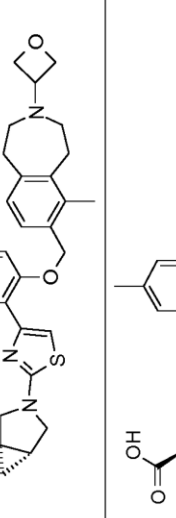
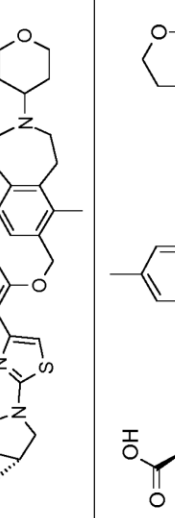
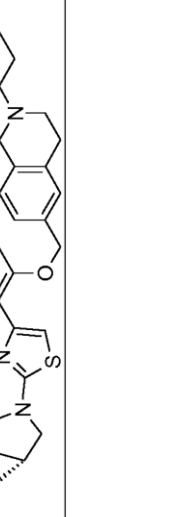
(continuación)	
Comp. n.º	Comp. n.º
<p>Estructura</p>  <p>49</p>	<p>Estructura</p>  <p>315</p>
<p>Estructura</p>  <p>50</p>	<p>Estructura</p>  <p>316</p>
<p>Estructura</p>  <p>51</p>	<p>Estructura</p>  <p>317</p>

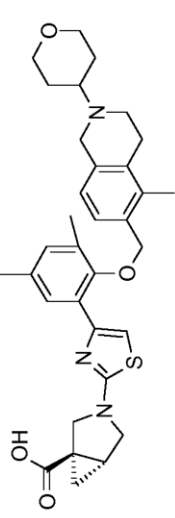
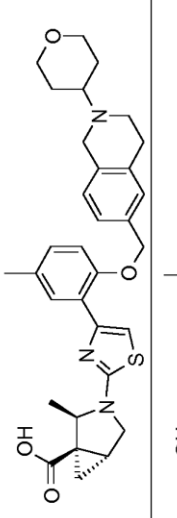
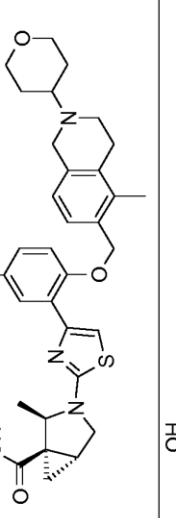
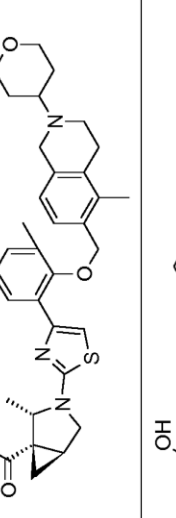
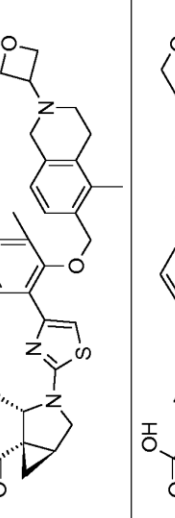
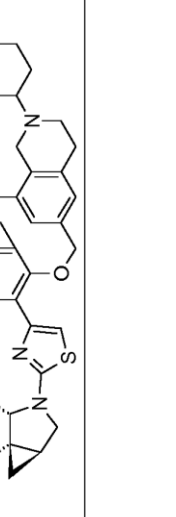
(continuación)	
Comp. n.º	Estructura
52	
53	
54	
55	
56	
318	

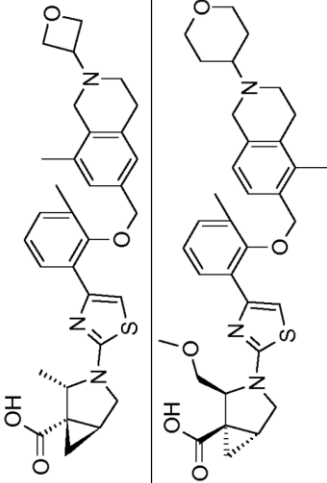
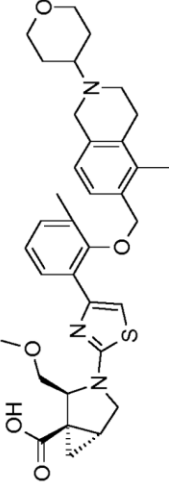
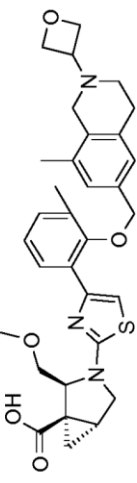
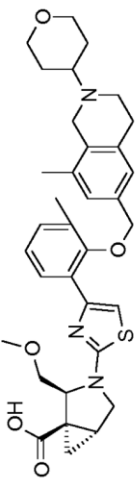
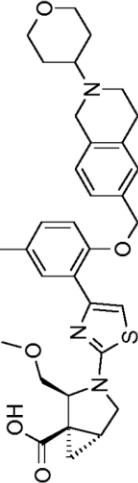
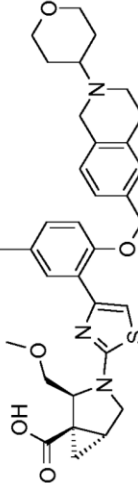
(continuación)		Estructura	Comp. n.º	Estructura
Comp. n.º				
57				
58				
59				
60				
61				

(continuación)		Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
Comp. n.º	62				
Comp. n.º	63				
Comp. n.º	135				
Comp. n.º	136				
Comp. n.º	138				
Comp. n.º	139				

(continuación)		Comp. n.º	Estructura
Comp. n.º			Estructura
140			
141			
142			
143			
144			
145			

(continuación)		Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
146					
147					
148					
149					
150					
151					

(continuación)		Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
Comp. n.º	152				
Comp. n.º	153				
Comp. n.º	154				
Comp. n.º	155				
Comp. n.º	156				
Comp. n.º	157				

(continuación)		Estructura	Comp. n.º	Estructura
Comp. n.º				
158				
159				
161				
162				
163				
164				

En una realización, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos representados en la tabla 1 anterior y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 En otra realización la invención se refiere al grupo de compuestos representados en la tabla 1 que consiste en los compuestos 20-63, 135-136, 138-159, 161-164, 188-191 y 198.

En otra realización la invención se refiere al grupo de compuestos representados en la tabla 1 que consiste en los compuestos 198, 212-213, 215-227, 237, 243, 262-263, 268, 279-281 y 314-318.

10 En otra realización la invención se refiere al grupo de compuestos representados en la tabla 1 que consiste en los compuestos 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 161, 162, 163, 164, 212, 213, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 237, 243, 262, 263, 268, 279, 280, 281, 314, 316, 317 y 318.

15 A menos que se indique específicamente, a través de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado abarcará tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que dichos isómeros y enantiómeros existen, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos tales como, por ejemplo, hidratos que
20 incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

Algunos de los compuestos de fórmula I pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos para usar todos estos tautómeros.

25 La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable o cualquier otro compuesto que, tras la administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto útil para la invención o un metabolito farmacológicamente activo o un residuo farmacológicamente activo del mismo. Debe entenderse que un metabolito farmacológicamente activo significa cualquier compuesto de la
30 invención capaz de ser metabolizado enzimática o químicamente. Esto incluye, por ejemplo, compuestos derivados hidroxilados u oxidados de la fórmula I.

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo.
35 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Por ejemplo, dichas sales incluyen acetatos, ascorbatos, bencenosulfonatos, benzoatos, besilatos, bicarbonatos, bitartratos, bromuros/bromhidratos, edetatos, camsilatos, carbonatos, cloruros/clorhidratos, citratos, edisilatos, etano disulfonatos, estolatos esilatos, fumaratos, gluceptatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos,
40 glicolilarsnilatos, hexilresorcinatos, hidrabaminas, hidroximaleatos, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lactobionatos, malatos, maleatos, mandelatos, metanosulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, mucatos, napsilatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos, fenilacetatos, fosfatos/difosfatos, poligalacturonatos, propionatos, salicilatos, estearatos, subacetatos, succinatos, sulfamidas, sulfatos, tanatos, tartratos, teoclatos, toluenosulfonatos, trietyoduros, amonio, benzatinas, cloroprocaínas, colinas, dietanolaminas, etilendiaminas,
45 megluminas y procaínas. Otras sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares. (véase también *Pharmaceutical salts*, Birge, S. M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar por métodos químicos convencionales a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido. En general, dichas sales se
50 pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o el ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo o una mezcla de los mismos.

55 Las sales de otros ácidos distintos a los mencionados anteriormente que por ejemplo son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoro acetato) comprenden también una parte de la invención.

Además, el uso de profármacos de los compuestos de fórmula I está dentro del alcance de la invención. Los
60 profármacos incluyen aquellos compuestos que, mediante una transformación química simple, se modifican para producir los compuestos de la invención. Las transformaciones químicas simples incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. De manera específica, cuando se administra un profármaco a un paciente, el profármaco se puede transformar en un compuesto divulgado anteriormente en el presente documento, impartiendo de este modo el efecto farmacológico deseado.

65 Los compuestos de la invención son solamente aquellos que se contempla que son "químicamente estables" tal

como apreciarán los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto que pudiera tener una 'valencia colgante' o un 'carbanión' no son compuestos contemplados por los métodos de la invención divulgados en el presente documento.

- 5 En cuanto a todos los compuestos divulgados en el presente documento en esta solicitud, en el caso en el que la nomenclatura sea contraria a la estructura, se entenderá que el compuesto se define mediante la estructura.

Todos los términos, tal como se usan en el presente documento, en esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, se entenderán en su significado habitual, tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "Alquilo C₁₋₄" es un radical hidrocarburo monovalente, alifático, saturado, que contiene 1-4 carbonos tal como metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo o *t*-butilo; "Alcoxi C₁₋₄" es un alquilo C₁₋₄ con un oxígeno terminal, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Debe entenderse que todos los grupos alquilo, alqueno y alquino son lineales o ramificados, ciclados o no ciclados, donde sea estructuralmente posible y a menos que no se especifique de otra manera.

15 Otras definiciones más específicas son como siguen:

La expresión "alquilo C_{1-n}", en donde n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical denota un radical hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, acíclico, con de 1 a n átomos de C. Por ejemplo la expresión alquilo C₁₋₅ abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

El término "-alquilenos C_{1-n}" en donde n es un número entero de 1 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, representa un radical alquilo divalente, de cadena lineal o ramificada, acíclico, que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo el término alquilenos C₁₋₄ incluye -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)-

30 Debe entenderse que el término "heteroátomo", tal como se usa en el presente documento, significa átomos distintos de carbono, tales como O, N, S y P.

En todos los grupos o cadenas de carbono alquilo, opcionalmente se puede sustituir uno o más átomos de carbono por heteroátomos: O, S o N, debe entenderse que si N no está sustituido entonces es NH, debe entenderse también que los heteroátomos se pueden sustituir tanto por átomos de carbono terminales como por átomos de carbono internos dentro de una cadena de carbono ramificada o sin ramificar. Dichos grupos se pueden sustituir tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento por grupos tales como oxo para dar como resultado definiciones tales como, pero sin limitación: alcoxycarbonilo, acilo, amido y tioxo.

40 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, representa un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que además se puede condensar a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

45 El término "heteroarilo" significa un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros aromático o heteroarilo bicíclico de 7 a 11 aromático, en donde al menos uno de los anillos es aromático, en donde el anillo heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros incluyen furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y purinilo. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo bicíclicos de 7 a 11 miembros incluyen benzoimidazolilo, quinolinilo, dihidro-2H-quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo.

55 El término "heterociclilo" significa un radical heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros, no aromático, estable o un radical heterocíclico bicíclico condensado, bicíclico puenteado o espirocíclico, de 6 a 11 miembros, no aromático, estable. El heterociclilo de 5 a 11 miembros consta de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclilo puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos no limitantes de radicales heterocíclicos monocíclicos de 4-8 miembros, no aromáticos, incluyen tetrahydrofuranilo, azetidino, pirrolidino, piranilo, tetrahydropiranilo, dioxanilo, tiomorfolino, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolino, morfolino, piperidino, piperazino y azepino. Los ejemplos no limitantes de radicales bicíclicos condensados de 6 a 11 miembros, no aromáticos, incluyen octahidroindolilo, octahidrobenzofuranilo y octahidrobenzotiofenilo. Los ejemplos no limitantes de radicales bicíclicos puenteados de 6 a 11 miembros, no aromáticos, incluyen 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo y 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo. Los ejemplos no limitantes de radicales espirocíclicos de 6 a 11 miembros, no aromáticos, incluyen 7-aza-espiro[3,3]heptanilo, 7-espiro[3,4]octanilo y 7-aza-espiro[3,4]octanilo. El término "heterociclilo" pretende incluir todas

las formas isoméricas posibles.

5 Se debe entender que el término "halógeno", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, significa bromo, cloro, flúor o yodo. Las definiciones "halogenado", "parcial o completamente halogenado"; "parcial o completamente fluorado"; "sustituido por uno o más átomos de halógeno", incluyen, por ejemplo, mono, di o tri halo derivados en uno o más átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo no limitante sería $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, etc.

10 Cada alquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo o los análogos de los mismos, descritos en el presente documento se entenderá que está opcionalmente parcial o completamente halogenado.

15 Tal como se usa en el presente documento, "nitrógeno" o N y "azufre" o S incluye una forma oxidada de nitrógeno o azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, para un radical $-\text{S}$ -alquilo C_{1-6} , a menos que se indique de otra manera, se entenderá que incluye $-\text{S}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} y $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} , asimismo, $-\text{S}-\text{R}_a$ se puede representar como fenil- $\text{S}(\text{O})_m$ - cuando R_a es fenilo y donde m es 0, 1 o 2.

MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERALES

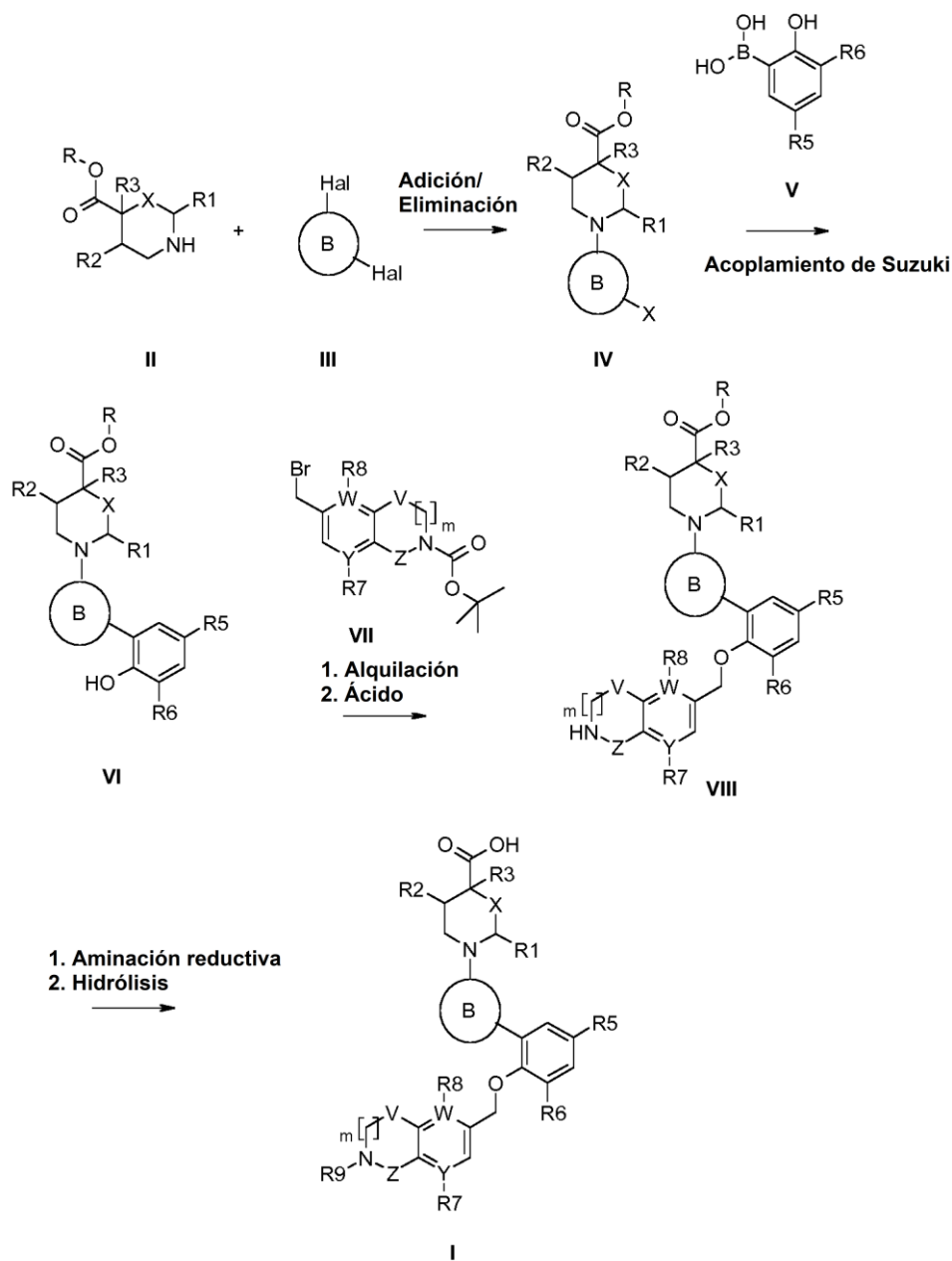
20 Los compuestos de la invención se pueden preparar por los métodos generales y los ejemplos presentados a continuación y los métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactivos particulares usados. A menos que se indique de otra manera, los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción se pueden seleccionar fácilmente por un experto habitual en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en el apartado de Ejemplos de síntesis. Los intermedios usados en las síntesis siguientes o están disponibles en el mercado o se pueden preparar fácilmente mediante los métodos conocidos por los expertos en la técnica. El progreso de la reacción se puede controlar por métodos convencionales tales como cromatografía de capa fina (TLC) cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas (HPLC-MS). Los intermedios y productos se pueden purificar por métodos conocidos en la técnica, incluyendo cromatografía en columna, HPLC, TLC preparativa o recristalización.

30 Los métodos descritos a continuación y en la sección de Ejemplos de síntesis se pueden usar para preparar los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se describe en el esquema 1

35

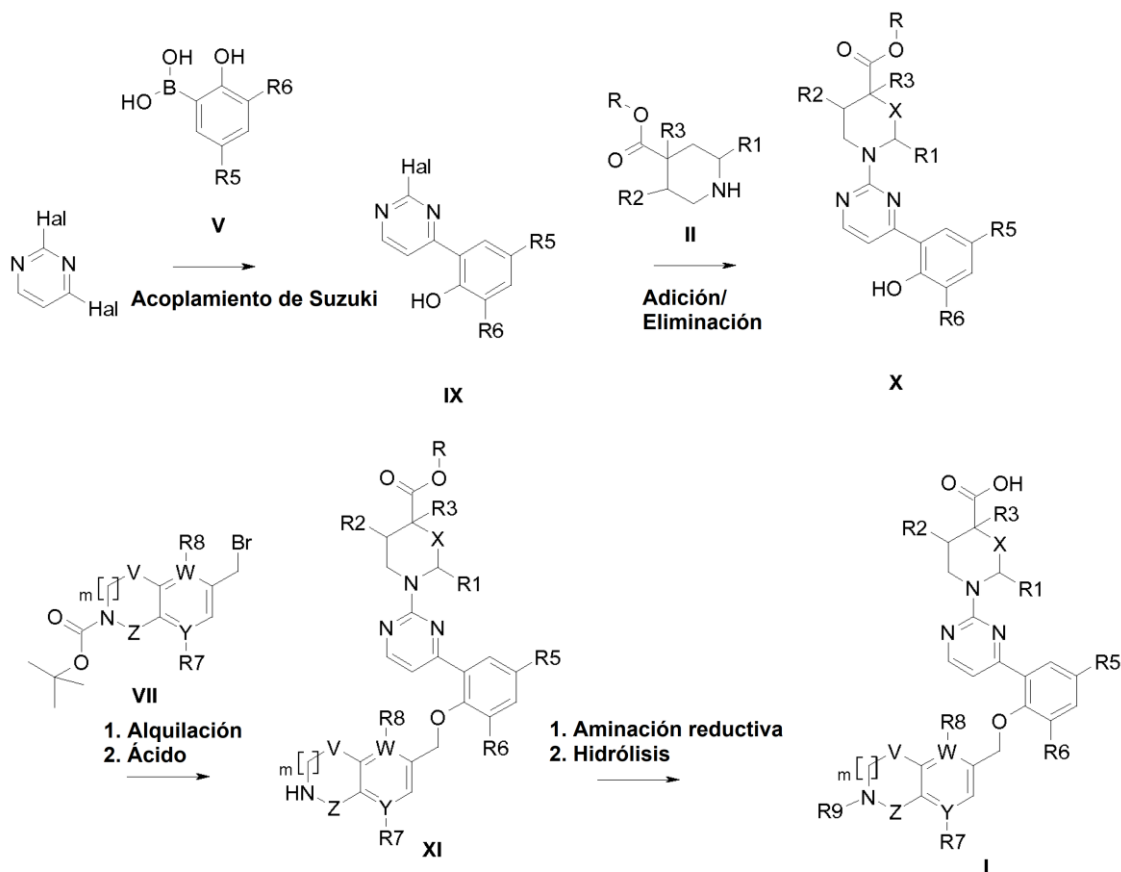
Esquema 1



Tal como se ilustra en el esquema I anterior, la amina II (X = enlace, R = Me, Et o *terc*-butilo) y el heterociclo dihalo (B = 2,6 piridilo o 2,5-tiazol; Hal = Cl o Br) III se someten a reflujo en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida con una base adecuada tal como carbonato potásico (K₂CO₃) proporcionando el heteroarilo IV. El compuesto IV se acopla con especies de boro, V, en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenil)fosfina (0) y una base adecuada tal como Na₂CO₃ en 1,4-dioxano acuoso a aproximadamente 80 °C para proporcionar VI. Alquilación del producto intermedio de fenol, VI con bromuro de alquilo VII, usando una base tal como carbonato de cesio (Cs₂CO₃) en un disolvente tal como acetona. La posterior desprotección del grupo Boc con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético (TFA) proporciona el compuesto VIII. La aminación reductiva de la amina, VIII, con la cetona o el aldehído deseado usando una fuente de hidruro apropiada tal como NaBH₃CN en un disolvente tal como MeOH que contiene un ácido orgánico tal como AcOH a aproximadamente 50 °C, seguido de hidrólisis *in situ* con una base tal como LiOH acuoso (donde R = Me o Et) o usando ácido fórmico (donde R = *terc*-butilo), proporciona el compuesto de fórmula I deseado.

15

Esquema II



Como alternativa, tal como se ilustra en el esquema II, cuando B es un anillo de pirimidina 2,6 disustituido, la 2,6-dihalopirimidina (Cl o Br) de partida se acopla con especies de boro, V, en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenil)fosfina (0) y una base adecuada tal como Na_2CO_3 en 1,4-dioxano acuoso a 80 °C para proporcionar IX. La amina II (X = enlace, R = Me, Et o *terc*-butilo) y IX se someten a reflujo en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida con una base adecuada tal como carbonato potásico (K_2CO_3) proporcionando la aminopirimidina X. Esto se sigue de alquilación del producto intermedio de fenol, X con bromuro de alquilo VII, usando una base tal como carbonato de cesio (Cs_2CO_3) en un disolvente tal como acetona. La posterior desprotección del grupo Boc con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético (TFA) proporciona el compuesto XI. La aminación reductiva de la amina, XI, con la cetona o el aldehído deseado usando una fuente de hidruro apropiada tal como NaBH_3CN en un disolvente tal como MeOH que contiene un ácido orgánico tal como AcOH a aproximadamente 50 °C, seguido de hidrólisis *in situ* con una base tal como LiOH acuoso (donde R = Me o Et) o usando ácido fórmico (donde R = *terc*-butilo), proporciona el compuesto de fórmula I deseado.

Métodos de UPLC/MS

Los tiempos de retención (TR) indicados para los compuestos en la sección de Ejemplos de síntesis se obtuvieron por UPLC/MS usando uno de los métodos siguientes:

Para cada uno de los métodos, los siguientes son idénticos:

Componentes del sistema UPLC/MS- Acquity UPLC con detectores PDA, SQ y ELS.

Detección- condiciones PDA: 210 a 400 nm. Frecuencia de muestreo: 20 pts/s. Respuesta de filtro: rápida.

Condiciones ELSD- ganancia: 1000. Frecuencia de muestreo: 20 pts/s. Temperatura del tubo de deriva: 55 °C. Modo nebulizador: enfriamiento. Presión de gas: 282,685 kPa (41 psi).

Condiciones de MS- Instrumento: Acquity SQD con fuente de ESCi. Modo de ionización: ESI+/- . Tensión de capilaridad: 3,5 kV. Tensión del cono: 5 V. Extractor: 1,3 V. Temperatura de la fuente: 150 °C. Temperatura de desolvatación: 350 °C. Gas de desolvatación: 800 l/h. Gas del cono: 50 l/h.

Las condiciones específicas para cada método son como siguen

ES 2 784 477 T3

Método A1

Columna- Waters BEH C18, 2,1x50 mm, diámetro de partículas de 1,7 um.

- 5 Descripción y gradiente: método de gradiente rápido medio polar. ESI+/- modo iónico 80-1000 Da. Gradiente: A al 90 % a B al 95 % en 1,19 min, parada al 95 % de B a 1,70 min. Caudal 0,8 ml/min. A=(agua al 95 % acetonitrilo al 5 % ácido fórmico al 0,05 %) B=(acetonitrilo ácido fórmico al 0,05 %).

Volumen de inyección de muestra: 1 ul

10

Método A2

Columna: HSS T3 2,1x100 mm, diámetro de partículas de 1,8 um.

- 15 Descripción y gradiente: método de gradiente polar. ESI+/- modo iónico 80-1000 Da. Gradiente: A al 95 % a B al 95 % en 3,65 min parada al 95 % de B a 4,95 min. Caudal 0,6 ml/min. A=(agua al 95 % acetonitrilo al 5 % ácido fórmico al 0,05 %) B=(acetonitrilo ácido fórmico al 0,05 %).

Volumen de inyección de muestra: 1 ul

20

Método A3

Columna: BEH 2,1x50 mm C18, diámetro de partículas de 1,7 um.

- 25 Descripción y gradiente: método de gradiente largo medio polar. ESI+/- modo iónico 80-1000 Da. Gradiente: A al 90 % a B al 95 % en 4,45 min parada al 95 % de B a 4,58 min. Caudal 0,8 ml/min. A=(agua al 95 % acetonitrilo 5 % +ácido fórmico al 0,05 %) B=(Acetonitrilo+ácido fórmico al 0,05 %)

Volumen de inyección de muestra: 1 ul

30

Método A4

Columna: BEH 2,1x50 mm C18, diámetro de partículas de 1,7 um.

- 35 Descripción y gradiente: Método de gradiente rápido medio polar tamponado básico. ESI+/- modo iónico 80-1000 Da. Gradiente: A al 90 % a B al 95 % en 1,19 min parada al 95 % de B a 1,70 min. Caudal 0,8 ml/min. A=(agua al 95 % acetonitrilo al 5 % bicarbonato de amonio 2,5 mM) B=(Acetonitrilo).

Volumen de inyección de muestra: 1 ul

40

Se usa el método A1 para todos los compuestos excepto cuando se indica.

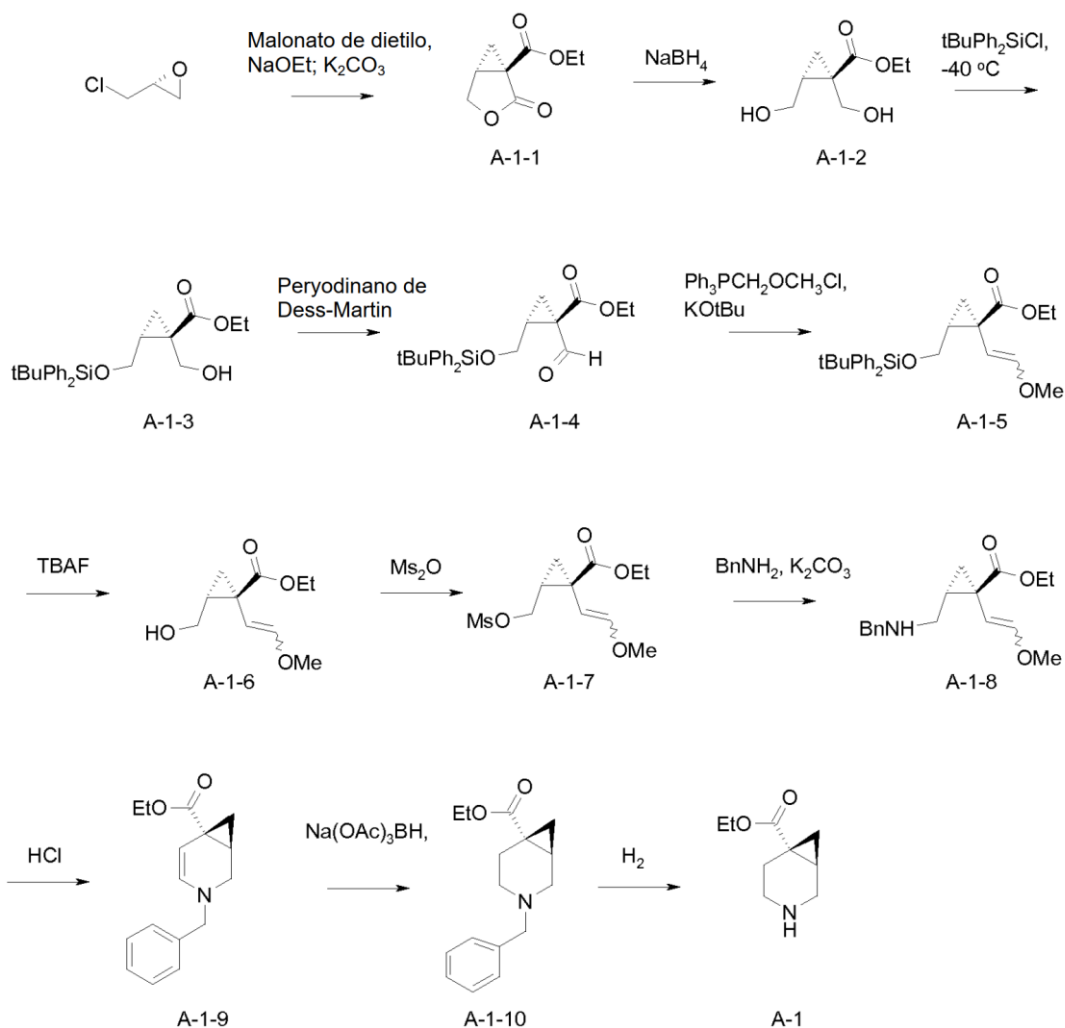
Ejemplos de síntesis

- 45 Los compuestos finales se denominan mediante números de compuestos que corresponden a los números de compuesto de la tabla 1. Los intermedios reciben números con guiones que corresponden a las figuras y números que se muestran en el esquema para cada ejemplo.

Síntesis de los productos intermedios:

50

Ejemplo de referencia 1: Preparación del producto intermedio éster etílico del ácido (S)-3-aza-biciclo[4.1.0]heptan-6-carboxílico (A-1)



5 A una solución en agitación de NaOEt al 21 % en EtOH (53,3 ml, 148,2 mmol) en EtOH anhidro (100 ml), a 0 °C, se le añade lentamente dietilmalonato (25 g, 156 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se deja en agitación hasta que se disuelven los materiales sólidos. Después, se añade gota a gota (*R*)-epi-clorohidrina (10,8 ml, 140,5 mmol) en EtOH (5 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 36 h y después se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con agua. Los orgánicos volátiles se eliminan a presión reducida y el residuo resultante se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica primero por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto en bruto que se recoge en tolueno (100 ml) y se trata con K₂CO₃ (5,1 g, 37,0 mmol). La mezcla se calienta a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se aclara con DCM. El filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar A-1-1 (18 g, 75 % de rendimiento).

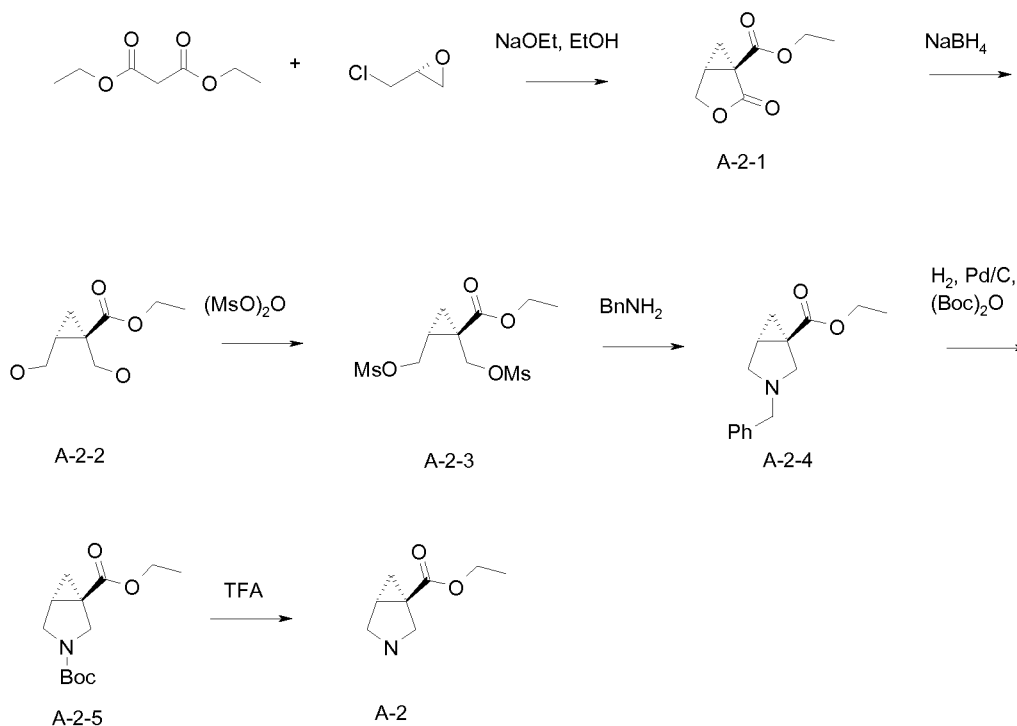
15 A una solución de A-1-1 (17,1 g, 100,3 mmol) en EtOH (150 ml) se le añade borohidruro sódico (2,85 g, 75,4 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h y después se añade HCl 1 N (40 ml) y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se extrae con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-1-2 (9,8 g, 56 % de rendimiento).

20 A una solución en agitación de A-1-2 (7,3 g, 41,9 mmol) en DMF (200 ml), a -40 °C, se le añade imidazol (5,71 g, 83,8 mmol). La solución se agita a esta temperatura durante 1,5 h y después, se añade gota a gota una solución de TBDPS-Cl (11,3 ml, 44,0 mmol) en DMF (70 ml). La solución resultante se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con MeOH y los volátiles orgánicos se eliminan a presión reducida. El residuo se diluye con EtOAc y se lava con agua seguido de salmuera. La fase orgánica se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-1-3 (12,2 g, 71 % de rendimiento).

25

ES 2 784 477 T3

- 5 A una solución en agitación de A-1-3 (11,4 g, 27,6 mmol) en DCM (150 ml), a 0 °C, se le añade peryodinano de Dess-Martin (14,1 g, 33,2 mmol). Después de 30 min a 0 °C, el baño de refrigeración se retira y la agitación se mantiene durante una hora más. El medio de reacción se neutraliza con NaHCO₃ acuoso. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con agua, seguido de salmuera, después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-1-4 (10,5 g, 93 % de rendimiento).
- 10 Una suspensión de cloruro de metoximetiltrifenilfosfina (10,4 g, 30,4 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (3,4 g, 30,4 mmol) en THF (120 ml) se agita a 0 °C durante 30 min.
- 15 A esta suspensión se le añade, gota a gota, una solución de A-1-4 (10,4 g, 25,3 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h, después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-1-5 en forma de una mezcla de dos isómeros (10,0 g, 90 % de rendimiento).
- 20 A una solución en agitación de A-1-5 (10,0 g, 22,8 mmol) en THF (100 ml), enfriada a 0 °C, se le añade TBAF (27,4 ml, 27,4 mmol). La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1,5 h. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-1-6 en forma de una mezcla de dos isómeros (4,2 g, 92 % de rendimiento).
- 25 A una solución en agitación de A-1-6 (2,8 g, 14,0 mmol) en DCM (30 ml), enfriada a 0 °C, se le añade TEA (5,3 ml, 42,0 mmol) seguido de metano sulfónico anhídrido (3,7 g, 21,0 mmol). La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. A la mezcla se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar A-1-7 (3,8 g, 98 % de rendimiento).
- 30 A una solución de A-1-7 (3,8 g, 13,7 mmol) en ACN (30 ml) se le añade bencil amina (2,2 ml, 20,5 mmol), seguido de K₂CO₃ (5,7 g, 41,0 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante una noche, después se enfría a temperatura ambiente. Se forma un precipitado que se elimina por filtración y la almohadilla del filtro se aclara a fondo con ACN. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-1-8 (2,6 g, 66 % de rendimiento).
- 35 A una solución en agitación de A-1-8 (2,6 g, 9,0 mmol) en THF (30 ml), a 0 °C, se le añade HCl 6 N (4,5 ml, 27 mmol). Después de 20 min, el baño de refrigeración se retira y la mezcla de reacción se deja en agitación durante 5 h más. La mezcla de reacción se neutraliza después con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera y se concentra a presión reducida para dar A-1-9.
- 40 A una solución en agitación de A-1-9 en DCE (50 ml), 0 °C, se le añade triacetoxiborohidruro sódico (3,6 g, 17,1 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 h, después se consume el exceso de los reactivos mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con salmuera y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-1-10 (1,4 g, 62 % de rendimiento a partir de A-1-8).
- 45 Se carga un matraz con paladio al 10 % sobre carbono (0,25 g, 0,23 mmol) y la atmósfera se vacía y se vuelve a llenar con argón tres veces. A esto se le añade una solución de A-1-10 (1,00 g, 3,86 mmol) en EtOH (40 ml). La mezcla de reacción se coloca en atmósfera de hidrógeno, se agita a temperatura ambiente durante tres días, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra a presión reducida para proporcionar A-1 (0,72 g, cuant.).
- 50 Ejemplo 2: Preparación del producto intermedio éster metílico del ácido (*R*)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (A-2)



5 A una solución de solución al 21 % de NaOEt (53 ml, 150 mmol) en EtOH (100 ml), enfriada a 0 °C, se le añade dietilmalonato (25 g, 16 mmol). Cuando la mezcla se espesa, se añade más EtOH (50 ml) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se mantiene en agitación hasta que todos los sólidos se disuelven. A la mezcla se le añade, gota a gota, una solución de (*R*)-epiclorohidrina (10,8 ml, 140 mmol) en EtOH (5 ml). Después de la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 36 h y después, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua. La solución se extrae con EtOAc y los extractos combinados se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-2-1(13,5 g, 51 % de rendimiento).

10 A una solución de A-2-1 (11,5 g, 68 mmol) en EtOH (150 ml) se le añade borohidruro sódico (1,9 g, 51 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de una solución 1 N de HCl (40 ml). La mezcla se concentra a presión reducida después se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-2-2 (8,5 g, 72 % de rendimiento).

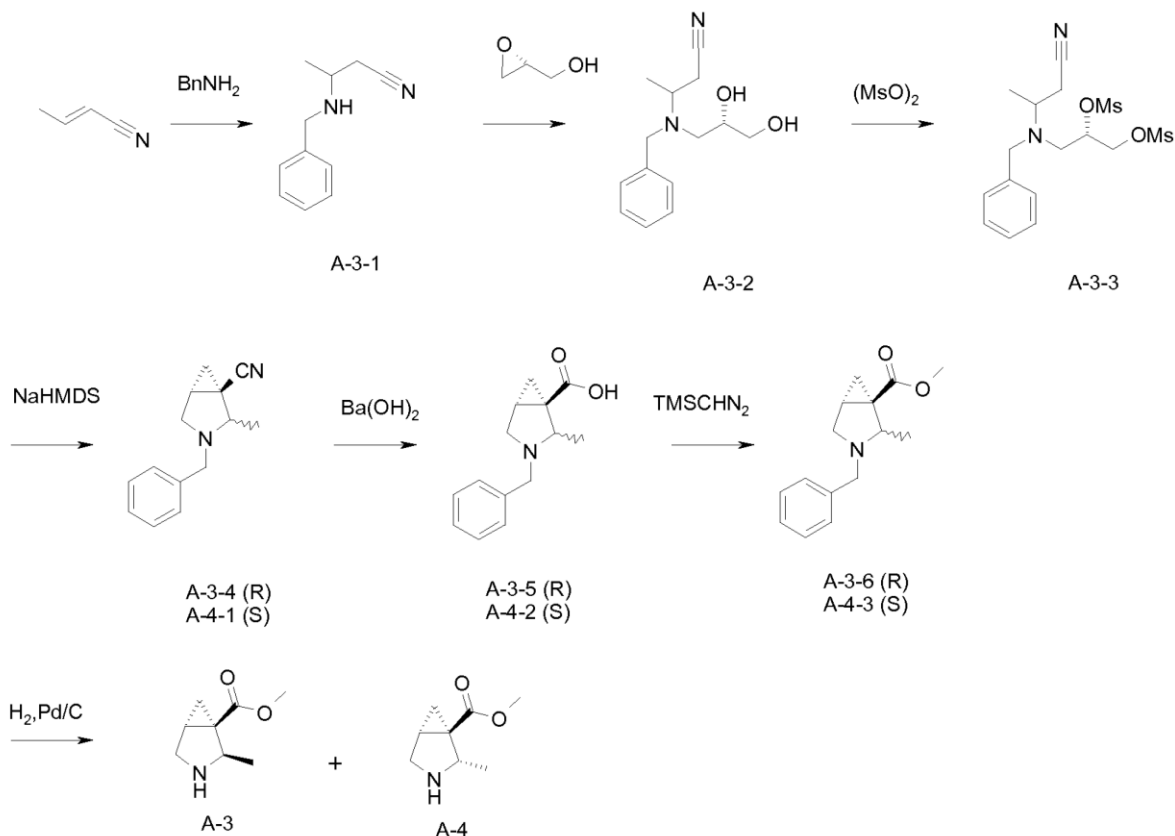
15 A una solución de A-2-2 (8,2 g, 47 mmol) en DCM (100 ml), enfriada a 0 °C, se le añade TEA (25 ml, 190 mmol) seguido de anhídrido sulfónico (20 g, 120 mmol). Después de la adición, la solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. A la mezcla se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ anhidro y se concentran a presión reducida para proporcionar A-2-3 (15,5 g, 96 % de rendimiento).

20 Una solución de A-2-3 (15,5 g, 45 mmol), bencil amina (7,7 ml, 70 mmol) y K₂CO₃ (19 g, 140 mmol) en ACN (150 ml) se calienta a 80 °C durante 36 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se separa por filtración un precipitado y la almohadilla del filtro se aclara con ACN. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-2-4 (8,4 g, 73 % de rendimiento).

25 Una mezcla de amina A-2-4 (1,4 g, 6,0 mmol), Boc₂O (2,0 g, 9,0 mmol) y Pd al 5 %/C (200 mg) en MeOH (60 ml) se agita en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-2-5 (1,5 g, 100 % de rendimiento).

30 A una solución de A-2-5 (1,4 g, 5,8 mmol) en DCM (15 ml), a 0 °C, se le añade TFA (4,4 ml, 58 mmol). El baño de hielo se retira inmediatamente después de la adición de TFA y la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 3 h. Después se eliminan los disolventes a presión reducida y el residuo se diluye con DCM. La mezcla se enfría a 0 °C y se neutraliza con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla heterogénea resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. La mezcla se filtra a través de un separador de fases y la fase acuosa retenida se lava a fondo con DCM. El disolvente se concentra a presión reducida para proporcionar A-2 (0,85 g, 98 % de rendimiento).

Ejemplo 3: Preparación del producto intermedio éster metílico del ácido (1R,2R)-2-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (A-3) y éster metílico del ácido (1R,2S)-2-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (A-4)



5

Una solución de bencil amina (11,2 g, 104 mmol) y crotonitrilo (7,0 g, 110 mmol) en EtOH (125 ml) se calienta a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-3-1 (13 g, 73 % de rendimiento).

10

Una solución de A-3-1 (13 g, 74 mmol) y (*R*)-glicidol (11 g, 150 mmol) en EtOH (100 ml) se calienta a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-3-2 (13 g, 71 % de rendimiento).

15

A una solución del diol A-3-2 (11,5 g, 46,0 mmol) en DCM (150 ml), enfrida a 0 °C, se le añade TEA (29 ml, 232 mmol) seguido de anhídrido sulfónico (24 g, 140 mmol). La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. A la mezcla se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). La mezcla se separa y la capa acuosa se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ anhidro y se concentran a presión reducida para proporcionar A-3-3 (18,5 g, 100 % de rendimiento).

20

A un matraz que contiene THF (250 ml) se le añade una solución 1 N de NaHMDS (100 ml, 100 mmol) en THF. La solución se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una solución de A-3-3 (18,5 g, 46 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min, después se elimina el baño de refrigeración y la agitación continúa a temperatura ambiente durante 2 h. Los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrae con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto A-3-4 (2,4 g, 24 % de rendimiento) y el compuesto A-4-1 (2,7 g, 28 % de rendimiento).

25

La mezcla de nitrilo A-3-4 (2,4 g, 11 mmol) y Ba(OH)₂•8H₂O (5,3 g, 17 mmol) en agua (100 ml) se calienta a reflujo durante 5 días. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y la solución se acidifica mediante la adición de una solución 6 N de HCl. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se suspende en EtOH. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-3-5 (2,6 g, 99 % de rendimiento).

30

A una solución de A-3-5 (2,6 g, 11 mmol) en MeOH (50 ml), enfrida a 0 °C, se le añade TMSCHN₂ hasta que persiste un color amarillento. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min y después, el exceso de reactivos se

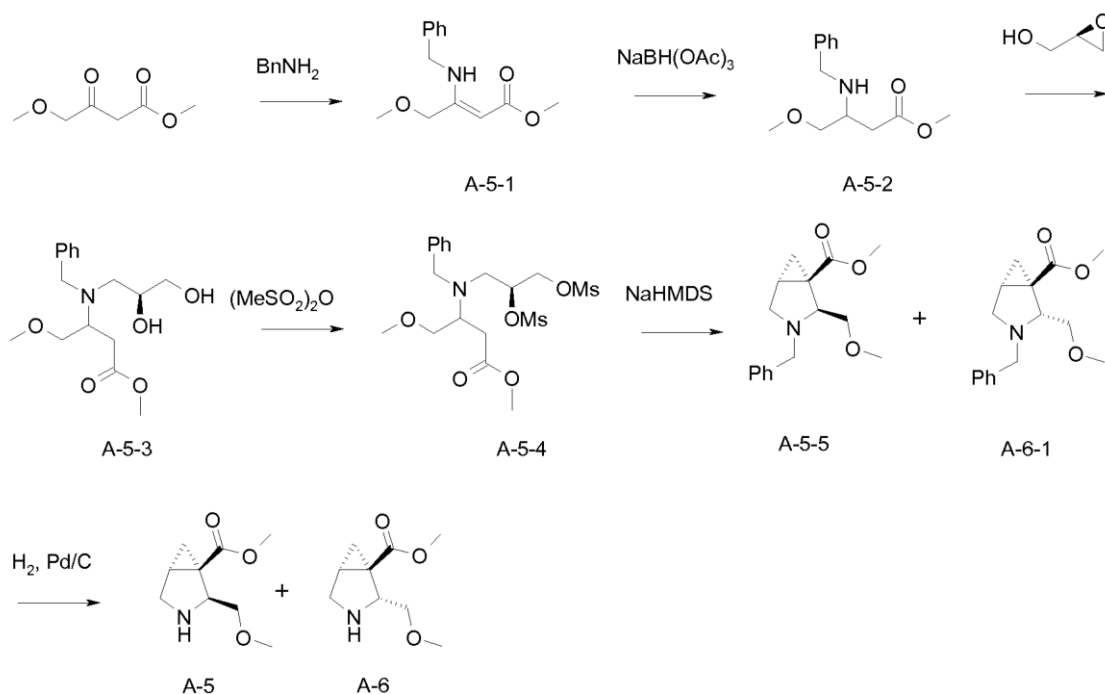
35

consume mediante la adición de ácido acético. La solución se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el A-3-6 (1,8 g, 65 % de rendimiento).

5 Una mezcla de A-3-6 (1,8 g, 7,3 mmol) y Pd al 5 %/C (0,50 g) en MeOH (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y la almohadilla del filtro se aclara con MeOH. El filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar A-3 (1,1 g, 97 % de rendimiento).

10 El intermedio A-4 se puede preparar de un modo similar a partir de A-4-1.

Ejemplo 4: Preparación del producto intermedio éster metílico del ácido (1R,2S)-2-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (A-5) y éster metílico del ácido (1R,2R)-2-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (A-6)



15 Una solución de éster metílico del ácido 4-metoxi-3-oxo-butírico (25 g, 170 mmol), bencil amina (18,3 ml, 171 mmol) y ácido acético (0,50 ml, 8,5 mmol) en tolueno (120 ml) se calienta a 60 °C durante 5 h, después se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se destila azeotrópicamente con tolueno 2 veces para proporcionar A-5-1 (40 g, 100 % de rendimiento).

20 A una solución de A-5-1 (20 g, 85 mmol) en DCE (200 ml), enfriada a 0 °C, se le añade ácido acético (25 ml, 420 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (54 g, 250 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 2 h, después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h más. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se diluye con EtOAc. La mezcla se alcaliniza mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-5-2 (18 g, 89 % de rendimiento).

30 La solución de A-5-2 (18 g, 75 mmol) y (R)-(+)-glicidol (11 g, 150 mmol) en MeOH (100 ml) se calienta a reflujo durante 2 días, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-5-3 (14 g, 59 % de rendimiento).

35 A una solución de A-5-3 (10 g, 32 mmol) en DCM (100 ml), enfriada a 0 °C, se le añade TEA (20 ml, 160 mmol), seguido de sulfónico anhídrido (17 g, 96 mmol). La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. La mezcla se diluye con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ anhidro y se concentran a presión reducida para proporcionar A-5-4 (15 g, 100 % de rendimiento).

40 Se carga un matraz con THF (150 ml) seguido de una solución 1 N de NaHMDS en THF (70 ml, 70 mmol). La solución se enfría a -20 °C, después se añade gota a gota una solución de A-5-4 (15 g, 32 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agita a -20 °C durante 1 h, después se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y en agitación

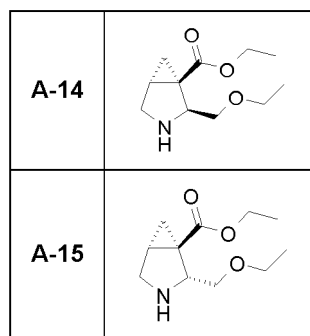
durante 2 h más. La reacción se interrumpe mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con salmuera y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar A-5-5 (1 g, 11 % de rendimiento) y A-6-1 (2,1 g, 21 % de rendimiento).

5 Una mezcla de A-5-5 (1,6 g, 5,8 mmol) y Pd al 5 %/C (0,50 g) en MeOH (10 ml) se agita durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y la almohadilla del filtro se aclara con MeOH. El filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar A-5 (1,1 g, 100 % de rendimiento)

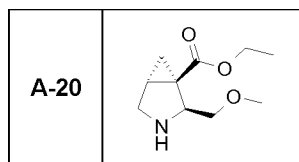
10 El intermedio A-6 se puede preparar de un modo similar a partir de A-6-1.

Los intermedios A-14 y A-15 se pueden preparar como se describe para los intermedios A-5 y A-6 usando éster etílico del ácido 4-etoxi-3-oxo-butírico.

15

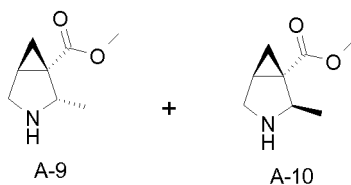


El intermedio racémico A-20 se puede preparar como se describe para los intermedios A-5 usando glicidol racémico.



20

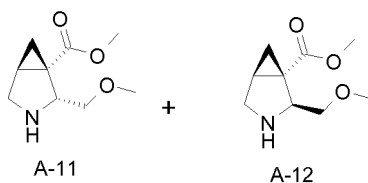
Ejemplo 7: Preparación del producto intermedio éster metílico del ácido (1S,2S)-2-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (A-9) y éster metílico del ácido (1S,2R)-2-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (A-10)



25

Los intermedios A-9 y A-10 se pueden preparar como se describe para los ejemplos A-3 y A-4 en el ejemplo 3 usando (S)-(-)-glicidol.

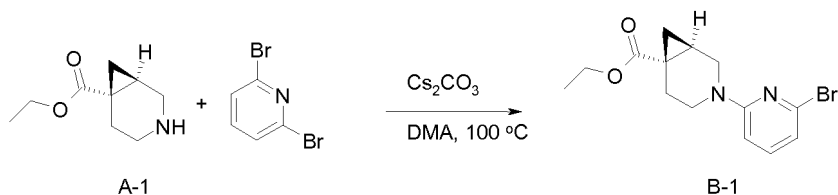
30 Ejemplo 8: Preparación del producto intermedio éster metílico del ácido (1S,2R)-2-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (A-11) y éster metílico del ácido (1S,2S)-2-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (A-12)



35

Los intermedios A-11 y A-12 se pueden preparar como se describe para los intermedios A-5 y A-6 en el ejemplo 4 usando (S)-(-)-glicidol.

Ejemplo de referencia 9: Preparación del producto intermedio éster etílico del ácido (1R,6S)-3-(6-bromo-piridin-2-il)-3-aza-biciclo[4.1.0]heptan-6-carboxílico (B-1)

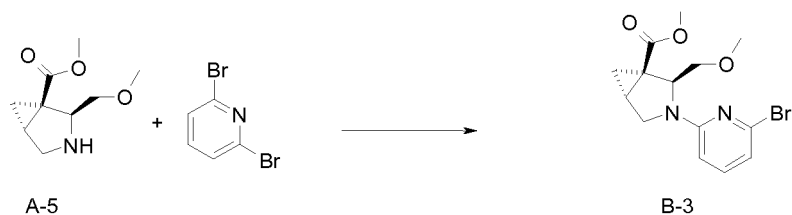


5 A una solución de A-1 (2,01 g, 11,8 mmol), en DMA (30 ml), se le añade 2,6-dibromopiridina (3,65 g, 15,4) seguido de carbonato de cesio (8,11 g, 24,9 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante una noche y después, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y MTBE. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con MTBE. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar B-1 (2,6 g, 68 % de rendimiento).

Los productos intermedios siguientes se pueden preparar de una manera similar usando los reactivos apropiados.

B-2		B-11	
B-8			
B-9			
B-10			

15 Ejemplo 10: Preparación del producto intermedio éster metílico del ácido (1R,2S)-3-(6-bromo-piridin-2-il)-2-metoximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (B-3)

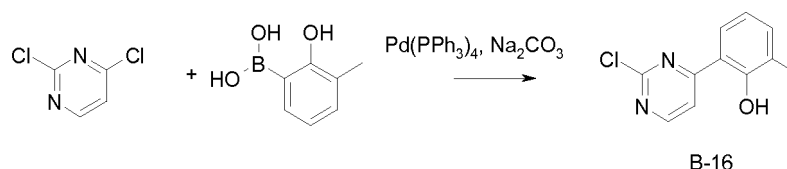


20 Una suspensión de A-5 (1,1 g, 5,8 mmol) y 2,6-dibromopiridina (4,2 g, 17 mmol) en 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (3,5 ml, 17 mmol) se calienta a 130 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. La mezcla se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ seguida de salmuera y después, se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar B-3 (1,7 g, 84 % de rendimiento).

25 Los productos intermedios siguientes se pueden preparar de una manera similar usando los reactivos apropiados. El intermedio B-26 es racémico, generado a partir del producto intermedio racémico A-20.

B-4		B-21	
B-5		B-22	
		B-26	

Ejemplo 11: Preparación del producto intermedio 2-(2-cloro-pirimidin-4-il)-6-metil-fenol (B-16)



5

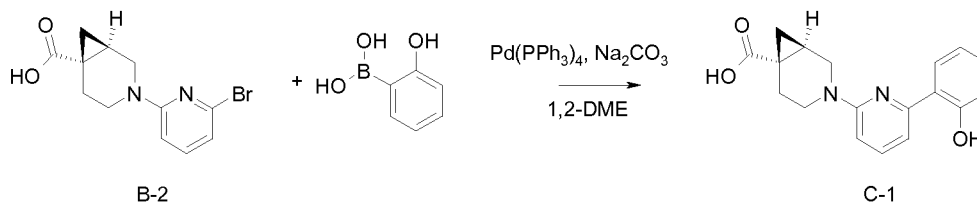
A una solución de 3,0 g (20 mmol) de 2,4-dicloro-pirimidina en una mezcla 10:1 de dioxano:agua (220 ml) se le añaden 3,3 g (22 mmol) de ácido 2-hidroxi-3-metil-fenil borónico seguido de 6,0 g (57 mmol) de carbonato sódico. Se burbujea argón a través de la solución durante 15 min, después se añaden 2,4 g (2,1 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). La reacción se calienta durante una noche a 100 °C, después se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de tierra de diatomeas. La almohadilla del filtro se lava con EtOAc, después se coloca sobre un matraz receptor nuevo se lava con una mezcla 1:1 de MeOH:DCM. El filtrado se concentra a presión reducida hasta B-16 (1,60 g, 36,0 %)

15 Los productos intermedios siguientes se pueden preparar de una manera similar usando los reactivos apropiados.

B-14	
B-15	

Ejemplo de referencia 13: Preparación del producto intermedio ácido (1R,6S)-3-[6-(2-hidroxi-fenil)-piridin-2-il]-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-6-carboxílico (C-1)

20



Una solución de B-1 (0,204 g, 0,628 mmol) y ácido 2-hidroxfenilborónico (0,113 g, 0,816 mmol) en 1,2-DME (12 ml) se rocía con nitrógeno durante aproximadamente 10 min. Después, se introduce tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,849 g, 0,0735 mmol), seguido de una solución acuosa al 20 % de carbonato sódico (1,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla

25

de reacción se rocía con nitrógeno durante 15 min más y después, se calienta en un reactor de microondas a 125 °C durante 30 min. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar (0,20 g, 96 % de rendimiento) de C-1.

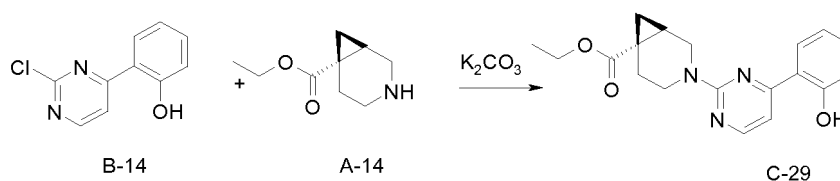
5 Los productos intermedios siguientes se pueden preparar de una manera similar usando los reactivos apropiados.

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
C-4	B-2	
C-5	B-2	
C-6	B-3	
C-7	B-4	
C-8	B-5	
C-16	B-8	
C-17	B-8	
C-18	B-8	
C-19	B-9	
C-20	B-10	

(continuación)

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
C-21	B-11	
C-22	B-11	
C-34	B-3	
C-35	B-3	
C-36	B-3	
C-37	B-3	
C-60	B-21	
C-61	B-22	

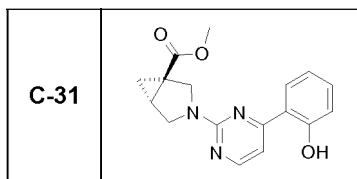
Ejemplo de referencia 15: Preparación del producto intermedio éster etílico del ácido (1R,6S)-3-[4-(2-hidroxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3-aza-biciclo[4.1.0]heptan-6-carboxílico (C-29)



5

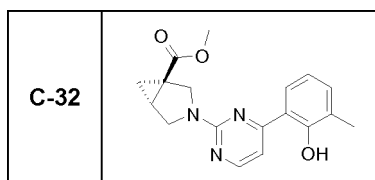
10 A una solución de 0,200 g (0,968 mmol) de B-14 en DMF (5 ml) se le añaden 0,35 g (2,1 mmol) de A-14 seguido de 1,0 g (7,2 mmol) de carbonato potásico. La mezcla se calienta a 80 °C durante 2 días, después se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lava con agua seguida de salmuera, después se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar C-29 (0,221 g, 67,3 %).

El intermedio siguiente se puede preparar a partir de B-14 y A-2 de una manera similar usando los reactivos apropiados.



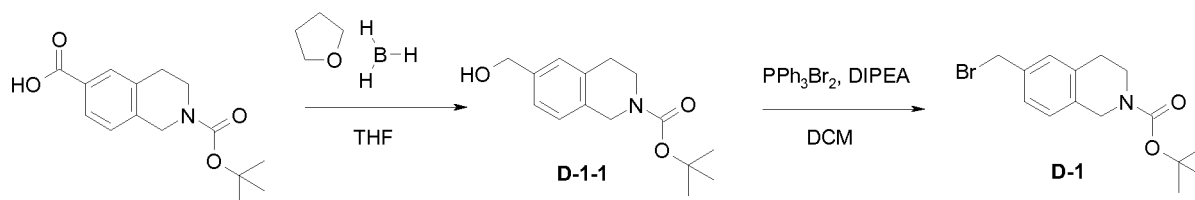
5

El intermedio siguiente se puede preparar a partir de B-16 y A-2 de una manera similar usando los reactivos apropiados.



10

Ejemplo 16: Preparación del producto intermedio *tert*-butil éster del ácido 6-bromometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (D-1)



15

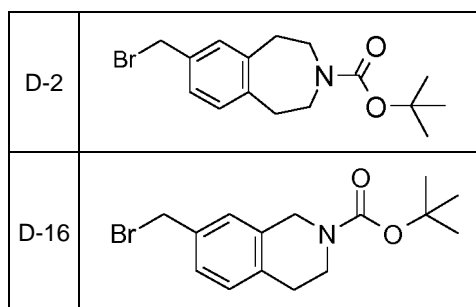
A una solución de 2-*tert*-butil éster del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,6-dicarboxílico (12,50 g, 45,08 mmol) en THF seco (125,0 ml), en atmósfera de nitrógeno a 25 °C, se le añade complejo de borano y THF mediante una jeringa (99,17 ml, 99,17 mmol). La mezcla se agita a 25 °C durante 16 h, después se añade lentamente agua (10,0 ml) seguida de Na₂CO₃ 2,0 M (15,0 ml). Esta mezcla se agita durante 15 min y después se diluye con EtOAc y se recogen las capas orgánicas. Las capas orgánicas se aclaran con HCl 1 M, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para producir D-1-1 (11,8 g, 99,3 % de rendimiento), en forma de un sólido de color blanco.

20

A una solución de alcohol, D-1-1, (9,50 g, 36,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,43 ml, 54,1 mmol) en diclorometano (200,0 ml) se le añade dibromuro de trifenilfosfina (23,79 g, 54,11 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 1 h, después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para producir D-1 (8,74 g, 74 % de rendimiento), en forma de un sólido de color blanco.

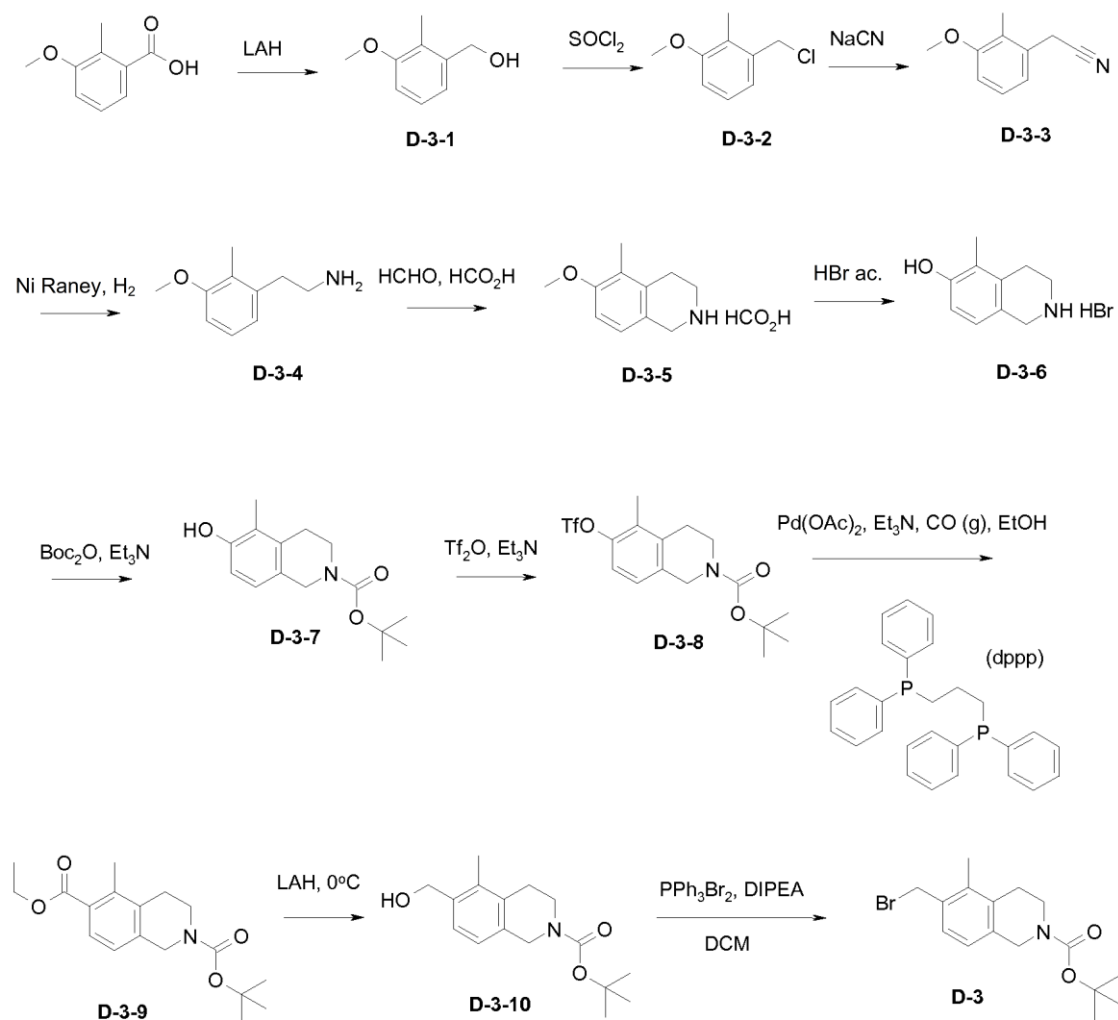
25

30 Los productos intermedios siguientes se sintetizan de una manera similar a partir de reactivos apropiados:



Ejemplo 17: Preparación del producto intermedio *tert*-butil éster del ácido 6-bromometil-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (D-3)

35



- 5 Se añade una solución de ácido 3-metoxi-2-metil-benzoico (350 g, 2,10 mol) en THF (1,4 l) a una suspensión de LAH (95,9 g, 1,40 mol) en THF (2,5 l) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se calienta a reflujo durante 1 h. Después, la mezcla se enfría a 0 °C y se inactiva lentamente mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se añade un gran exceso de Na₂SO₄ sólido y EtOAc, después los sólidos se recogen por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar D-3-1 en bruto (350 g, rendimiento cuant.) que se usa directamente en la etapa siguiente.
- 10 A una solución del compuesto D-3-1 (294,0 g, 1,90 mol) en diclorometano (2,2 l) a -10 °C se le añade cloruro de tionilo (SOCl₂) (460,0 g, 3,90 mol). Después, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h, seguido de concentración a presión reducida para proporcionar D-3-2 en bruto (298 g, 92 % de rendimiento) que se usa directamente en la etapa siguiente.
- 15 Una mezcla del compuesto D-3-2 (298,0 g, 1,8 mol) y NaCN (154,5 g, 2,1 mol) en DMF (1,2 l) se agita a temperatura ambiente durante 12 h, después se extrae con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 50:1) para proporcionar el producto intermedio D-3-3 (230,0 g, 79 % de rendimiento).
- 20 Una mezcla del compuesto D-3-3 (180,0 g, 1,10 mol), Ni Raney (40,0 g) y amoniaco acuoso (250,0 ml) en MeOH (1,0 l) se agita en atmósfera de H₂ (344,738 kPa (50 psi)) a temperatura ambiente durante 5 h. Después, la mezcla se filtra y se concentra para dar el compuesto D-3-4 (165,0 g) que se usa directamente en la etapa siguiente.
- 25 Una solución del compuesto D-3-4 (165,0 g, 1,0 mol) y formaldehído acuoso (HCHO) (37 % en peso, 30 g, 1,0 mol) en ácido fórmico (HCO₂H) (1,5 l) se agita a 50 °C durante una noche. El disolvente se elimina a presión reducida para proporcionar el compuesto D-3-5 (150,0 g) que se usa directamente en la etapa siguiente.
- El compuesto D-3-5 (150,0 g, 847 mmol) se suspende en HBr acuoso (48 %, 1,0 l), después calentó a 100 °C durante una noche. La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona el compuesto D-3-6 (195,0 g) que

se usa directamente en la etapa siguiente.

5 A una solución del compuesto D-3-6 (195,0 g, 799 mmol) en THF (1,0 l) y H₂O (1,0 l) se le añade Et₃N (242,0 g, 2,4 mol) y Boc₂O (174,0 g, 799 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche, después se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (usando 10:1 éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el compuesto D-3-7 (100,0 g, 56 % de rendimiento en 4 etapas).

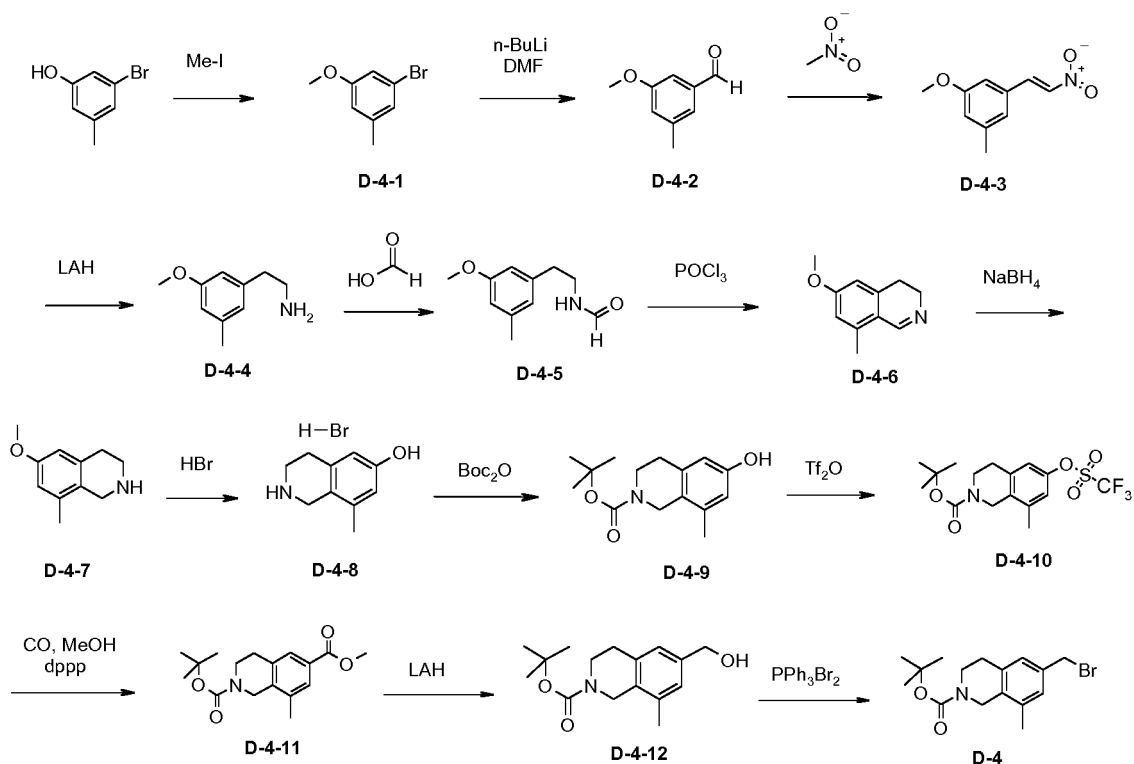
10 A una solución del compuesto D-3-7 (100 g, 380 mmol) y Et₃N (76,8 g, 760 mmol) en diclorometano (1,5 l), enfriada a 0 °C, se le añade anhídrido trifílico (Tf₂O) (107,0 g, 380 mmol) mediante un embudo de adición. Una vez completada la adición de Tf₂O la solución se calienta después a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se trata después con H₂O y diclorometano y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhídrido. Después, la mezcla se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (usando 20:1 éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el compuesto D-3-8 (105 g, 70 % de rendimiento).

20 el compuesto D-3-8 (50,0 g, 127 mmol) se combina con acetato de paladio (II) (5,0 g), dppp (5,0 g) y Et₃N (25,7 g, 254 mmol) en EtOH (1,0 l). Después, la mezcla se agita a 80 °C durante una noche en atmósfera de CO a una presión de 4 MPa. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y los sólidos se eliminan por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (usando 20:1 éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el compuesto D-3-9 (25,0 g, 62 % de rendimiento).

25 A una solución de LAH (12,5 g, 330 mmol) en THF (400 ml), enfriada a -30 °C, se le añade, gota a gota durante 30 min, una solución del compuesto D-3-9 (35,0 g, 110 mmol) en THF (400 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 min, después se trata con H₂O y diclorometano. La fase orgánica es: separada, lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (usando 10:1 éter de petróleo:EtOAc) para proporcionar el producto intermedio D-3-10 deseado (21,1 g, 69 % de rendimiento).

30 A una solución del alcohol D-3-10, (6,00 g, 21,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,65 ml, 32,5 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añade dibromuro de trifenilfosfina (14,3 g, 32,5 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 1 h y después, se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-3 (6,60 g, 90 % de rendimiento), en forma de un sólido de color blanco.

35 Ejemplo 18: Preparación del producto intermedio *terc*-butil éster del ácido 6-bromometil-8-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (D-4).



5 A una mezcla de 3-bromo-5-metil-fenol (185 g; 0,940 mol) y K_2CO_3 (437 g, 3,17 mol) en acetona (2 l) se le añade Mel (424 g, 2,99 mol). La mezcla se agita a 40 °C durante 16 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra a presión reducida. Después de la filtración, la mezcla se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 1-bromo-3-metoxi-5-metil-benceno, D-4-1 (189 g, rendimiento cuant.) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10 A una mezcla de D-4-1 (200 g, 0,995 mol) en THF seco (1,7 l), a -70 °C, se le añade gota a gota una solución de n-BuLi en hexanos (438 ml; 1,09 mol). Después de agitar durante 1 h a -70 °C, se añade gota a gota DMF seca (76,3 g, 1,04 mol) a -70 °C. Después de esto, la mezcla se agita durante 1 h a -70 °C. La mezcla se vierte en NH_4Cl (1 l) y se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a presión reducida para proporcionar D-4-2 (147 g, 98 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

15 La mezcla de D-4-2 (150 g, 0,999 mol) y NH_4OAc (30,8 g, 0,40 mol) en $MeNO_2$ (1,5 l) se somete a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentra, después se diluye con EtOAc (1000 ml) y se lava secuencialmente con agua (1 l), seguida de salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. La mezcla se tritura con PE:EtOAc = 10:1 durante 10 min y el sólido se recoge por filtración para proporcionar D-4-3 (80 g, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

20 A una mezcla de $LiAlH_4$ (78,6 g, 2,00 mol) en THF seco (1 l), a 0 °C, se le añade una solución de D-4-3 (78 g, 0,404 mol) en THF (200 ml). La mezcla se calienta a 70 °C y se agita durante 16 h. La mezcla se enfría a 0 °C, se inactiva lentamente con agua (78 ml), seguida de una solución al 15 % en peso de NaOH (78 ml) y después con más agua (235 ml). Después de la filtración, la mezcla se concentra a presión reducida para proporcionar D-4-4 (40 g, 60 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.

25 La mezcla del compuesto D-4-4 (66 g, 0,40 mol) y ácido fórmico (73,5 g, 1,60 mol) en dioxano (600 ml) se agita durante 16 h a 90 °C. La mezcla se concentra a presión reducida para proporcionar D-4-5 (77 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

30 A una solución de D-4-5 (76,0 g, 0,354 mol) en diclorometano (2,5 l), a 15 °C, se le añade $POCl_3$ (155 g, 1,01 mol). Después de la adición, la mezcla se somete a reflujo durante 3 h, después se enfría a temperatura ambiente. La solución se concentra a presión reducida. Al residuo se le añade agua (1,5 l) y tolueno (1,5 l) y NaOH al 20 % (500 ml). La mezcla se somete después a reflujo durante 1 h, después se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua, seguida de salmuera. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y después, se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para proporcionar D-4-6 (58,5 g, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo.

35

5 A una solución de D-4-6 (58,5 g, 0,334 mol) en MeOH (500 ml), a 0 °C, se le añade NaBH₄ (63,3 g, 1,67 mol). La mezcla se mantiene a 0 °C durante 4 h. La solución se inactiva con HCl 1 N (100 ml). El pH se ajusta a pH 8 mediante la adición de NaHCO₃. La mezcla se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran para proporcionar D-4-7 en forma de un aceite de color pardo.

10 Una solución de D-4-7 en bruto (83 g, 0,47 mol) en una solución de HBr (al 40 % en agua, 500 ml) se calienta a 90 °C durante 12 h. La solución se concentra a presión reducida para obtener D-4-8 que se usa directamente en la reacción siguiente.

15 A una solución de D-4-8 en bruto en DCM (1 l) se le añade Boc₂O (72 g, 0,33 mol) y trietilamina (63 g, 0,62 mol). La mezcla resultante se agita durante 12 h a 15 °C, después se diluye con DCM (1500 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separa y se lava con HCl 0,5 N (100 ml) seguido de salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-4-9 (33,4 g, 34 % de rendimiento a partir de D-4-6) en forma de un sólido de color blanco.

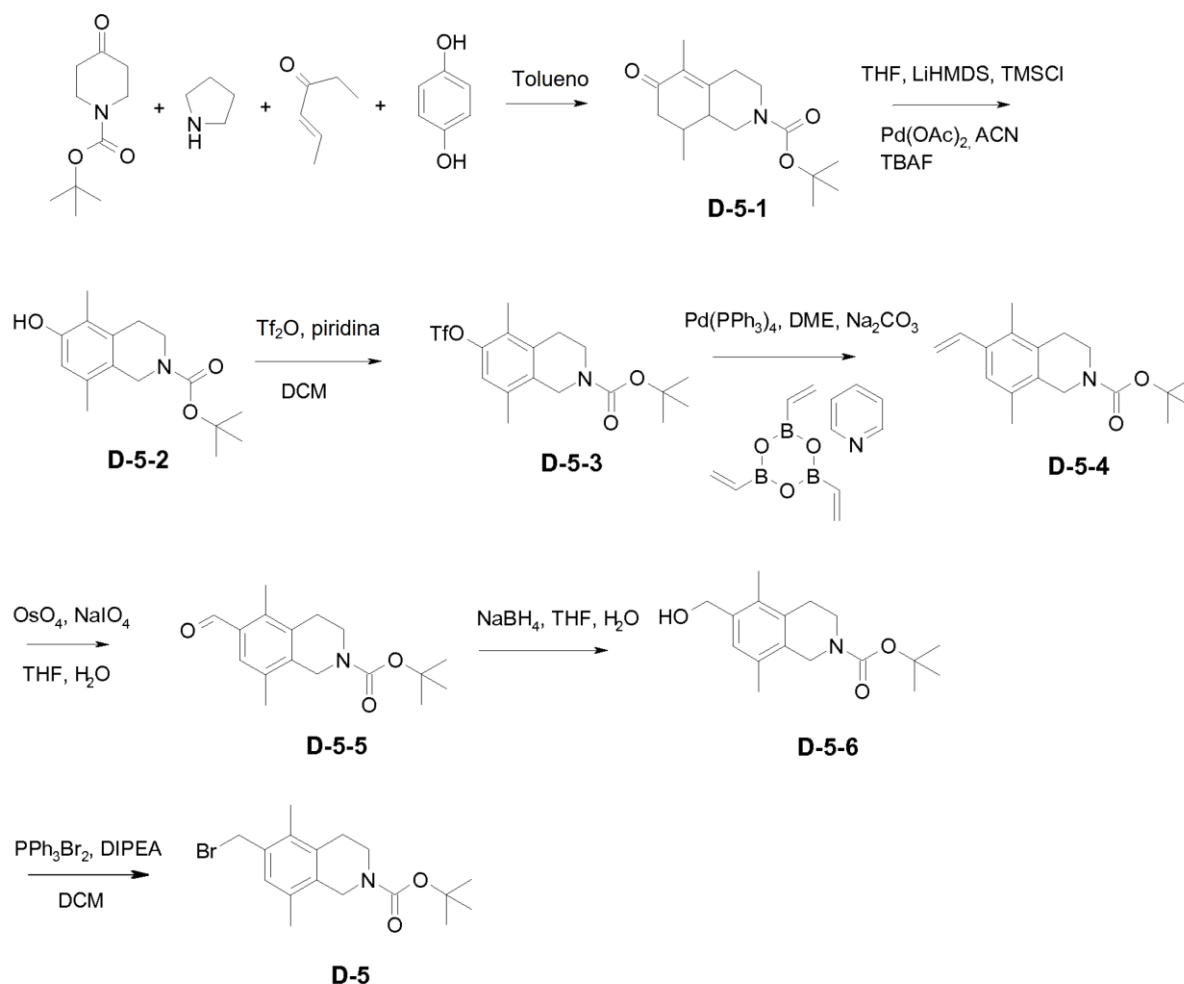
20 A una solución de D-4-9 (33 g; 0,113 mol) y piridina (20,1 g, 0,254 mol) en diclorometano seco (300 ml), a -30 °C, se le añade Tf₂O (39,4 g, 0,139 mol) gota a gota. La mezcla se agita durante 1 h a -30 °C, después se calienta a 15 °C y se agita durante 8 h. La mezcla se diluye con diclorometano (500 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-4-10 (43 g, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

25 Una solución de D-4-10 (43 g, 0,109 mol), Et₃N (33,0 g, 0,327 mol), DPPP (4,53 g) y Pd(OAc)₂ (5 g) en MeOH (500 ml) se agita a una presión de 3 MPa de CO a 90 °C durante 2 días. Después de la filtración y la concentración el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc =50:1) para proporcionar el 2-*terc*-butil éster 6-metil éster del ácido 8-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,6-dicarboxílico, D-4-11 (21 g, 64 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

30 A una solución de D-4-11 (21 g, 0,0693 mol) en THF seco (500 ml), a -50 °C, se le añadió LiAlH₄ (7,4 g, 208 mmol). La mezcla se agita a -50 °C durante 1 h y después se calienta a 0 °C y se agita durante 30 min más. La reacción se inactiva lentamente con agua (7,4 ml), NaOH al 15 % (7,4 ml) y más agua (22,2 ml). La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC prep. El eluyente se concentra a presión reducida para eliminar los orgánicos volátiles. El resto de la mezcla acuosa restante se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida para proporcionar D-4-12 (14,8 g, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

40 A una solución de D-4-12 (13,4 g, 0,0485 mol) y DIEA (11,8 ml, 0,679 mol) en diclorometano (200 ml), a -30 °C, se le añade dibromuro de trifenilfosfina (26,6 g, 0,606 mol). La mezcla resultante se agita 1 h, tiempo durante el cual el baño frío se deja calentar a -10 °C. Los volátiles se eliminan de la mezcla a -10 °C, el residuo se suspende en diclorometano (50 ml) y el filtrado se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-4 (16,2 g, rendimiento cuant.) en forma de un sólido de color blanco.

45 Ejemplo 19: Preparación del producto intermedio *terc*-butil éster del ácido 6-bromometil-5,8-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (D-5).



Una solución de boc-4-piperidinona (14,0 g, 70,3 mmol) y pirrolidina (8,71 ml, 106 mmol) en tolueno (60 ml) se somete a reflujo en condiciones de Dean Stark durante 24 h. La reacción se concentra después a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tolueno (60 ml) y se trata con 4-hexen-3-ona (8,32 ml, 70,3 mmol) e hidroquinona (0,080 g, 0,73 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 24 h, después se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 N. Los extractos orgánicos combinados se secan y se concentran a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso. El material se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-5-1 en forma de un sólido de color amarillo (11,7 g, 60 % de rendimiento).

Se añade gota a gota una solución 1,0 M de LiHMDS en THF (43 ml) a una solución de D-5-1 (10,00 g, 35,79 mmol) en THF (50,0 ml) a -78 °C. Esta mezcla se agita a -78 °C durante 30 min, después se añade gota a gota TMS-Cl (5,45 ml, 42,9 mmol). La mezcla se agita a -78 °C durante 2 h más, después se calienta a temperatura ambiente y se diluye con éter dietílico (200 ml). Esta mezcla se añade a una solución saturada de Na₂CO₃ y las fases se separan. Los extractos orgánicos combinados se secan y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en MeCN (50,0 ml) y se añade Pd(OAc)₂ (8,04 g, 35,8 mmol). La mezcla resultante se enfría en un baño de agua para mantener la temperatura de la reacción por debajo de 35 °C y se agita durante una noche. La reacción se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 200 ml de EtOAc, después se trata con solución 1,0 M de TBAF (50,0 ml). Esta mezcla se agita durante 30 min y después se lava secuencialmente con una solución de HCl 1 N y tiosulfato sódico al 10 %. Los extractos orgánicos se secan y se concentran. El material se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-5-2 en forma de un sólido de color blanquecino (6,11 g, 62 % de rendimiento).

A una solución de D-5-2 (1,50 g, 5,41 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente se le añade piridina (0,87 ml, 11 mmol). La solución se enfría a -30 °C y se añade gota a gota Tf₂O (1,00 ml, 5,95 mmol). La reacción se agita a -30 °C durante 1 h y después se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se diluye con EtOAc, después se lava secuencialmente con solución de HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y después salmuera. La mezcla se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El material resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-5-3 en forma de un sólido

de color blanco (1,61 g, 73 % de rendimiento).

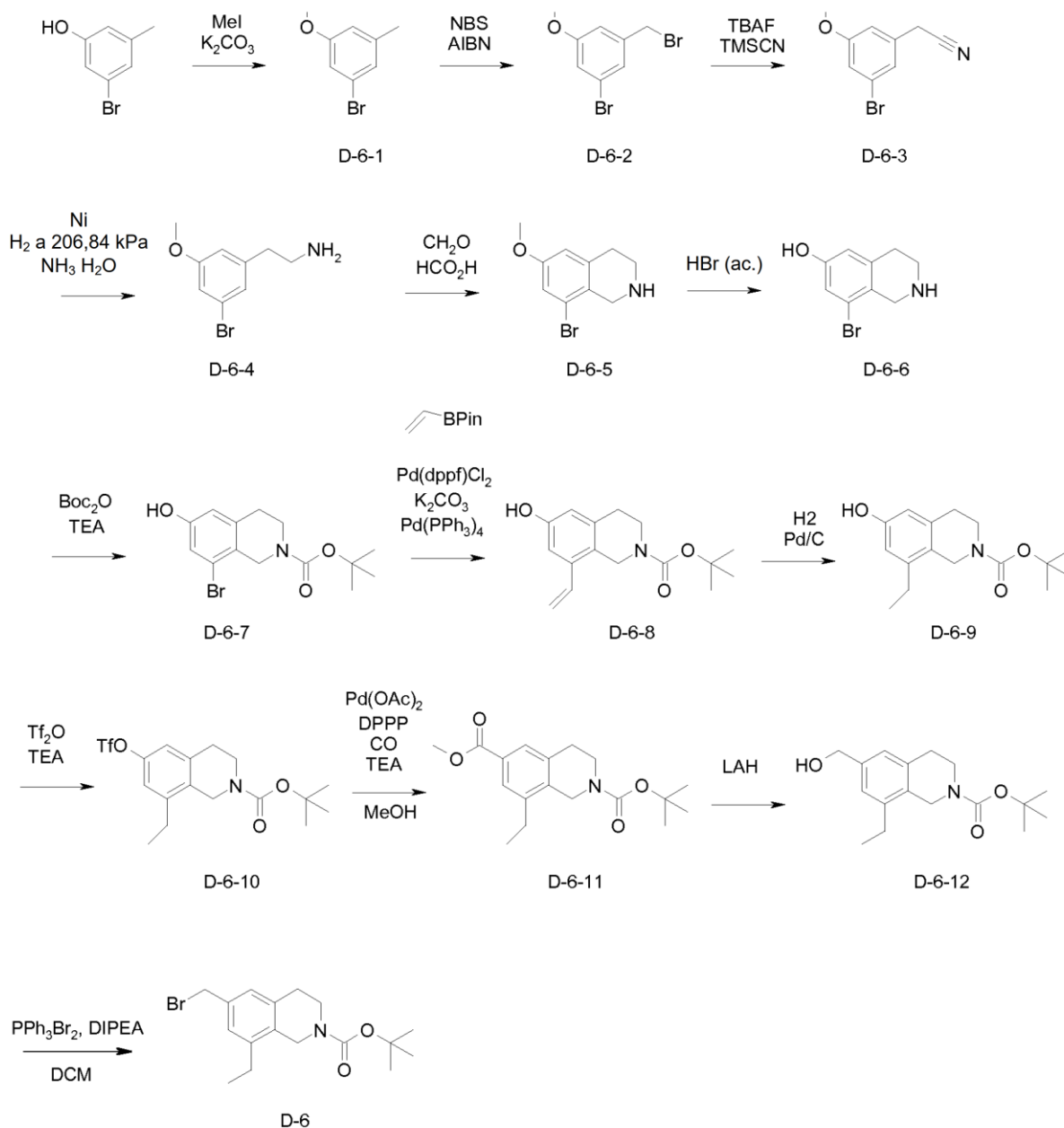
5 El triflato D-5-3 (1,00 g, 2,44 mmol) se combina con el boronato (0,647 g, 2,69 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,144 g, 0,124 mmol) en una mezcla de DME (15,0 ml) y Na₂CO₃ 2,0 M (1,27 ml). La reacción se irradia en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 min. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-5-4, un sólido de color blanco (0,662 g, 94 % de rendimiento).

10 El sustrato D-5-4 (1,03 g, 3,58 mmol), NaIO₄ (2,34 g, 10,9 mmol), OsO₄ al 2,5 % en peso en *i*-BuOH (1,0 ml), THF (12,4 ml) y H₂O (2,4 ml) se combinan a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante una noche en oscuridad, después se diluye con agua y diclorometano. Las fases se separan usando una frita hidrófoba. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-5-5 en forma de un aceite de color ámbar (0,786 g, 76 % de rendimiento).

15 El aldehído D-5-5 (0,785 g, 2,71 mmol) se disuelve en THF (5,0 ml) y MeOH (5,0 ml). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade NaBH₄ (0,156 g, 4,07 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de una solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con una solución de NH₄Cl seguido de salmuera. La fase orgánica se seca después sobre MgSO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El material resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-5-6 (0,626 g, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

25 A una solución del alcohol D-5-6 (0,300 g, 1,03 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,269 ml, 1,54 mmol) en diclorometano (10,0 ml), a 0 °C, se le añade dibromuro de trifetilfosfina (0,679 g, 1,54 mmol). La reacción se agita durante 2 h y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-5 (0,338 g, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

30 Ejemplo 20: Preparación del intermedio 8-etil-6(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (D-6)



- 5 A la mezcla de 3-bromo-5-metilfenol (300 g, 1,60 mol) y K_2CO_3 (665 g, 4,8 mol) en DMF (2000 ml) a temperatura ambiente se le añade MeI (250 g, 1,8 mol) gota a gota. La mezcla se agita durante una noche después se diluye con H_2O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-1 (165 g, 52,0 % de rendimiento).
- 10 Una mezcla de D-6-1 (100 g, 497 mmol), NBS (88,5 g, 497 mmol) y AIBN (10 g, 50 mmol) en CCl_4 (700 ml) se calienta a reflujo durante 12 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con H_2O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-2 (48 g, 42 % de rendimiento).
- 15 Se agita una solución del compuesto D-6-2 (80,0 g, 286 mmol) y TMSCN (28,2 g, 286 mmol) en MeCN (600 ml) a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se enfría a 0°C y se añade TBAF (74,6 g, 286 mmol). La mezcla se agita durante 12 h después se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-3 (39 g, 60 % de rendimiento).
- 20 Una solución de D-6-3 (12 g, 53 mmol) y Ni(s) (10 g) en una mezcla de MeOH (80 ml) e hidróxido de amonio (80 ml)

ES 2 784 477 T3

se agita a temperatura ambiente durante 5 horas en atmósfera de 344,738 kPa (50 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar D-6-4 (8 g), que se usa directamente en la etapa siguiente.

5 Una mezcla de D-6-4 (75 g, 330 mmol) y formaldehído (8,8 g, 290 mmol) en ácido fórmico (500 ml) se agita durante una noche en atmósfera de N₂ a 50 °C. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-5 (54 g, 64 % de rendimiento en 2 etapas).

10 Una mezcla de D-6-5 (45 g, 186 mmol) en una solución acuosa de HBr (400 ml) se agita a 90 °C durante 12 h. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-6-6 (21 g, 53 % de rendimiento).

15 Una mezcla de D-6-6 (20 g, 88 mmol), Boc₂O (19,1 g, 87,7 mmol) y TEA (17,7 g, 175 mmol) en una mezcla 1:1 de THF:agua (200 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-7 (20 g, 70 % de rendimiento).

20 Una mezcla de D-6-7 (14 g, 43 mmol), K₂CO₃ (17,7 g, 128 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,5 g), Pd (PPh₃)₄ (2,5 g) y el éster vinil borónico (7,22 g, 46,9 mmol) en DMF (150 ml) se agita a reflujo durante una noche. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-8 (7,2 g, 61 % de rendimiento).

25 Una mezcla de D-6-8 (7,2 g, 26,2 mmol) y 10% Pd-C (2 g) en MeOH (100 ml) se agita a temperatura ambiente en atmósfera de 344,738 kPa (50 psi) de H₂ durante 12 h. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra para dar el producto en bruto que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-9 (5,8 g, 80 % de rendimiento).

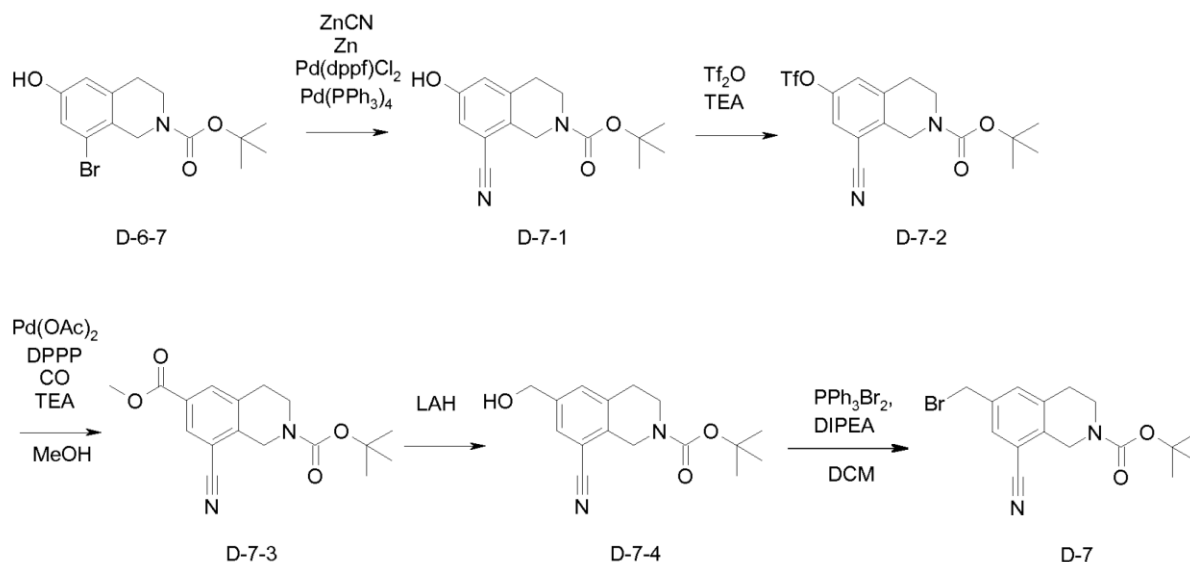
30 Una mezcla de D-6-9 (5,8 g, 20,9 mmol), Tf₂O (5,9 g, 20,9 mmol) y TEA (6,3 g, 62,7 mmol) en DCM (70 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-10 (7,0 g, 82 % de rendimiento).

35 Una mezcla de D-6-10 (7,0 g, 17 mmol), Pd(OAc)₂ (1,4 g), dppp (1,4 g) y Et₃N (5,2 g, 51,3 mmol) en MeOH (80 ml) se agita durante 2 días a 80 °C en atmósfera de 3 MPa de CO. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-11 (4,8 g, 88 % de rendimiento).

40 A una solución de LiAlH₄ (1,1 g, 30,1 mmol) en THF (10 ml), a -50 °C, se le añade, gota a gota durante un periodo de 30 minutos, una solución de D-6-11 (4,8 g, 15 mmol) en THF (50 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2,5 h después se diluye con H₂O seguida de DCM. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-6-12 (4,1 g, 92 % de rendimiento).

45 A una solución de alcohol, D-6-12, (3,12 g, 10,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,80 ml, 16,1 mmol) en diclorometano (57 ml), a 0 °C, se le añade dibromuro de trifenilfosfina (6,92 g, 16,1 mmol). La reacción se agita a 0 °C durante 2 h, después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para producir D-6 (2,90 g, 76 % de rendimiento).

50 Ejemplo 21: Preparación de intermedio 8-ciano-6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (D-7)



5 Una solución del compuesto D-6-7 (11 g, 35 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,5 g), Pd (PPh₃)₄ (2,5 g), ZnCN (2,8 g, 31,3 mmol), Zn (1,1 g, 17,4 mmol) en DMF (110 ml) se agita a reflujo durante una noche. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-7-1 (6,5 g, 71 % de rendimiento).

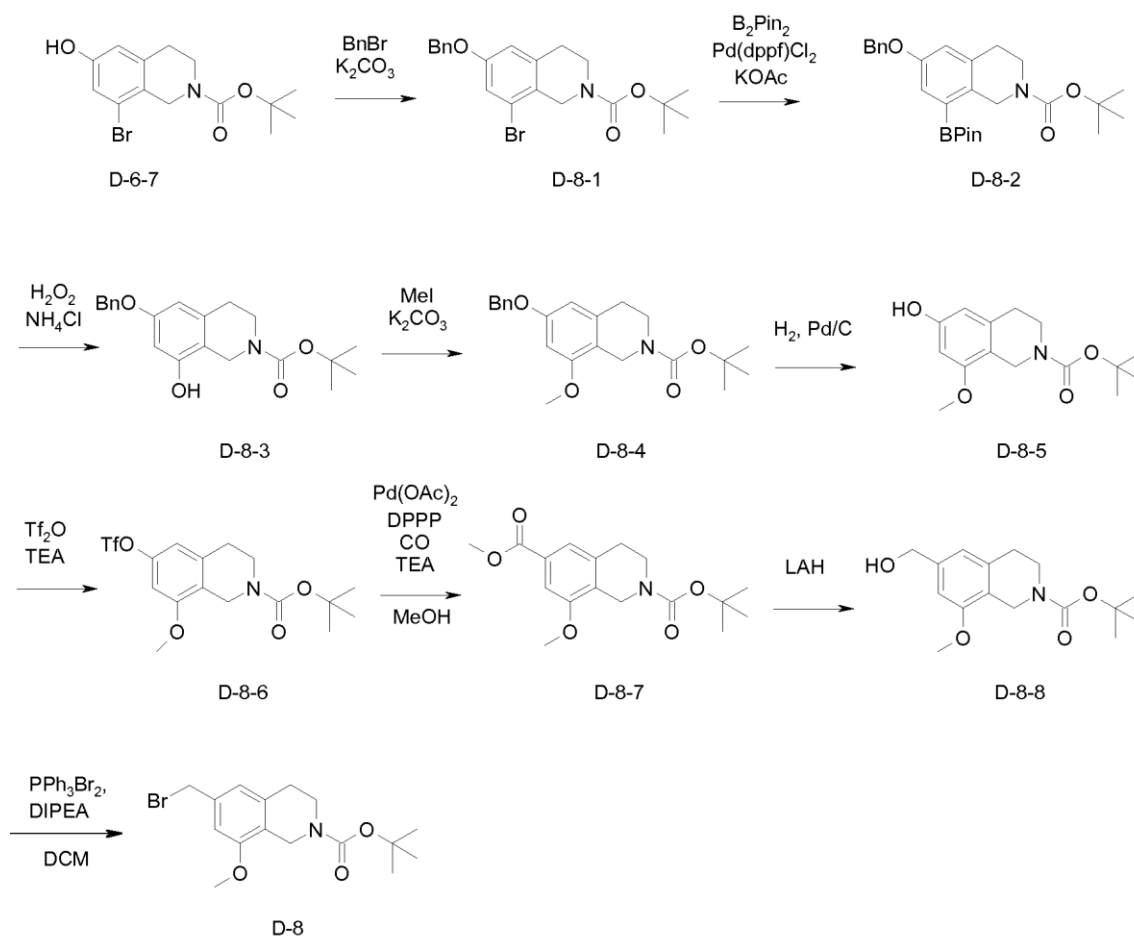
10 Una solución de D-7-1 (12 g, 44 mmol), Tf₂O (12 g, 44 mmol) y TEA (13,3 g, 131 mmol) en DCM (120 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-7-2 (9,0 g, 51 % de rendimiento).

15 Una mezcla de D-7-2 (9,5 g, 23,4 mmol), Pd(OAc)₂ (1,9 g), dppp (1,9 g) y Et₃N (7,1 g, 70,1 mmol) en MeOH (90 ml) se agita a 80 °C en una atmósfera de 3 MPa de CO durante 2 d. El sólido se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-7-3 (6,0 g, 80 % de rendimiento).

20 A una solución de LiAlH₄ (1,4 g, 38 mmol) en THF (10 ml), a -50 °C, se le añade durante 30 min, una solución de D-7-3 (6,0 g, 19 mmol) en THF (50 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a -20 °C durante 4,5 h, después se trata con H₂O seguido de DCM. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice sobre gel de sílice para proporcionar D-7-4 (4,1 g, 74 % de rendimiento).

25 A una solución de alcohol, D-7-4, (1,00 g, 3,47 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,00 ml, 5,74 mmol) en diclorometano (50 ml), a 0 °C, se le añade dibromuro de trifenilfosfina (2,50 g, 5,69 mmol). La reacción se agita durante 1 h, después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para producir D-7 (0,900 g, 74 % de rendimiento).

30 Ejemplo 22: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 6-bromometil-8-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (D-8)



Una solución de D-8-3 (22,5 g, 68,6 mmol) y K₂CO₃ (28,4 g, 205,7 mmol) en DMF (200 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añade BnBr (11,7 g, 68,6 mmol) a la mezcla de reacción.

5 La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-8-1 (20 g, 70 % de rendimiento).

10 Una solución de D-8-1 (10 g, 24 mmol), B₂Pin₂ (7,2 g, 29 mmol), KOAc (7,0 g, 71 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2 g) en dioxano (100 ml) se agita a 90 °C durante una noche. Después de la filtración, el filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-8-2 (5,4 g, 67 % de rendimiento).

15 Una solución de D-8-2 (15 g, 32 mmol), NH₄Cl (1,7 g, 120 mmol) y H₂O₂ (11 g, 30%, 97 mmol) en THF/H₂O=1:1 (150 ml) se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se interrumpe mediante la adición de una solución acuosa de Na₂S₂O₄ y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-8-3 (9,0 g, 79 % de rendimiento).

20 A una mezcla de D-8-3 (9 g, 25,3 mmol) y K₂CO₃ (10,5 g, 76,0 mmol) en DMF (80 ml) se le añade MeI (3,6 g, 25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, después se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-8-4 (7,5 g, 80 % de rendimiento).

25 Una mezcla de D-8-4 (12 g, 32 mmol) y Pd-C (12 g) en MeOH (100 ml) se agita en atmósfera de 344,738 kPa (50 psi) de H₂ a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-8-5 (7,6 g, 85 % de rendimiento).

30 Una solución de D-8-5 (7,0 g, 25 mmol), Tf₂O (7,1 g, 25 mmol) y TEA (7,6 g, 75 mmol) en DCM (70 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca,

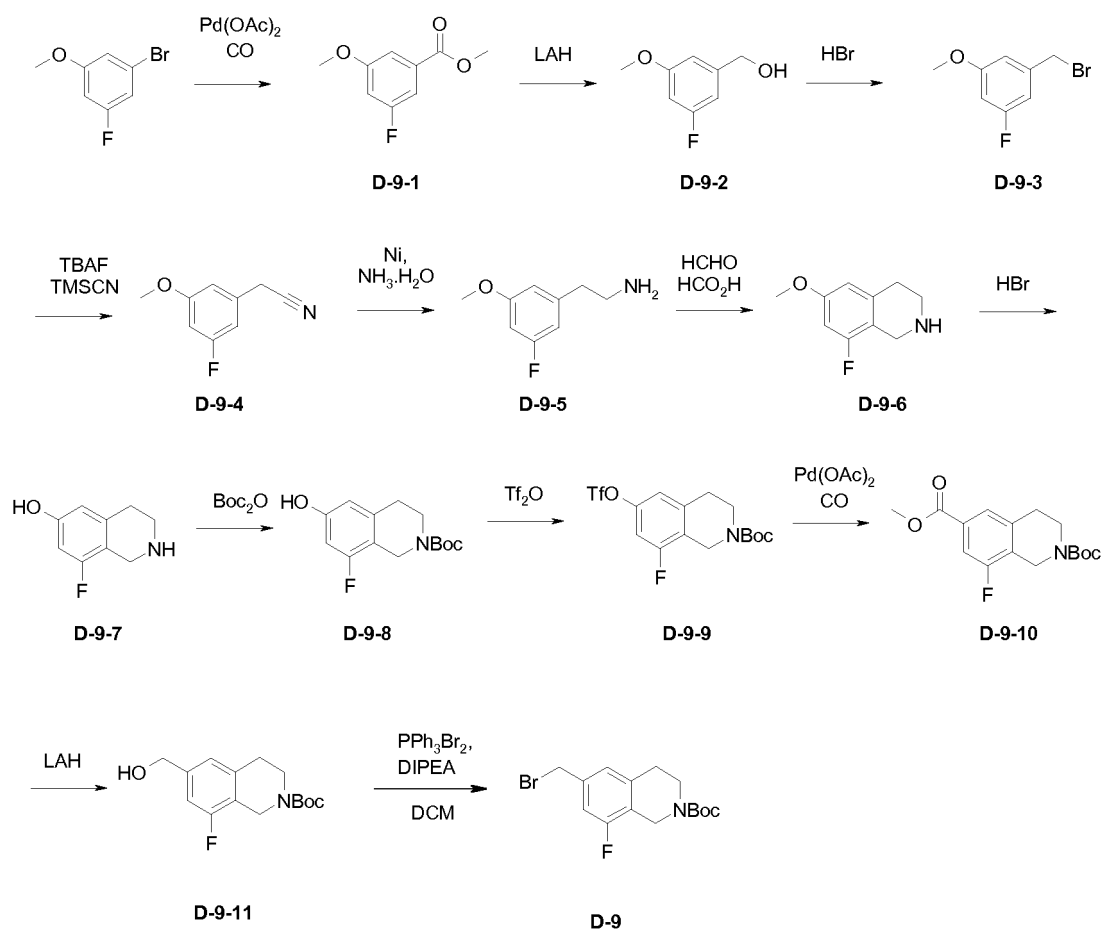
se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-8-6 (7,3 g, 73 % de rendimiento).

- 5 Una mezcla de D-8-6 (9 g, 22 mmol), Pd(OAc)₂ (1,8 g), dppp (1,8 g) y Et₃N (6,6 g, 65,6 mmol) en MeOH (80 ml) se agita durante una noche a 80 °C en atmósfera de 3 MPa de CO. El sólido se elimina por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-8-7 (6,8 g, 85 % de rendimiento).

- 10 A una solución de LiAlH₄ (1,6 g, 42 mmol) en THF (10 ml) a -50 °C se le añade, gota a gota durante 30 min, una solución de D-8-7 (6,8 g, 21 mmol) en THF (70 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2,5 h, después se trata con H₂O y DCM. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-8-8 (5,9 g, 90 % de rendimiento).

- 15 A una solución de alcohol, D-8-8, (6,37 g, 21,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,30 ml, 30,4 mmol) en diclorometano (ml), enfriado a -45 °C, se le añade dibromuro de trifenilfosfina (11,9 g, 27,1 mmol). La reacción se calienta a 0 °C, se agita durante 3 h, después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para producir D-8 (6,58 g, 85 % de rendimiento).

- 20 Ejemplo 23: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 6-bromometil-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (D-9)



- 25 Una mezcla de 1-bromo-3-fluoro-5-metoxi-benceno (80 g, 0,39 mol), TEA (118 g, 1,17 mol), Pd(OAc)₂ (16 g, 20 %) y DPPP (16 g, 20 %) en MeOH (800 ml) se agita en atmósfera de 3 Mpa de CO durante 2 días. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto D-9-1 (42 g, 59 % de rendimiento).

- 30 A una solución de D-9-1 (250 g, 1,4 mol) en THF (2000 ml), enfriada a -50 °C, se le añade LAH (77 g, 2,0 mol). La mezcla se calienta lentamente a 0 °C y se agita durante 3 h. Los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de una solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-9-2 (100 g, 47 % de rendimiento).

5 Una mezcla de D-9-2 (50 g, 320 mmol), solución acuosa de HBr (200 ml) y tolueno (200 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La reacción se diluye con H₂O y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-9-3 (45 g, 64 % de rendimiento).

10 Una solución de D-9-3 (60 g, 270 mmol) y TMSCN (28 g, 300 mmol) en ACN (600 ml) se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h. A esto se le añade TBAF (79 g, 300 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluye con H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-9-4 (36 g, 78 % de rendimiento).

15 Una mezcla de D-9-4 (12 g, 73 mmol), Ni (12 g), NH₃·H₂O (80 ml) y MeOH (80 ml) se agita en atmósfera de 206,843 kPa (30 Psi) de H₂ a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que contiene D-9-5, que se usa directamente sin purificación adicional.

20 Una mezcla del producto en bruto que contiene D-9-5 (45 g, 270 mmol) y HCHO (7,25 g, 239 mmol) en HCO₂H (500 ml) se agita a 50 °C durante una noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-9-6 (40 g, 62 % de rendimiento en 2 etapas).

25 Una solución de D-9-6 (40 g, 220 mmol) en una solución acuosa de HBr (400 ml) se agita a 90 °C durante 2 días. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto en bruto se recoge en una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después se extrae con DCM. Las capas orgánicas se concentran a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-9-7 (19 g, 52 % de rendimiento).

30 Una mezcla de D-9-7 (38 g, 230 mmol), TEA (46 g, 450 mmol) y Boc₂O (49,1 g, 227 mmol) en THF/H₂O (1:1) (400 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluye con H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-9-8 (28 g, 46 % de rendimiento).

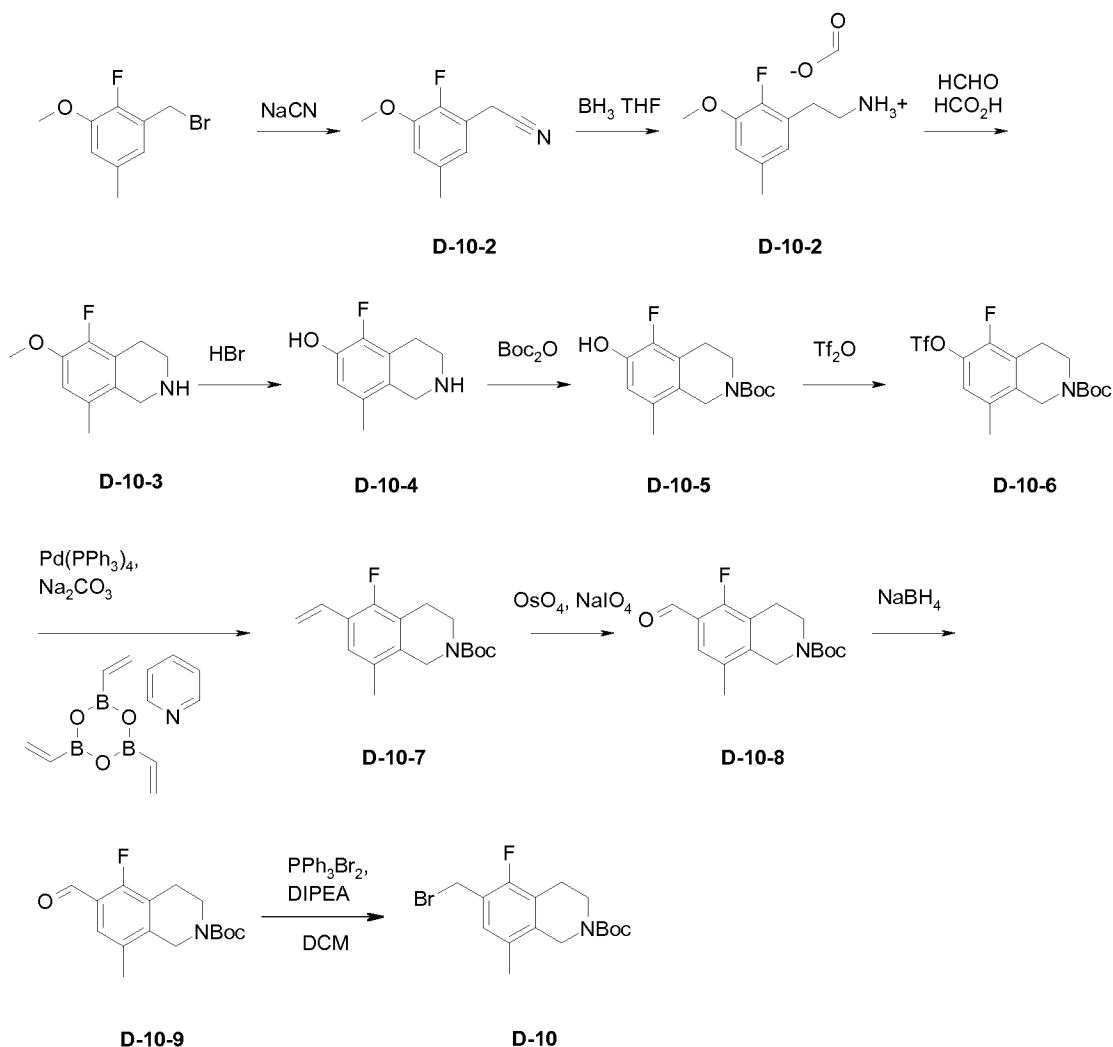
35 Una mezcla de D-9-8 (14 g, 52 mmol), Tf₂O (14,8 g, 52,4 mmol) y TEA (15,8 g, 157 mmol) en DCM (60 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluye con H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-9-9 (10 g, 59 % de rendimiento).

40 Una mezcla de D-9-9 (18 g, 45 mmol), TEA (13,6 g, 135 mmol), Pd(OAc)₂ (3,6 g) y DPPP (3,6 g) en MeOH (150 ml) se agita en atmósfera de 3 MPa de CO a 90 °C durante 2 días. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-9-10 (11,8 g, 85 % de rendimiento).

45 A una solución de D-9-10 (11,8 g, 38,2 mmol) en THF (100 ml), enfriada a -50 °C, se le añade LAH (2,17 g, 57,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 3 h. Los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrae con DCM y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-9-11 (9,8 g, 92 % de rendimiento).

50 A una solución de alcohol, D-9-11, (4,00 g, mmol) y piridina (2,25 ml, 21,3 mmol) en diclorometano (66 ml), a 0 °C, se le añade dibromuro de trifenilfosfina (9,00 g, 21,3 mmol). La reacción se agita durante 3 h, después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para producir D-9 (2,49 g, 49 % de rendimiento).

55 Ejemplo 24: Preparación del intermedio *terc*-butil éster del ácido 6-bromometil-5-fluoro-8-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (D-10)



- 5 1-bromometil-2-fluoro-3-metoxi-5-metil-benceno (1,3 g, 5,4 mmol) y NaCN (0,29 g, 5,9 mmol) se combinan en DMF (15 ml), después se agitan a 45 °C durante 2 h. La mezcla se diluye con EtOAc/agua (100 ml/200 ml) y las capas se separan. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, después se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-10-1 (0,926 g, 96 % de rendimiento).
- 10 A una solución de D-10-1 (0,92 g, 5,2 mmol) en THF se le añade, gota a gota mediante una jeringa, una solución de complejo de borano-THF (1,0 M, 11 ml, 11 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a 55 °C y se agita durante una noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de agua (3 ml). Después de 5 min, se añade HCl conc. (3 ml). Después de agitar durante 1 h, se añaden agua (10 ml) y NaOH sólido hasta que la mezcla se hace alcalina. Después se añade DCM (50 ml) y las capas se separan con una frita hidrófoba. La fase orgánica se vuelve a secar sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando una mezcla de MeCN /agua con + ácido fórmico al 0,1 %. El eluyente se elimina a presión reducida y el producto aislado se destila azeotrópicamente con MTBE para proporcionar D-10-2 (0,777 g, 66 %) en forma de la sal de formiato.
- 20 Una mezcla de D-10-2 (0,775 g, 3,49 mmol) y CH_2O (37% en H_2O , 0,26 ml, 3,5 mmol) en HCOOH (10 ml) se agita a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el sólido en bruto se destila azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el D-10-3 en bruto que no se purifica sino que se usa inmediatamente en la reacción siguiente.
- 25 El D-10-3 en bruto se suspende en una solución acuosa al 48 % de HBr (15 ml) y después se calienta a 95 °C y se agita durante una noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y después se destila azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el D-10-4 en bruto, que no se purifica más, sino que se usa inmediatamente en la reacción siguiente.

El D-10-4 en bruto se suspende a temperatura ambiente en una 4:1 mezcla de DCM/DMF (25 ml) que contiene 4-DMAP (0,040 g, 0,3 mmol) y Et₃N (2,1 ml, 15 mmol). A esta mezcla se le añade Boc₂O (0,665 g, 3,04 mmol) en una porción. La mezcla se agita durante una noche, después se añade una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y las capas se separan con una frita hidrófoba. La fase orgánica se concentra a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-10-5. También se aísla una cantidad adicional del producto protegido N,O-Diboc. Este material se trata con LiOH (100 mg) en una mezcla de THF/MeOH/H₂O (2:1:1,10 ml). La reacción de hidrólisis se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar más D-10-5. Las fracciones de producto combinadas se combinan para proporcionar D-10-5 (0,290 g, 30 %).

Una mezcla de D-10-5 (0,290 g, 1,03 mmol), 4-DMAP (13 mg, 0,11 mmol) y Et₃N en DCM (8 ml) se enfría a 0 °C y después se trata con Tf₂O (0,21 ml, 1,2 mmol). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla se diluye con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). Las capas se separan usando una frita hidrófoba y la fase orgánica se concentra a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-10-6 (0,35 g, 81 %).

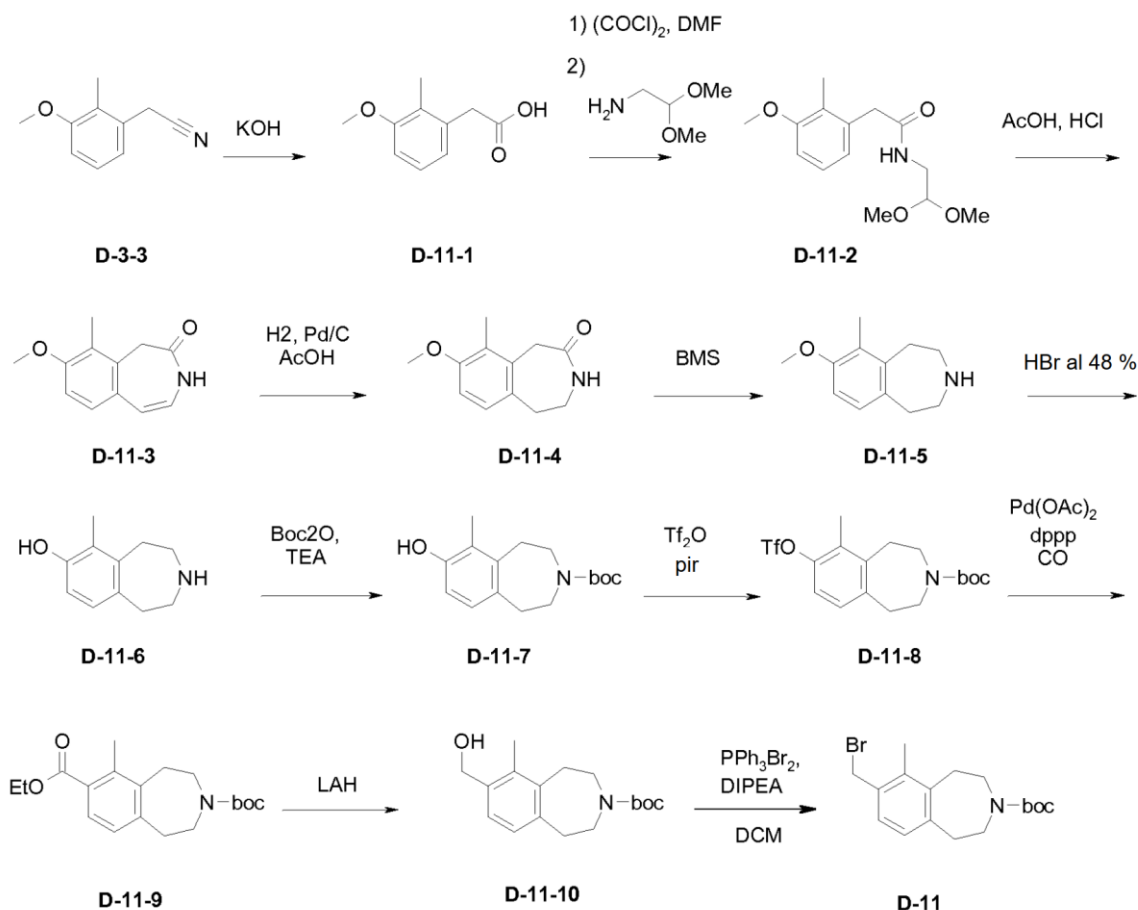
Una mezcla del D-10-6 (0,29 g, 0,70 mmol), complejo ácido vinilborónico-piridina (0,18 g, 0,75 mmol) y una solución 2,0 M de Na₂CO₃ (0,70 ml, 1,4 mmol) en 1,2-DME (4 ml) se carga con Pd[P(Ph₃)₄] y después se irradia en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 min. La mezcla se diluye con agua (5 ml) y DCM (15 ml). Después de un mezclado vigoroso, las capas se separan usando una frita hidrófoba. La capa orgánica se concentra a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-10-7 que se usa inmediatamente en la reacción siguiente.

Una mezcla de D-10-7 y NaIO₄ (0,55 g, 2,6 mmol) en una mezcla 4:1 de THF:H₂O (20 ml) se trata con una solución acuosa al 4 % en peso de OsO₄ (0,34 ml, 0,04 mmol). La suspensión resultante se agita durante una noche a temperatura ambiente en ausencia de luz. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para eliminar los orgánicos volátiles. La fase acuosa restante se diluye con DCM (20 ml) y después se reparte usando una frita hidrófoba. La mezcla se concentra a presión reducida para proporcionar el D-10-8 en bruto que no se modifica sino que se usa inmediatamente en la reacción siguiente.

El D-10-8 en bruto se disuelve en una mezcla 1:1 de THF:MeOH (20 ml) y se trata con NaBH₄ sólido (50 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, después se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (40 ml). La solución se agita vigorosamente durante 15 min y después se separan las fases usando una frita hidrófoba. La fase orgánica se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-10-9 (0,174 g, 69 % en 3 etapas).

Una mezcla de D-10-9 (0,174 g, 0,589 mmol) y *N,N*-isopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol) en DCM (15 ml), enfriada a 0 °C, se trata con dibromotriphenilfosforano (0,39 g, 0,89 mmol) en una porción. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentra a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-10 (0,210 g, 100 %).

Ejemplo 25: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 7-bromometil-6-metil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-carboxílico (D-11)



5 Una mezcla de D-3-3 (1608 g, 9,975 mol) y KOH (1117 g, 19,95 mol) en EtOH (15 l) se calienta a reflujo durante 5 h. El disolvente se elimina a presión reducida. El pH del residuo se ajusta a pH 1. La mezcla se filtra y la torta de filtro se seca para producir D-11-1 (1474 g, 86 % de rendimiento).

10 A una solución en agitación de (COCl)₂ (8,18 mol) y DMF (70,000 ml) en DCM (7,5 l) se le añade D-11-1 (737 g, 4,09 mol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentra a presión reducida. El residuo se añade a una solución en agitación de 2,2-dimetoxietil-1-amina (430 g, 4,09 mol) y TEA (454 g, 4,50 mol) en DCM (1000 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-11-2 (1474 g, 96 % de rendimiento).

15 Una solución de D-11-2 (1053 g, 3,939 mol) en una mezcla de AcOH (2 l) y ácido clorhídrico concentrado (2 l) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza, se lava con agua y EtOH, se recoge por filtración y se seca para proporcionar D-11-3 (358 g, 45 % de rendimiento).

20 Una mezcla de Pd/C (4 g) y D-11-3 (40,0 g, 0,197 mol) en AcOH (2 l) se agita a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante 16 h. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra a presión reducida. El residuo se recrystaliza en EtOH y el sólido formado se recoge por filtración y se seca para dar D-11-4 (37 g, 92 % de rendimiento).

25 A una solución en agitación de D-11-4 (130 g, 0,633 mol) en THF (1300 ml) se le añade BMS (127 ml, 1,27 mol), lentamente en atmósfera de N₂, mientras la temperatura se mantiene por debajo de -5 °C. La mezcla de reacción se agita durante 16 h. Los reactivos en exceso se consumen con más ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se somete a reflujo durante 2 h. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se diluye con agua y se lava con DCM. La fase acuosa se ajusta a pH = 9 y el sólido formado se recoge por filtración y se seca para proporcionar D-11-5 (37 g, 92 % de rendimiento).

30 Una solución de D-11-5 (220 g, 1,15 mol) en una solución acuosa al 48 % de HBr (1800 ml) se agita a 110 °C durante 4 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentra a presión reducida para proporcionar el D-11-6 en bruto que se usa sin más purificación.

Una mezcla de D-11-6 (267 g, 1,51 mol), Boc_2O (492 g, 2,26 mol) y TEA (380 g, 3,77 mol) en diclorometano (2670 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-11-7 (230 g, 64 % a partir del rendimiento de D-11-5).

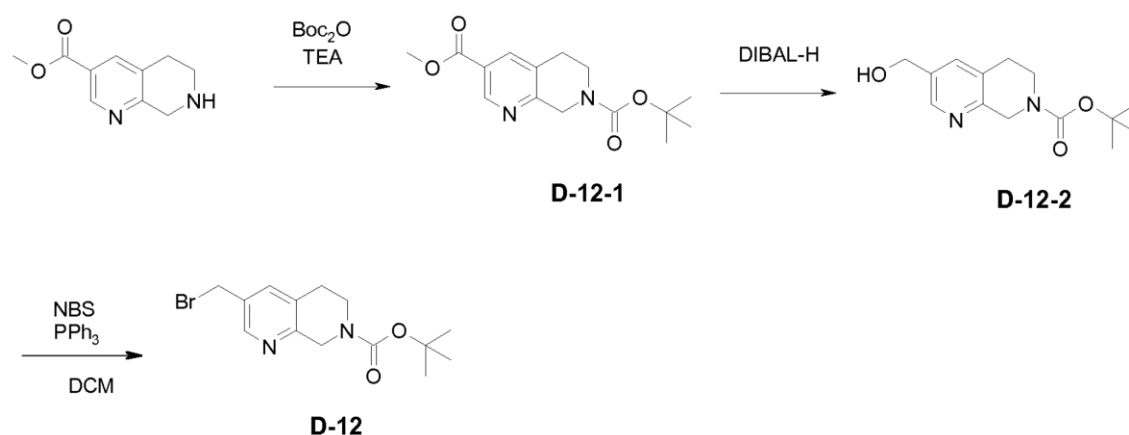
Una mezcla del compuesto D-11-7 (267 g, 0,963 mol) y Tf_2O (271 g, 0,963 mol) en DCM (2670 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-11-8 (220 g, 56 % de rendimiento).

Una mezcla de D-11-8 (20 g, 0,049 mol), dppp (2,0 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,0 g) y TEA (9,9 g, 0,098 mol) en EtOH (400,000 ml) se agita a 80 °C durante 12 h en atmósfera de CO. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-11-9 (8 g, 50 % de rendimiento).

A una solución en agitación de D-11-9 (22 g, 0,066 mol) en THF (300 ml), enfriada a -40 °C, se le añade lentamente LAH (2,5 g, 0,066 mol). Después de completar la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de agua. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se vuelve a recoger en agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-11-10 (14 g, 71 % de rendimiento).

A una solución de alcohol, D-11-10, (19,0 g, 65,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,0 ml, 74,6 mmol) en diclorometano (340 ml), a 0 °C, se le añade dibromuro de trifenilfosfina (30,0 g, 68,2 mmol). La reacción se agita durante 1 h, después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para producir D-11 (22,4 g, 97 % de rendimiento).

Ejemplo 26: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 3-hidroximetil-5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-carboxílico (D-12)



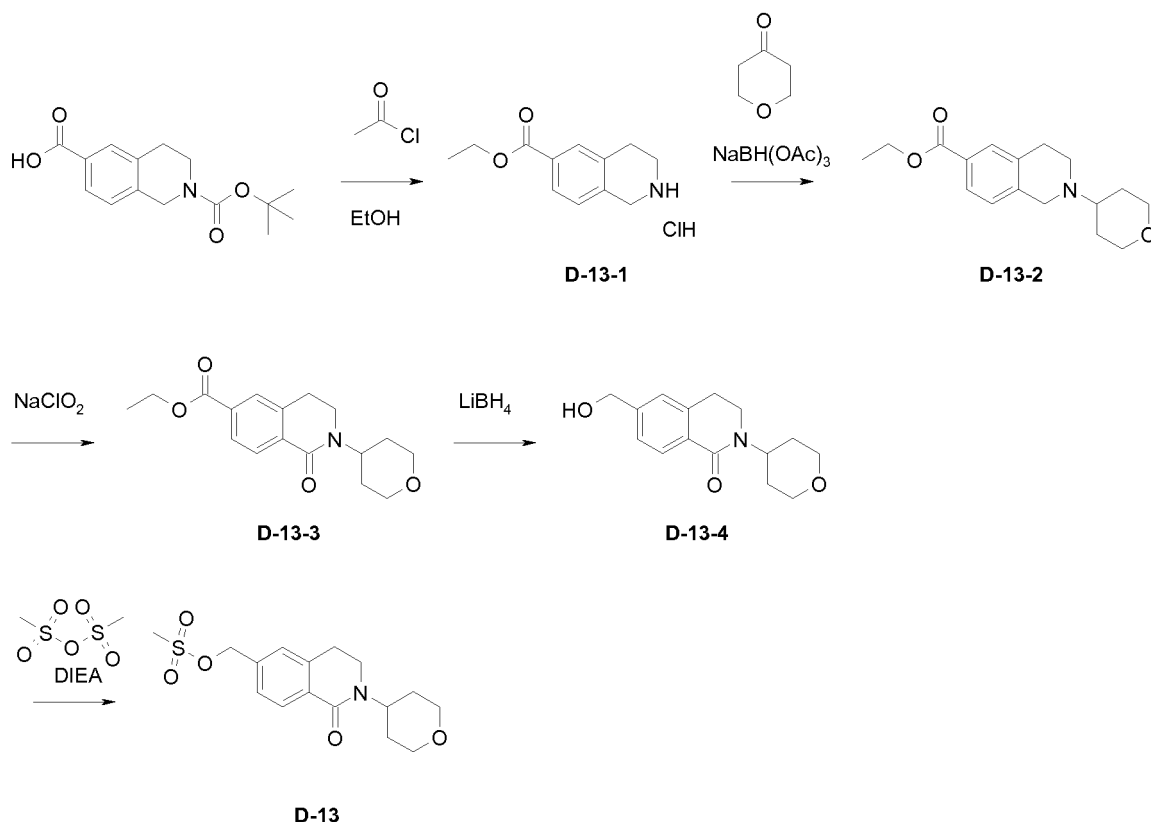
A una solución del éster metílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-[1,7]naftiridin-3-carboxílico (232,8 mg, 1,018 mmol) y Boc anhídrido (379,4 mg, 1,738 mmol) a 0 °C en THF (3,4 ml) se le añade TEA (0,500 ml). Se añade DCM (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-12-1 (0,169 g, 57 % de rendimiento).

A una solución a 0 °C del éster de partida (0,169 g, 0,576 mmol) en THF (5 ml) se le añade DiBAL-H 1,0 M en tolueno (3,4 ml, 3,4 mmol) durante el lapso de 15 min. El baño de hielo se retira aproximadamente 2 h después. La mezcla de reacción se deja calentar de manera gradual a temperatura ambiente y se mantiene a temperatura ambiente durante las 2 h siguientes. Finalmente, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se introduce sal de Rochelle (6 ml). La mezcla heterogénea resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura (durante el periodo del fin de semana). Después, la mezcla se diluye con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran a presión reducida para dar D-12-2, que no se purifica sino que se usa directamente en la reacción siguiente.

A una solución a 0 °C de D-12-2 (0,261 mg, 0,987 mmol) en DCM se le añade NBS (0,211 g, 1,19 mmol), seguido de PPh_3 (0,311 g, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a 0 °C durante 1 h, después se concentra a

presión reducida sin calentamiento. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-12 (0,22 g, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

5 Ejemplo 27: Preparación del intermedio 1-oxo-2-(tetrahydro-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (D-13)



10 A un matraz cargado con etanol (180 ml), enfriado a 0 °C, se le añade 4,0 ml (56 mmol) de cloruro de acetilo. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min, después se añaden 5,00 g (18,0 mmol) de 2-*terc*-butil éster del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,6-dicarboxílico. La mezcla se calienta a 70 °C y se agita durante 2 días. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar D-13-1 (3,47 g, 79,6 %) en forma de un polvo de color blanco.

15 A una solución de 3,45 g (14,3 mmol) de D-13-1 en DCM (150 ml) se le añade 2,0 g (20 mmol) de tetrahydro-piran-4-ona. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, después se añaden 12 g (56 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días, después se diluye con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se separa y la fase acuosa se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-13-2 (2,51 g, 45 %).

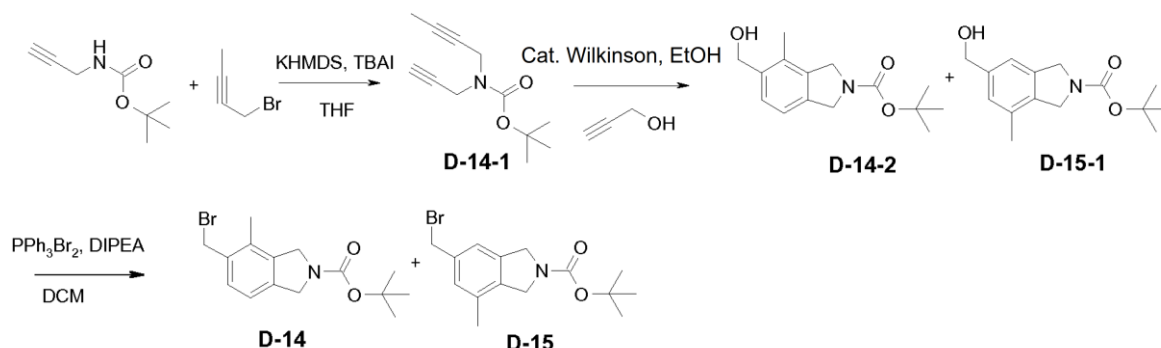
25 A una solución de 2,51 g (8,67 mmol) de D-13-2 en una mezcla 4:1 de 1,1,2,2-tetracloroetano:agua se le añade 2,4 g (26 mmol) de clorito de sodio. La mezcla se calienta durante una noche a 55 °C, después se enfría a temperatura ambiente. Los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de una solución de bisulfito sódico al 10 %. La mezcla se diluye con agua y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con una solución 2 N de HCl, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-13-3 (0,64 g, 24 %).

30 A una solución de 0,640 g (2,11 mmol) de D-13-3 en THF (20 ml) se le añade 2,5 ml (5,0 mmol) de borohidruro de litio en forma de una solución 2 M en THF. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, después los reactivos en exceso se consumen mediante la adición lenta de agua. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-13-4 (0,090 g, 16 %).

35 A una solución de 0,090 g (0,34 mmol) de D-13-4 en DCM (5 ml) se le añade 0,070 g (0,40 mmol) de metanosulfónico anhídrido seguido de 0,075 ml (0,43 mmol) de DIEA. La mezcla se agita durante una noche a

temperatura ambiente, después se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para proporcionar D-13 0,16 g (100 %) en forma de un aceite transparente que se usa directamente sin más purificación.

- 5 Ejemplo 28. Preparación de los intermedios *tert*-butil éster del ácido 5-bromometil-4-metil-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico (D-14) y *tert*-butil éster del ácido 6-bromometil-4-metil-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico (D-15)

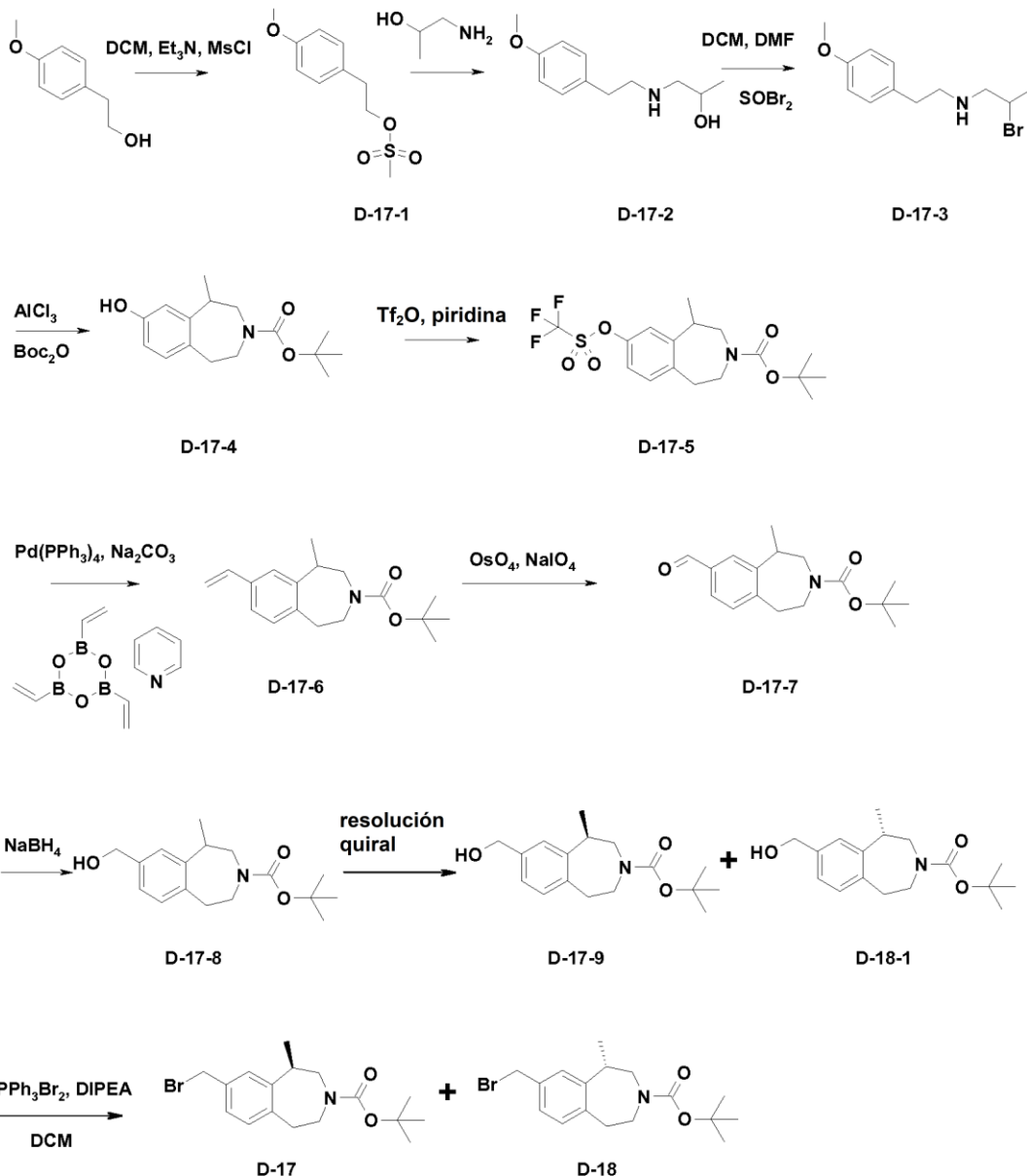


- 10 A una solución en agitación de Boc-propargilamina (2,00 g, 12,9 mmol) en THF (30,0 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (0,476 g, 1,29 mmol) se le añade una solución 0,5 M de KHMDS (25,8 ml, 12,9 mmol) en THF y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. El bromuro (1,69 ml, 19,3 mmol) se añade gota a gota y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente y después se somete a reflujo durante 2 h. La reacción se diluye con NH₄Cl saturado y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan con MgSO₄ y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-14-1 (2,13 g) en forma de un aceite incoloro.

- 15 Se añade alcohol propargílico (2,39 ml, 41,1 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de D-14-1 (2,13 g, 10,28 mmol) en etanol anhidro (50,0 ml). Se añade catalizador de Wilkinson (0,95 g, 1,0 mmol) y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar una mezcla de D-14-2 y D-15-1 (1,93 g). La mezcla no se separa sino que se lleva a la etapa siguiente.

- 20 A una solución de la mezcla que contiene D-14-2 y D-15-1 (1,93 g, 7,33 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,91 ml, 11,0 mmol) en diclorometano (50,0 ml), a 0 °C, se le añade dibromuro de trifenilfosfina (4,73 g, 11,0 mmol). La reacción se agita durante 2 h, después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para producir la mezcla de regioisómeros D-14 y D-15 (2,12 g) en forma de un sólido de color blanco.

- 25 Ejemplo 29: Preparación de los intermedios *tert*-butil éster del ácido (R)-8-bromometil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-carboxílico (D-17) y *tert*-butil éster del ácido (S)-8-bromometil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-carboxílico (D-18).



5 A una solución de alcohol de 4-metoxifenetilo (2,50 g, 16,4 mmol) en DCM (20,0 ml) se le añade Et₃N (2,75 ml, 19,7 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,53 ml, 19,7 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche, después se extrae con DCM, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida para proporcionar 17-1 (3,75). El material se lleva más adelante sin más purificación.

10 El 17-1 en bruto (3,75 g, 16,3 mmol) se trata con 1-amino-2-propanol puro (20 ml) y se calienta a reflujo durante 3 h. La mezcla se diluye con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La amina en bruto se disuelve en DCM (20 ml) y se añade HCl 2,0 M en éter (5 ml, 10 mmol) para formar un precipitado de color blanco. El sólido formado es el que se recoge por filtración y se seca en la almohadilla del filtro para proporcionar 17-2 (2,63 g), que se usa sin más purificación.

15 A una solución de 17-2, (2,63 g, 12,5 mmol) en DCM (60 ml), a 0 °C, se le añade dimetil formamida (0,49 ml, 6,3 mmol) seguida de bromuro de tionilo (1,26 ml, 16,3 mmol). La mezcla se agita durante 14 h mientras se calienta a 20 °C. Se añade éter dietílico frío (30 ml, 0 °C) y la reacción se enfría a 0 °C causando que un sólido precipite de la solución. El sólido formado se recoge por filtración y se seca en la almohadilla del filtro para producir 17-3 en forma de un sólido de color blanquecino (3,31 g).

20 A un matraz que contiene 17-3 (1,00 g, 3,67 mmol) se le añade cloruro de aluminio (0,882 g, 4,40 mmol). La mezcla se calienta a 150 °C durante 20 h. Mientras la reacción está aún templada, se añade agua (20 ml), después de 5 min

se añade EtOAc:DCM y la reacción se deja enfriar a 20 °C con agitación. A esto se le añade NaHCO₃ saturado (25 ml) para dar una emulsión. Las capas se separan. A la capa acuosa se le añade tetrahidrofurano (50 ml) y dicitributildicarbonato y la mezcla se agita durante una noche. La reacción se reparte entre EtOAc y ácido cítrico saturado. Las capas se separan y las orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para formar 17-4 en forma de un sólido de color blanco (0,625 g).

A una solución de 17-4 (0,625 g, 2,25 mmol) en DCM (20,0 ml) a temperatura ambiente se le añade piridina (0,36 ml, 4,5 mmol). La solución se enfría a -30 °C y se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (0,42 ml, 2,5 mmol) gota a gota. La reacción se agita a -30 °C durante 1 hora, después se deja calentar a temperatura ambiente. Se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 N seguido de NaHCO₃ saturado y salmuera. La mezcla se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El material resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 17-5 (0,850 g).

El triflato (0,850 g, 2,08 mmol) se combina con el boronato (0,600 g, 2,49 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,12 g, 0,11 mmol) en una mezcla de DME (15,0 ml) y Na₂CO₃ 2,0 M (1,09 ml). La reacción se calienta en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 minutos. La reacción se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 17-6 en forma de un aceite (0,519 g).

A una solución de 17-6 (0,519 g, 1,81 mmol) en una mezcla de THF (7,0 ml) y H₂O (1,50 ml) se le añade NaIO₄ (1,18 g, 5,52 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche en la oscuridad, después se diluye con una mezcla de agua y DCM. Las capas se separan con una frita hidrófoba y la orgánica se seca sobre MgSO₄, después se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 17-7 en forma de un aceite oscuro (0,390 g).

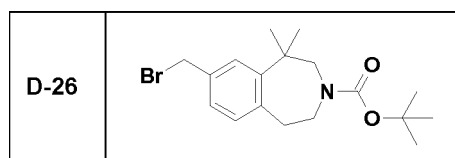
A una solución de 17-7 (0,390 g, 1,35 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y MeOH (5 ml), enfriada a 0 °C, se le añade NaBH₄ (0,077 g, 2,0 mmol). La reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 min. La reacción se diluye con una solución ac. de NH₄Cl y se agita durante 10 minutos. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica combinada se lava con NH₄Cl seguido de salmuera, después se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El material resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 17-8 (0,326 g).

El 17-8 racémico se resuelve en una ChiralCel 10 u (300 x 50 mm) usando IPA al 20 % en CO₂ supercrítico a 200 ml/min a 10 MPA (100 bar) de presión a 38 °C para proporcionar 17-9 (primer pico de elución) y 18-1 (segundo pico de elución). La estereoquímica absoluta no se establece y las estructuras se dibujan de manera arbitraria.

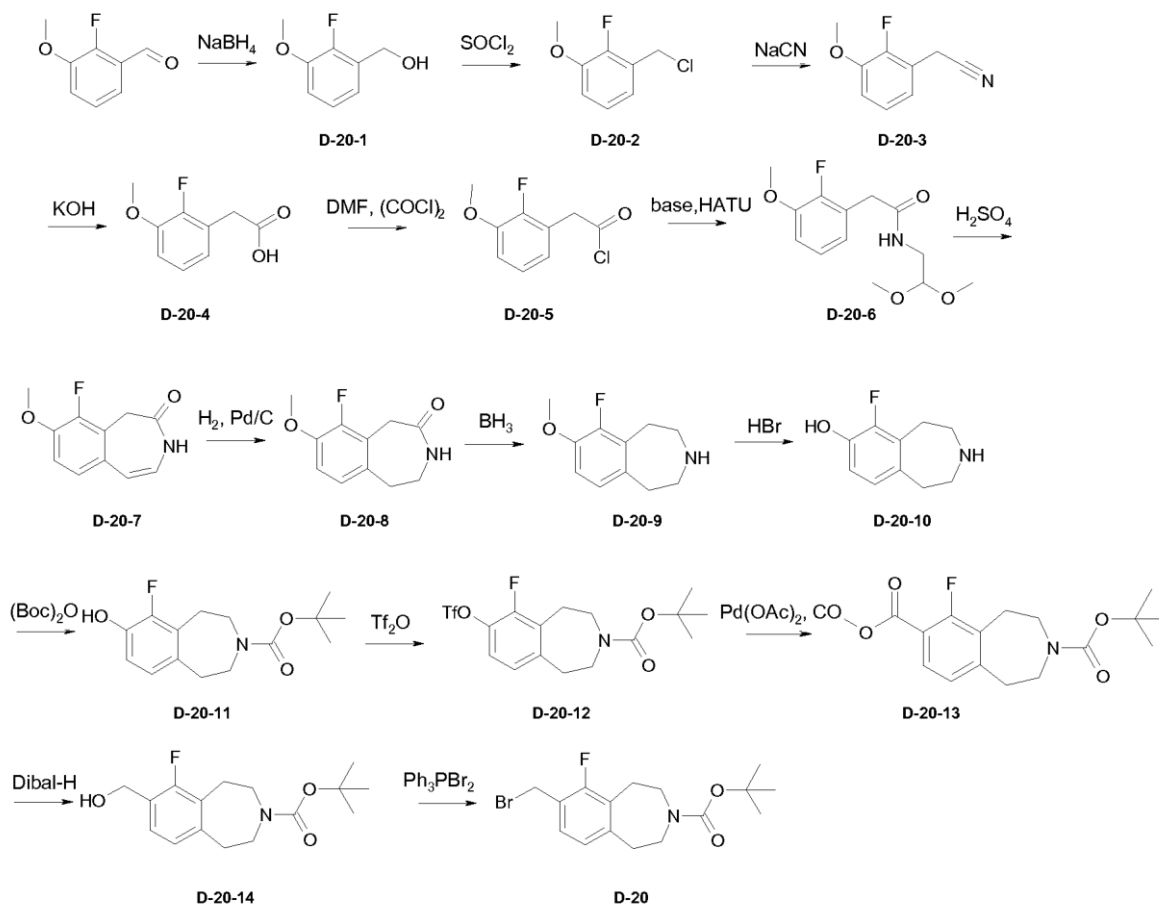
A una solución de 17-9 (1,58 g, 5,44 mmol) en DCM (30 ml), enfriado a 0 °C, se le añade N,N-diisopropiletilamina (1,42 ml, 8,16 mmol) seguida de dibromuro de trifenilfosfina (3,514 g, 8,159 mmol). La reacción se agita durante 2 h y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título D-17 (1,79 g).

A una solución de 18-1 (1,64 g, 5,64 mmol) en DCM (30 ml), enfriado a 0 °C, se le añade N,N-diisopropiletilamina (1,47 ml, 8,45 mmol) seguido de dibromuro de trifenilfosfina (3,64 g, 8,45 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 2 h y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título D-18 (1,86 g).

El intermedio siguiente se sintetiza de una manera similar a partir de los reactivos apropiados:



Ejemplo 30: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 7-bromometil-6-fluoro-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-carboxílico (D-20).



- 5 A una solución de 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (20,0 g, 130 mmol) en una mezcla de THF (100 ml) y MeOH (50 ml), enfriada a 0 °C, se le añade NaBH₄ (7,40 g, 195 mmol). La reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. La mezcla se diluye con NH₄Cl ac. y se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con NH₄Cl, salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida. El material resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-20-1 (21 g).
- 10 A una solución en agitación y enfriada (-10 °C) de D-20-1 (20,0 g, 128 mmol) en DCM (140 ml) se le añade SOCl₂ (18,5 ml, 256 mmol). Después de la adición, la solución se calienta a reflujo durante 6 h, después se concentra para proporcionar D-20-2 (23 g), que se usa directamente en la etapa siguiente sin más purificación.
- 15 A una solución de D-20-2 (22 g, 126 mmol) en DMF (80 ml) se le añade NaCN (7,4 g, 150 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con H₂O seguida de salmuera, después se concentran a presión reducida. El residuo se purifica dos veces por cromatografía ultrarrápida para proporcionar D-20-3 (15,5 g).
- 20 A una solución de D-20-3 (15,4 g, 93 mmol) en EtOH (100 ml) se le añade KOH (12,3 g, 186 mmol) y la mezcla se somete a reflujo durante una noche. El disolvente se evapora y el residuo se diluye con H₂O. La mezcla se acidifica con HCl concentrado a pH = 1 causando que se forme un precipitado. El precipitado se recoge por filtración. El sólido recogido se cristaliza por __. El sólido se recoge por filtración y la torta de filtro se lava con H₂O fría y se seca al vacío a 40 °C durante una noche para proporcionar D-20-4 (11,5 g).
- 25 A una solución en agitación y enfriada (0 °C) de DMF (0,50 ml) en DCM (50 ml) se le añade, gota a gota, cloruro de oxalilo (4,6 ml, 54 mmol). El baño de refrigeración se retira después de la adición y la agitación continúa durante 10 min. A esta mezcla se le añade, en múltiples porciones, D-20-4 (5,0 g, 27 mmol). La agitación continúa durante 2,5 h más, después el disolvente se evapora para proporcionar D-20-5 (5,7 g), que se usa directamente en la etapa siguiente.
- 30 A una solución en agitación de D-20-5 (2,50 g, 13,6 mmol) en DMF (50 ml) se le añade sucesivamente DIEA (5,9 ml, 34 mmol), HATU (6,4 g, 16 mmol) y amina (1,7 ml, 16 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-20-6 (2,1 g).

Una mezcla de D-20-6 (1,6 g, 5,9 mmol) en H₂SO₄ concentrado (6,60 ml, 118 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 1 h, después se vierte sobre hielo y se neutraliza con Na₂CO₃. La mezcla se extrae con EtOAc y los extractos combinados se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-20-7 (0,530 g).

Una mezcla de D-20-7 (2,4 g, 11 mmol) y Pd al 10 %/C (0,200 g) en ácido acético (10 ml) se agita durante una noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar D-20-8 (2,5 g) que se usa directamente en la etapa siguiente sin más purificación.

A una solución en agitación y enfriada (0 °C) de D-20-8 (2,4 g, 11 mmol) en THF (40 ml) se le añade, gota a gota, una solución de borano en THF (11 ml, 2,0 M, 22 mmol). Después de la adición, la solución se agita durante 15 h y después la solución se calienta a reflujo durante 2 h. La solución se enfría a temperatura ambiente y se añade lentamente una solución al 10 % de HCl (20 ml). La mezcla se somete a reflujo durante 2 h más, después se enfría a temperatura ambiente. El disolvente se concentra a presión reducida y el residuo se lava con éter, después el pH se ajusta a pH 9 mediante la adición de una solución al 10 % de NaOH. La mezcla se extrae con DCM, los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para proporcionar D-20-9 (1,7 g), que se usa directamente en la etapa siguiente.

Una mezcla de D-20-9 (1,5 g, 7,7 mmol) en HBr al 48 % se calienta a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se concentra a presión reducida para proporcionar D-20-10 (2,1 g) que se usa directamente en la etapa siguiente.

A una solución en agitación y enfriada (0 °C) de D-20-10 (2,1 g, 12 mmol) en DCM se le añade sucesivamente DIEA (6,4 ml, 35 mmol) y Boc anhídrido (3,0 g, 14 mmol). La mezcla se agita durante 3 h, después el disolvente se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice cromatografía para proporcionar D-20-11 (1,2 g).

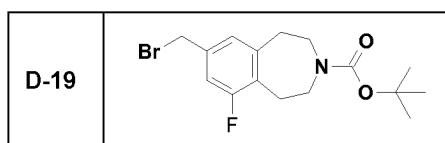
A una solución en agitación y enfriada (0 °C) de D-20-11 (1,0 g, 3,5 mmol) en DCM (10 ml) se le añade sucesivamente TEA (1,2 ml, 8,9 mmol) y Tf₂O (0,7 ml, 4,3 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 2 h después se diluye con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con NaHCO₃ saturado, seguido de salmuera, después se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para proporcionar D-20-12, que se usa directamente en la etapa siguiente.

Una mezcla del D-20-12 en bruto, Pd(OAc)₂ (0,082 g, 0,37 mmol), dppp (0,15 g, 0,36 mmol) en una mezcla de MeOH (6,0 ml) y DMSO (9,0 ml) se lava abundantemente con CO durante 5 min. A esta mezcla se le añade TEA (1,5 ml, 11 mmol). La mezcla se calienta a 70 °C durante una noche en atmósfera de CO. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y los orgánicos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-20-13 (0,710 g).

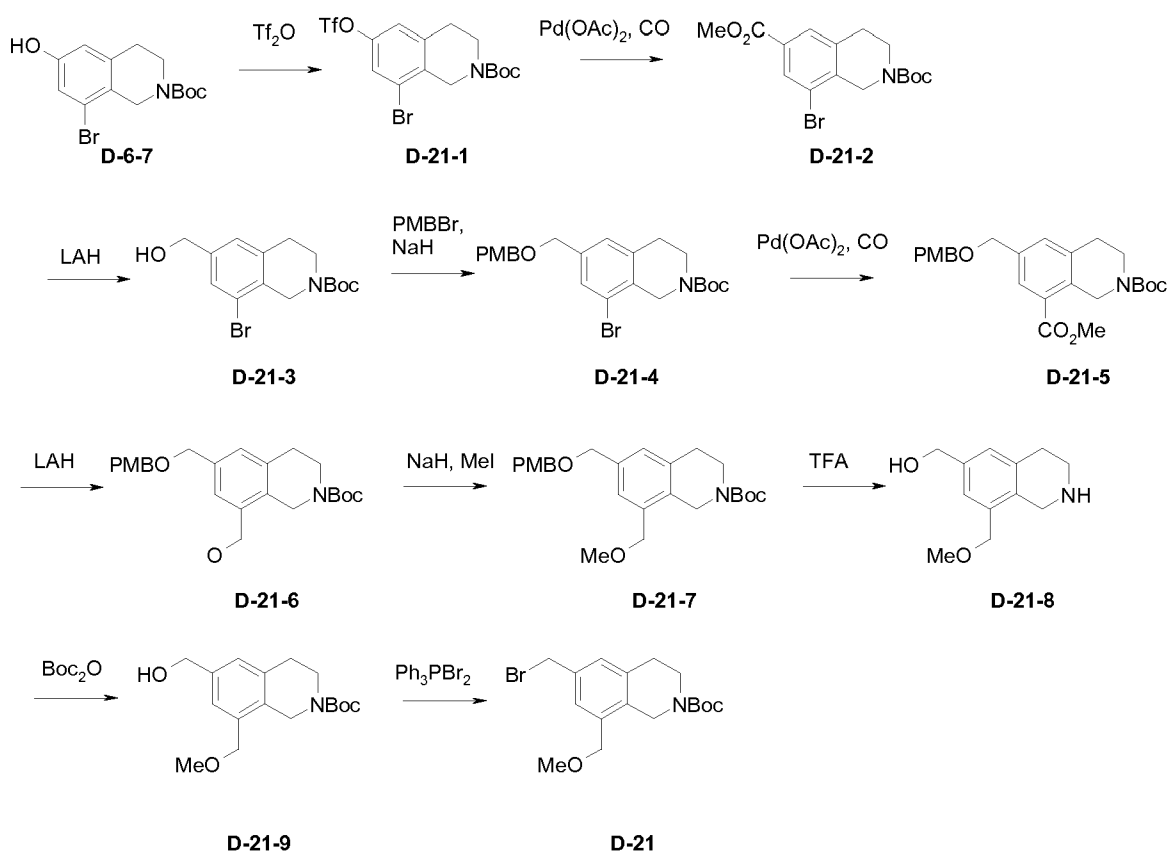
A una solución en agitación y enfriada (-78 °C) de D-20-13 (0,71 g, 2,2 mmol) en DCM (20 ml) se le añade una solución de Dibal-H (6,6 ml, 1,0 M, 6,6 mmol). Después de 20 min de agitación, el baño de refrigeración se retira y la agitación continúa durante 3 h. A esta mezcla se le añade MeOH seguido de Na₂SO₄·12H₂O. La agitación continúa durante 2 h, después la mezcla se filtra a través de un lecho de Celite y la almohadilla del filtro se aclara con MeOH/DCM al 10 %. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-20-14 (0,325 g).

Una mezcla de D-20-14 (0,32 g, 1,1 mmol) y DIEA (0,28 ml, 1,6 mmol) en DCM (10 ml) se enfría a -30 °C. A esta se le añade Ph₃PBr₂ (0,595 g, 1,30 mmol) en una porción. Después de agitar durante 1 h a esta temperatura la solución se calienta lentamente hasta 0 °C durante 1 h. La reacción se concentra a presión reducida y el residuo sólido se diluye con DCM para dar una suspensión, que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título D-20 (0,351 g).

El intermedio siguiente se sintetiza de una manera similar a partir de los reactivos apropiados:



Ejemplo 31: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 6-bromometil-8-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (D-21).



A una mezcla de D-6-6 (60,0 g, 183 mmol) y TEA (55 g, 550 mmol) en DCM (600 ml) se le añade Tf₂O (51,6 g, 183 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluye con H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-21-1 (60 g).

Una mezcla de D-21-1 (60 g, 130 mmol), TEA (39,5 g, 391 mmol), Pd(OAc)₂ (12 g) y DPPP (12 g) en MeOH seco (600 ml) se agita en atmósfera de 344,738 kPa (50 psi) de CO a 65 °C durante 4 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-21-2 (40 g).

A una solución de D-21-2 (40,0 g, 108 mmol) en THF (400 ml), enfriada a -50 °C, se le añade LAH (6,1 g, 160 mmol). La mezcla se agita a -50 °C durante 3 h. Los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-21-3 (25 g).

A una solución de D-21-3 (25 g, 73 mmol) en DCM (250 ml), a 0 °C, se le añade NaH (4,38 g, 110 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). A esta mezcla se le añade PMBBBr (16,1 g, 80,4 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Los reactivos en exceso se consumen mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-21-4 (27 g).

Una mezcla de D-21-4 (27 g, 58 mmol), TEA (17,7 g, 175 mmol), Pd(OAc)₂ (5,4 g) y DPPP (5,4 g) en MeOH seco (300 ml) se agita en atmósfera de 344,738 kPa (50 psi) de CO a 65 °C durante 3 días. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-21-5 (20 g).

A una solución de LAH (2,6 g, 68 mmol) en THF (60 ml), a -50 °C, se le añade gota a gota una solución de D-21-5 (20,0 g, 45,3 mmol) en THF (130 ml) durante 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se trata con una mezcla de NH₄Cl acuoso saturado y DCM. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-21-6 (14 g).

A una suspensión de NaH (0,43 g, dispersión al 60 % en aceite mineral, 10,6 mmol) en DMF (15 ml) se le añade D-

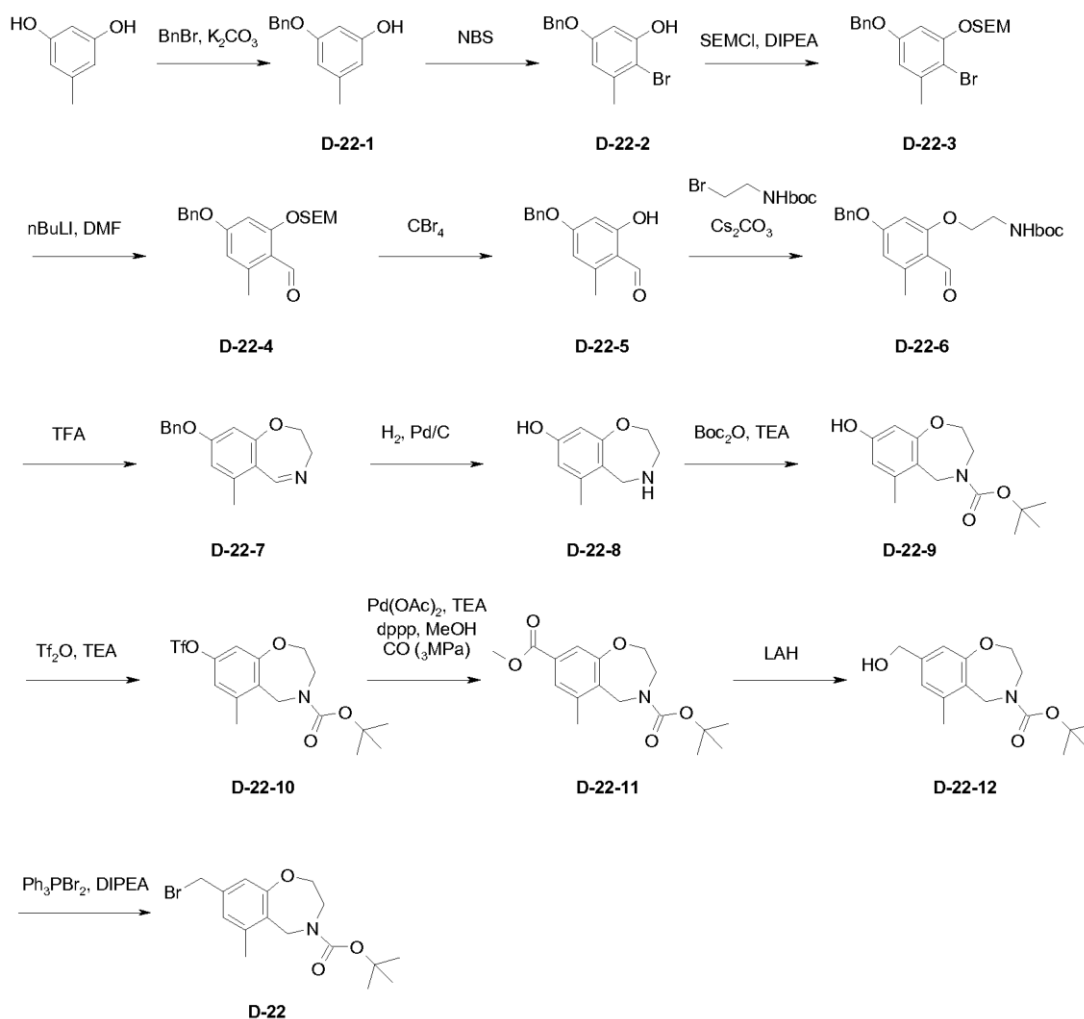
21-6 (4,0 g, 9,7 mmol), seguido de Mel (0,80 ml, 13 mmol). La mezcla se agita a 20 °C durante 16 horas. Se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-21-7 (2,7 g).

5 Una mezcla de D-21-7 (3,8 g, 8,9 mmol) y TFA (6,7 ml, 89 mmol) en DCM (20 ml) se agita a 0 °C durante 3 h. La reacción se diluye con NaHCO₃ acuoso y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para proporcionar D-21-8, que se usa directamente en la etapa siguiente.

10 A una solución del D-21-8 en bruto en DCM (20 ml), a 0 °C, se le añade DIEA (2,5 ml, 14 mmol) seguida de Boc₂O (1,9 g, 9 mmol). La solución se agita a 0 °C durante 2 h, después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-21-9 (1,1 g)

15 A una solución de D-21-9 (1,1 g, 4,0 mmol) en DCM, enfriada a -30 °C, se le añade DIEA (0,90 ml, 5,4 mmol) seguida de Ph₃PBr₂ (2,0 g, 4,5 mmol) en una porción. La mezcla se agita a -30 °C durante 1 h, después se calienta durante un periodo de 1 hora hasta 0 °C. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo resultante se diluye con DCM para dar una suspensión que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título D-21 (1,1 g).

20 Ejemplo 32: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 8-bromometil-6-metil-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-carboxílico (D-22).



25 A la mezcla del compuesto 5-metil-benzen-1,3-diol (200 g, 1,61 mol) y K₂CO₃ (448 g, 3,22 mol) en DMF (2000 ml) se le añade BnBr (248 g, 1,45 mol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 12 h después se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-1 (137,5 g).

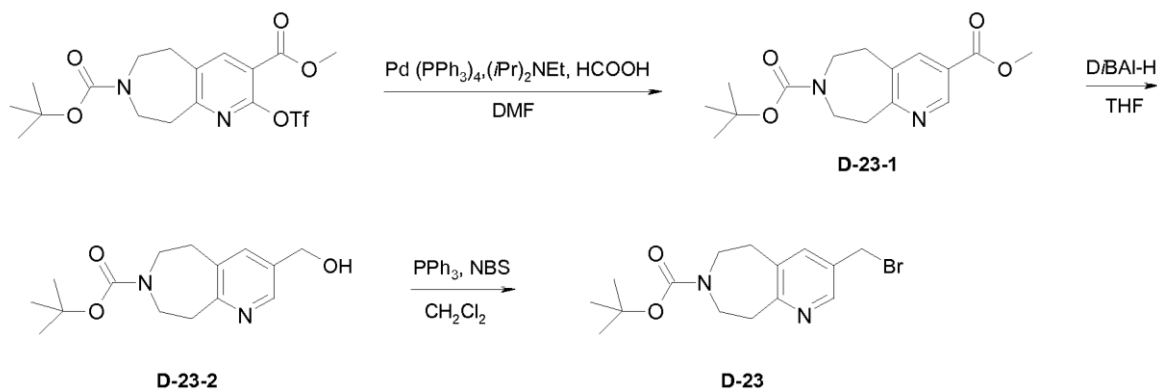
30 A una solución del compuesto D-22-1 (220 g, 1,02 mol) en DCM (2200 ml), a -50 °C en atmósfera de N₂, se le añade

NBS (146 g, 0,82 mol). La mezcla se agita durante 0,5 h a -50 °C después se diluye con H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-2 (108 g).

- 5 A la solución de D-22-2 (108 g, 0,37 mol) y DIPEA (143 g, 1,10 mol) en DCM (1000 ml), a 0 °C, se le añade SEMCI (74 g, 0,44 mol) gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluye con H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-3 (101 g).
- 10 A una solución de D-22-3 (110 g, 0,24 mol) en THF (1000 ml), a -78 °C en atmósfera de N₂, se le añade n-BuLi (120 ml, 0,29 mol) gota a gota. La mezcla se agita durante 0,5 h a -78 °C y después se añade DMF (26 g, 0,36 mol) a la mezcla gota a gota. La mezcla se agita durante 1,5 h después se diluye con solución ac. NH₄Cl y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-4 (53 g).
- 15 Una solución de D-22-4 (106,5 g, 0,30 mol) y CBr₄ (100 g, 0,30 mol) en *i*-PrOH (1000 ml) se agita a 80 °C durante 3 h. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-5 (52 g).
- 20 Una solución de D-22-5 (50 g, 0,21 mol), *terc*-butil éster del ácido (2-bromo-etil)-carbámico (46 g, 0,21 mol), y Cs₂CO₃ (203 g, 0,63 mol) en DMF (500 ml) se agita a temperatura ambiente durante 10 min en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se agita a 80 °C durante 12 h. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-6 (60,5 g).
- 25 A una solución de D-22-6 (60 g, 0,16 mol) en DCM (600 ml) se le añade TFA (100 g) gota a gota en atmósfera de N₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h después se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-7 (28,3 g).
- 30 Una mezcla de D-22-7 (28,3 g, 0,11 mol) y Pd-C (seco, 5 g) en MeOH (250 ml) se agita a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (344,738 kPa (50 psi)) durante 8 h. La reacción se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida para proporcionar D-22-8 (19 g), que se usa directamente sin más purificación.
- 35 Una solución de D-22-8 (19 g, 0,087 mol), TEA (26,4 g, 0,26 mol) y Boc₂O (15,6 g, 0,087 mol) en DCM (200 ml) se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se diluye con H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-9 (13,3 g).
- 40 A una solución de D-22-9 (11 g, 39 mmol) y TEA (11,9 g, 118 mmol) en DCM (110 ml) se le añade Tf₂O (11,1 g, 39 mmol) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluye con H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-10 (13,1 g).
- 45 Una mezcla de D-22-10 (13,1 g, 32 mmol), TEA (9,7 g, 96 mmol), Pd(OAc)₂ (2,6 g, 20%) y DPPP (2,6 g, 20%) en MeOH (130 ml) se agita en atmósfera de CO (3 MPa) a 90 °C durante 2 días. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-11 (9,2 g).
- 50 A una solución de LAH (1,6 g, 43 mmol) en THF (46 ml), a -50 °C, se le añade una solución de D-22-11 (9,2 g, 29 mmol) en THF (46 ml) gota a gota durante 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se diluye con H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar D-22-12 (6,7 g).
- 55 A una solución de D-22-12 (1,61 g, 5,48 mmol) en diclorometano (30 ml), a 0 °C, se le añade DIEA (1,4 ml, 8,2 mmol). A esta solución se le añade dibromuro de trifetilfosfina (3,54 g, 8,21 mmol) en lotes (x4) durante el lapso de 10 minutos. La reacción se mantiene a 0 °C durante aproximadamente 2 h, después el baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante el lapso de 1,5 h más. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, D-22 (1,73 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 60

Ejemplo 33: Preparación del intermedio *terc*-butil éster del ácido 3-bromometil-5,6,8,9-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]azepin-7-carboxílico (D-23).

65

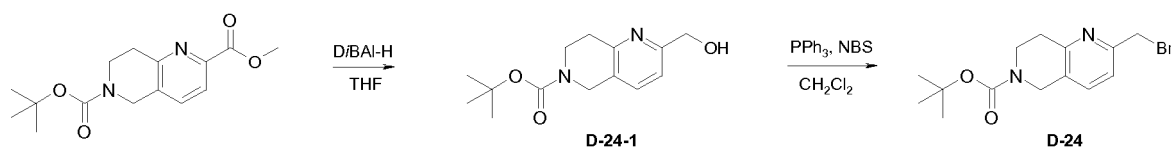


A una solución del triflato de partida (0,523 g, 1,15 mmol) en DMF (20 ml) se le añade Pd(PPh₃)₄ (0,200 g, 0,173 mmol) y DIEA (0,650 ml, 3,73 mmol) seguida de ácido fórmico (0,065 ml, 1,7 mmol). La mezcla resultante se calienta a 60 °C durante 3,5 h, después se enfría a temperatura ambiente. Se añaden agua y EtOAc a la mezcla de reacción. La fase acuosa se separa de la fase orgánica y después, se extrae con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-23-1 (0,3627 g).

A una solución a 0 °C de D-23-1 (0,4507 g, 1,471 mmol) en THF (15 ml) se le añade una solución 1,0 M de DiBAL-H en tolueno (4,6 ml, 4,6 mmol) durante el lapso de 5 minutos. La mezcla de reacción se mantiene a 0 °C durante un total de 2 h y 45 minutos. La mezcla de reacción, aún a 0 °C, se trata con sal de Rochelle (15 ml). La mezcla heterogénea resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante una noche. La mezcla se diluye con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x4). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-23-2 (0,2784 mg).

A una solución a 0 °C de D-23-2 (0,2062 g, 0,7408 mmol) en DCM (5 ml) se le añade NBS (0,1726 g, 0,9698 mmol), seguida de PPh₃ (0,255 g, 0,972 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a 0° durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentra parcialmente a presión reducida (sin calentamiento). El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título D-23 (0,1844 g).

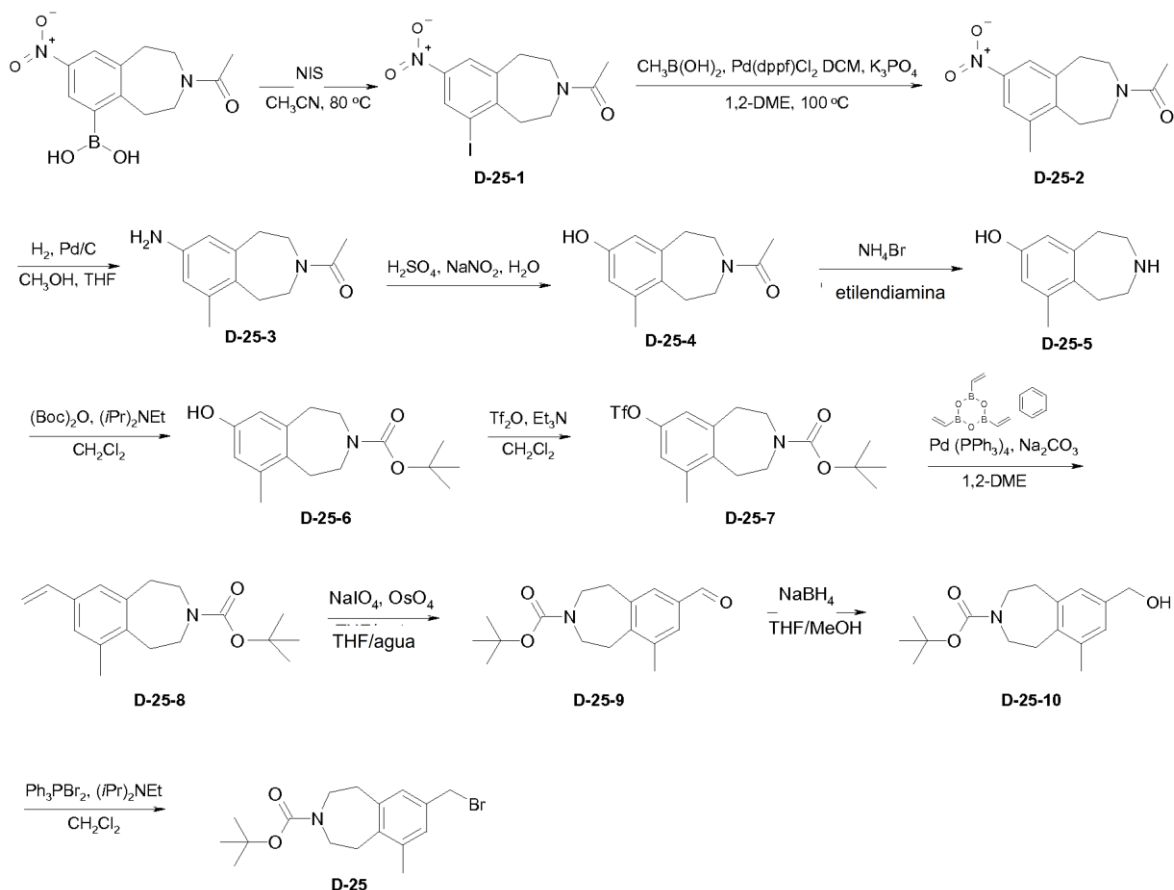
Ejemplo 34: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 2-bromometil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico (D-24).



A una solución a 0 °C del éster de partida (1,06 g, 3,63 mmol) en THF (33 ml) se le añade DiBAL-H 1,0 M en tolueno (11 ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a 0 °C durante 2,5 h, después la mezcla de reacción se trata con sal de Rochelle (35 ml). La mezcla heterogénea resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 2 días. La mezcla se diluye con agua y EtOAc y la fase acuosa se extrae con EtOAc (x4). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-24-1 (0,459 g).

A una solución a 0 °C de D-24-1 (0,459 g, 1,74 mmol) en DCM (12 ml) se le añade NBS (0,371 g, 2,08 mmol), seguida de PPh₃ (0,557 g, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a 0° durante 1 h y 40 minutos. La mezcla de reacción se concentra parcialmente a presión reducida (sin calentamiento) y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, D-24 (0,422 g).

Ejemplo 35: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 8-bromometil-6-metil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-carboxílico (D-25).



- Una mezcla heterogénea del ácido borónico de partida (4,98 g, 17,9 mmol) y NIS (8,06 g, 35,8 mmol) en acetonitrilo (103 ml) se calienta a 80 °C en una corriente de N₂ durante aproximadamente 19 h. Después, la mezcla de reacción se diluye con salmuera y DCM. La fase acuosa se extrae con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHSO₃ 1,0 M, seguido de una segunda porción de salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida hasta un volumen reducido. La solución restante se vierte directamente sobre una columna para purificación. El material en bruto se purifica cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-25-1 (6,24 g).
- Una mezcla de D-25-1 (5,01 g, 13,9 mmol), ácido metilborónico (2,18 g, 36,5 mmol) y K₃PO₄ (7,49 g, 35,3 mmol) en 1,2-DME (135 ml) se rocía con N₂ durante 15 minutos antes de la adición del catalizador de Pd (aproximadamente 1,2 g, 1,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se rocía con N₂ durante 15 minutos más. Después, la mezcla de reacción se calienta en un matraz a presión de 350 ml en un bloque de calentamiento a 100 °C durante 24 h. Después, se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida para dar el material en bruto. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-25-2 (2,46 g).
- Una solución de D-25-2 (2,96 g, 11,9 mmol) en MeOH (70 ml) y THF (30 ml) se hidrogena sobre Pd/C a temperatura ambiente y presión atmosférica durante aproximadamente 24 h. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de Celite y se lava vigorosamente con MeOH. La solución resultante se concentra a presión reducida para proporcionar D-25-3 (2,52 g), que se usó como es habitual en la transformación siguiente.
- Una solución a 0 °C de H₂SO₄ concentrado (10 ml) en H₂O (38 ml) se le añade a D-25-3 (2,52 g, 11,5 mmol) a 0 °C. Aproximadamente 20 minutos después, se añade una solución de NaNO₂ (0,800 g, 11,6 mmol) en H₂O (13 ml) gota a gota durante el lapso de 35 minutos. Después de 40 minutos a esta temperatura, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura durante 1,5 h. Después, se añade H₂O (40 ml) y la solución resultante se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 h, después se enfría a temperatura ambiente. La solución se satura con NaCl y se extrae con EtOAc (x4). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida para dar un aceite pegajoso. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-25-4 (1,63 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Una mezcla de D-25-4 (0,524 g, 2,39 mmol) y bromuro de amonio (0,265 g, 2,70 mmol) en etilen diamina (0,800 ml, 12,0 mmol) se calienta a 100 °C durante aproximadamente 4 d. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con una pequeña cantidad de agua y después se acidifica a pH 6 con ácido acético glacial. Este material se purifica por cromatografía en columna de fase inversa ultrarrápida C18 usando un eluyente de agua y acetonitrilo con aditivo de TFA al 0,1 %. La separación del producto del material de partida sin reaccionar no se logra y la mezcla que contiene D-25-5 se usa tal cual en la reacción siguiente.

A una mezcla a 0 °C de la mezcla que contiene D-25-5 en DCM (50 ml) se le añade exceso de *N,N*-diisopropiletilamina (aproximadamente 7,0 ml, 40,2 mmol), seguido de exceso de (Boc)₂O (5,48 g, 25,1 mmol). El baño de hielo se retira inmediatamente después de la adición y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida hasta un volumen reducido y después, se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar D-25-6 (0,439 g).

A una solución a 0 °C de D-25-6 en DCM (7 ml) se le añade TEA (0,600 ml, 4,30 mmol) seguida de Tf₂O (0,320 ml, 1,90 mmol) durante el lapso de 5 minutos. La mezcla de reacción se deja en agitación a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla se diluye con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrae con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para proporcionar D-25-7 que se usó sin más purificación.

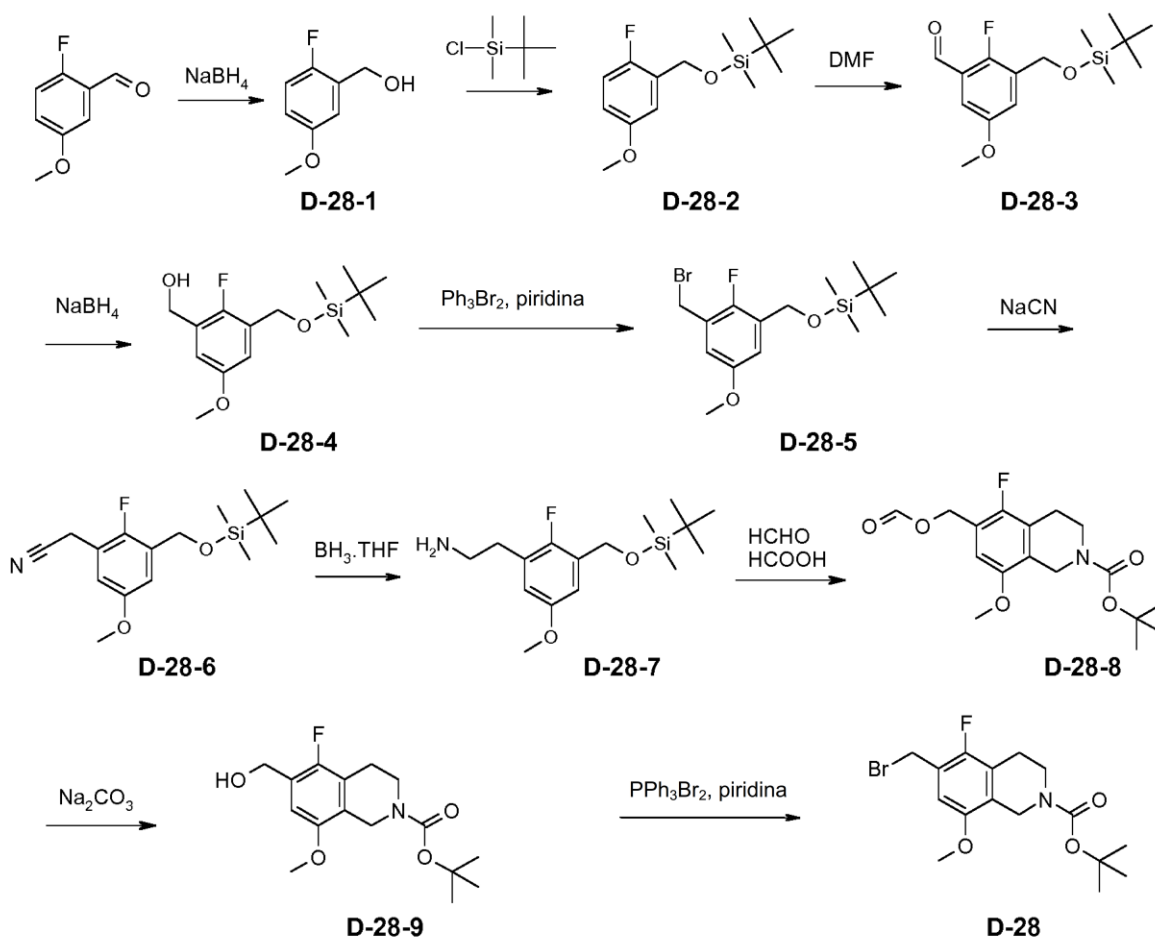
Una solución de D-25-7 (0,686 g, 1,68 mmol) y el boronato de partida (0,520 g, 2,16 mmol) en DME (12 ml) se rocía con N₂ durante 10 minutos antes de la adición del catalizador de Pd (0,206 g, 0,178 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (2,0 M, 2,1 ml). La mezcla de reacción se rocía con N₂ durante 5 minutos más antes de calentarla en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrae con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-25-8 (0,2804 g) en forma de un aceite incoloro.

A una solución de D-25-8 en THF (10 ml) y agua (3 ml) se le añade peryodato sódico (0,661 g, 3,09 mmol). La mezcla heterogénea se deja en agitación durante 10 minutos antes de la introducción de tetraóxido de osmio (4 % en peso en agua, aproximadamente 0,4 ml). La suspensión muy espesa se agita vigorosamente durante una noche (20 h). El matraz de reacción se envuelve con papel de aluminio para excluir la luz. La mezcla de reacción se diluye con DCM (40 ml) y agua (40 ml). La mezcla heterogénea se deja en agitación vigorosa durante 45 minutos, después se pasa a través de un separador de fases. La fase acuosa retenida se lava en profundidad con DCM. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-25-9 (0,2308 g).

A una solución a 0 °C de D-25-9 en una mezcla de THF (4 ml) y MeOH (4 ml) se le añade NaBH₄ (0,0504 g, 1,33 mmol) en un único lote. El baño de hielo se retira aproximadamente 10 minutos después y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 1 h y 15 minutos. Se añade más NaBH₄ (0,0281 g) a la mezcla de reacción a 0 °C 1 h y 25 minutos después del inicio de la reacción para conducir la reacción a su finalización. Finalmente, la mezcla de reacción se inactiva con NH₄Cl acuoso saturado (2 h y 40 minutos, tiempo de reacción total). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 se extrae con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NH₄Cl acuoso saturado, salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-25-10 (0,208 g).

A una solución a 0 °C de D-25-10 (0,208 g, 0,715 mmol) y DIEA (0,200 ml, 1,15 mmol) se le añade dibromuro de trifenilfosfina (0,480 g, 1,14 mmol) en lotes (x3) durante el intervalo de 5 minutos. La solución incolora, transparente, se vuelve de color amarillo después de la adición del dibromuro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentra hasta un volumen reducido. La solución restante se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, D-25 (0,2185 g).

Ejemplo 36: Preparación del intermedio 6-(bromometil)-5-fluoro-8-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (D-28)



5 A una solución de 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (5,00 g, 32,4 mmol) en MeOH (90 ml) se le añade NaBH₄ (1,93 g, 50,9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, después se añade agua (50 ml). La mezcla resultante se agita durante 15 min y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 ml), se pasan a través de un separador de fases y se concentran a presión reducida para proporcionar el compuesto D-28-1 (4,88 g).

10 Una mezcla de D-28-1 (4,88 g, 31,2 mmol), cloruro de t-butildimetilsililo (7,06 g, 46,8 mmol), imidazol (4,25 g, 62,44 mmol) y THF (130 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (50 ml). La mezcla se extrae con MTBE (50 ml). La capa orgánica se lava de manera secuencial con una solución acuosa 1 N de HCl (50 ml) y salmuera (50 ml), después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto D-28-2 (8,23 g).

15 A una solución de D-28-2 (8,23 g, 30,4 mmol) en THF (150 ml) enfriada en atmósfera de argón a -78 °C se le añade una solución de s-BuLi 1,4 M en ciclohexano (ml, mmol). La mezcla se agita a -78 °C durante 1,5 h, después se añade DMF (5,16 ml, 67,0 mmol). La mezcla resultante se agita a -78 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua (50 ml), las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 ml) y después se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto D-28-3 (4,67 g).

20 A una solución del compuesto D-28-3 (4,67 g) en MeOH (60 ml) se le añade NaBH₄ (0,93 g, 24,6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, después se añade agua (50 ml). La mezcla resultante se agita durante 20 min, después se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 55 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasan a través de un separador de fases y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto D-28-4 (2,15 g).

30 A una solución de D-28-4 (2,15 g, 7,16 mmol) y piridina (0,94 ml, 8,95 mmol) en diclorometano (35 ml) se le añade dibromotrifetilfosforano (3,47 g, 8,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 1,5 h, después se concentra a

presión reducida. El residuo se tritura con EtOAc al 20 % en heptano (100 ml) y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto D-28-5 (2,20 g).

5 Una mezcla de D-28-5 (2,20 g, 6,05 mmol) y NaCN (0,33 g, 6,7 mmol) en DMF (16 ml) se agita a 45 °C durante 2 h y se diluye con MTBE (75 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrae con MTBE (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 75 ml), después salmuera (75 ml) y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto D-28-6 (1,71 g).

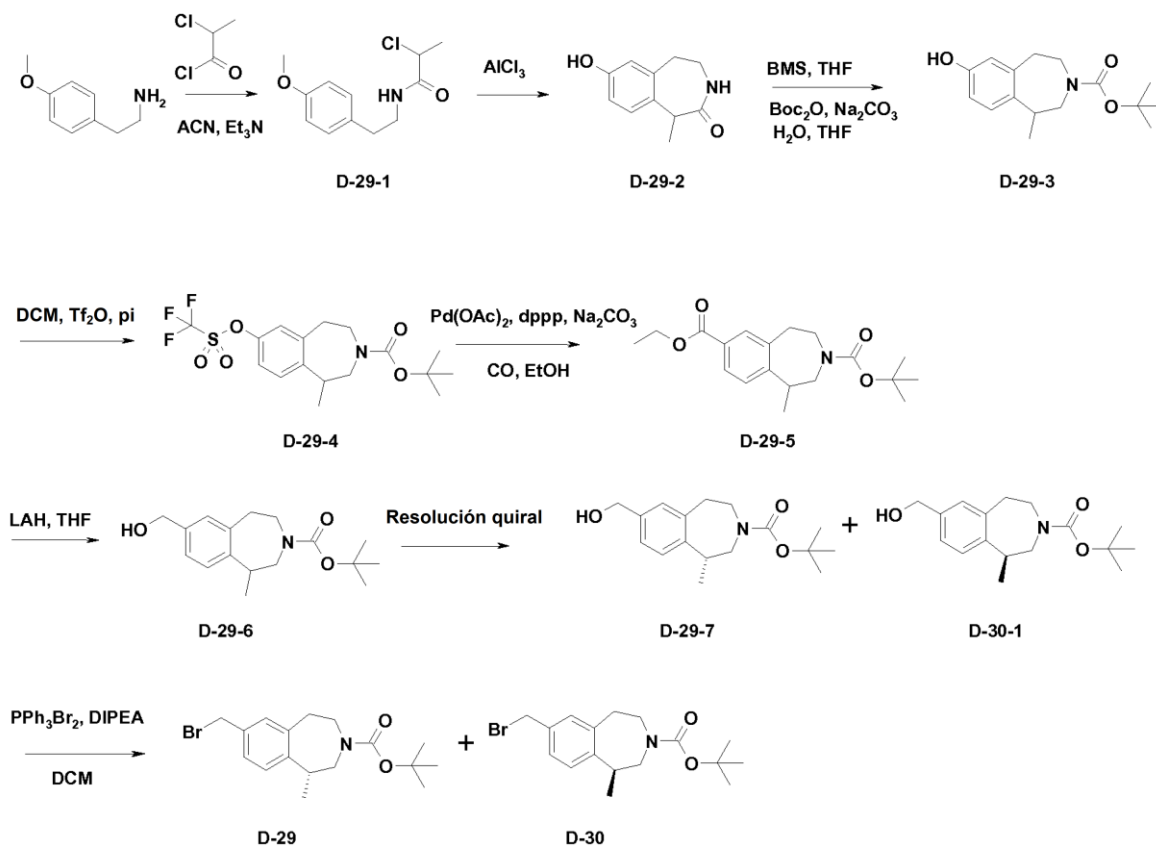
10 A una solución del compuesto D-28-6 (1,71 g, 5,53 mmol) en THF (22 ml) se le añade una solución 1,0 M de complejo de borano-THF en THF (12,16 ml, 12,16 mmol) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 55 °C durante 1 h, después se enfría a temperatura ambiente. Se añade agua (10 ml) y la mezcla resultante se agita durante 15 min, después se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 para proporcionar el compuesto D-28-7 (1,10 g).

15 Una mezcla del compuesto D-28-7 (1,10 g, 3,06 mmol), formaldehído al 15 % en peso en agua (0,25 ml) y ácido fórmico (8,80 ml) se agita a 60 °C durante 5,5 h. Después, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se destila azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml). El residuo se recoge en DCM (16,6 ml) y a este se le añade DMAP (37,4 mg, 0,31 mmol), trietilamina (1,90 ml, 13,52 mmol) y Boc₂O (667,8 mg, 3,06 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto D-28-8 (0,26 g).

20 Una mezcla de D-28-8 (0,26 g, 0,77 mmol) y Na₂CO₃ (438,5 mg, 4,14 mmol) en MeOH (6,20 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (20 ml) y la mezcla se extrae con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto D-28-9 (0,2307 g).

25 Una mezcla de D-28-9 (0,230 g, 0,74 mmol) y piridina (0,09 ml, 0,85 mmol) en DCM (7,6 ml), a 0 °C, se le añade dibromotrietilfosforano (0,3586 g, 0,85 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h, después se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con EtOAc al 20 % en heptano (50 ml) y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título D-28 (0,2107 g).

35 Ejemplo 37: Preparación de los intermedios *terc*-butil éster del ácido (R)-7-bromometil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-carboxílico (D-29) y *terc*-butil éster del ácido (R)-7-bromometil-1-metil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-carboxílico (D-30).



5 Se añade cloruro de 2-cloro-propionilo (109 g, 0,860 mol) gota a gota a una solución en agitación de 2-(4-metoxifenil)-etilamina (130 g, 0,860 mol) y TEA (174 g, 1,72 mol) en ACN (2 l) a 0 °C en atmósfera de N₂. La solución se calienta a 20 °C durante 2 h, después se evapora y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran para dar D-29-1 (190 g).

10 Una mezcla de D-29-1 (100,00 g, 413,71 mmol) y AlCl₃ (165 g, 1,24 mol) se calienta a 150 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para producir D-29-2 (55,0 g).

15 A una mezcla de D-29-2 (77,0 g, 0,403 mol) en THF (770 ml) se le añade lentamente dimetilsulfuro de borano (10 M, 89 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla se agita durante 10 min y después se calienta a 65 °C durante 16 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se inactiva con HCl (10 %) y se agita durante 20 min. El pH de la mezcla se basicifica mediante la adición de Na₂CO₃. A esto se le añade (Boc)₂O (88 g, 0,403 mol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-29-3 (57,0 g) en forma de un sólido de color amarillo.

25 A una mezcla de D-29-3 (135 g, 0,487 mol) y piridina (77 g, 0,97 mol) en DCM (1350 ml), a -50 °C en atmósfera de N₂, se le añade Tf₂O (151 g, 0,535 mol) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se diluye con EtOAc, se lava con HCl 1 N, seguido de NaHCO₃ saturado y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Este residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar D-29-4 (165 g).

30 Una mezcla de D-29-4 (140 g, 0,342 mol), dppp (14 g), Pd(OAc)₂ (14 g), TEA (69 g, 0,684 mol) en EtOH (2800 ml) se agita a 80 °C en atmósfera de CO (4 MPa) durante 12 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar D-29-5 (108 g).

35 A una solución en agitación de D-29-5 (5,00 g, 15,0 mmol) en THF (100 ml), a -40 °C, se le añade lentamente hidruro de litio y aluminio (0,597 g, 15,7 mmol) manteniendo la temperatura a -40 °C. Después de completar la

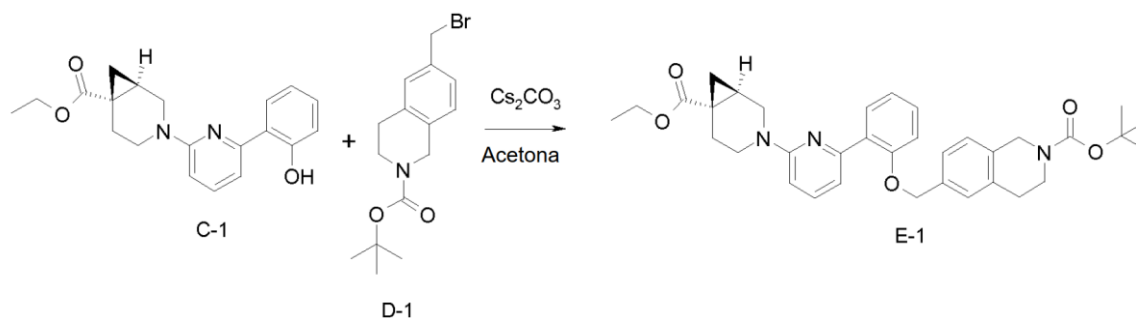
adición, la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se separa con diclorometano y H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar D-29-6 (4,0 g) en forma de un aceite.

El D-29-6 racémico se resuelve en una LUX 5 u celulosa (30 x 250 mm) usando IPA al 10 % en CO₂ supercrítico a 85 g/min a una presión de 14 Mpa (140 bar) a 40 °C para proporcionar D-29-7 (primer pico de elución, 0,980 g) y D-30-1 (segundo pico de elución, 1,118 g). La esteoquímica absoluta no se estableció y las estructuras dibujadas se asignas de manera arbitraria.

A una solución del alcohol D-29-7 (0,980 g, 3,36 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,879 ml, 5,04 mmol) en DCM (30,0 ml), a 0 °C, se le añade dibromuro de trifenilfosfina (2,173 g, 5,045 mmol). La reacción se agita durante 2 h, después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título D-29 (0,786 g).

A una solución del alcohol D-30-1 (1,118 g, 3,837 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,003 ml, 5,755 mmol) en DCM (30,0 ml), a 0 °C, se le añade dibromuro de trifenilfosfina (2,479 g, 5,755 mmol). La reacción se agita durante 2 h, después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título D-30 (0,948 g).

Ejemplo de referencia 38: Preparación del intermedio *tert*-butil éster del ácido 6-{2-[6-((1R,6S)-6-carboxi-3-azabicyclo[4.1.0]hept-3-il)-piridin-2-il]-fenoximetil}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (E-1)

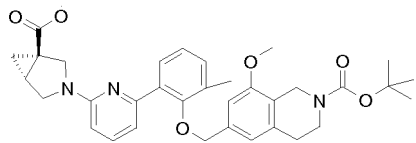
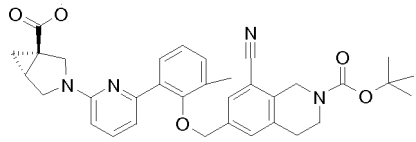
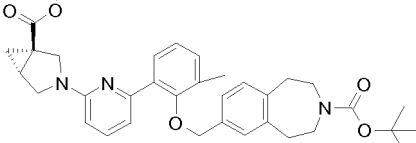
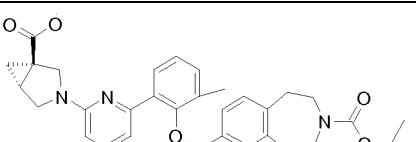
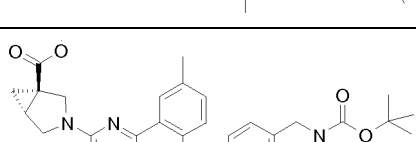
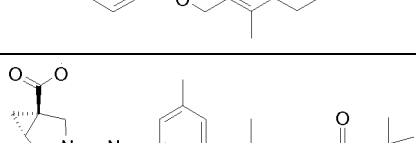
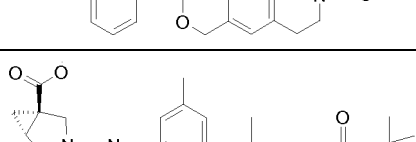
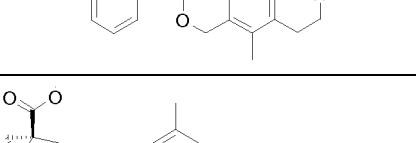
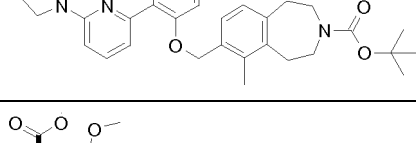


A una solución de 0,109 g (0,322 mmol) de C-1 en acetona (15 ml) se le añade 0,11 g (0,34 mmol) de D-1 seguido de 0,35 g (1,1 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días, después se filtra para eliminar los inorgánicos no solubles y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar E-1 (0,065 g, 35 % de rendimiento).

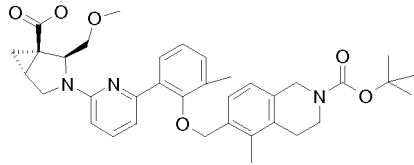
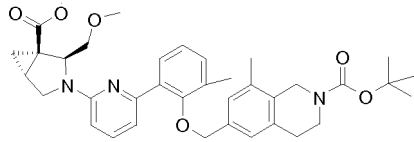
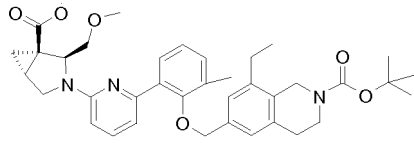
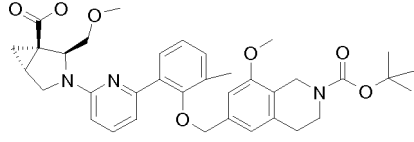
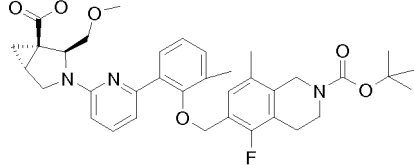
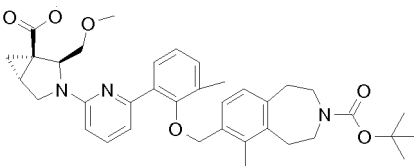
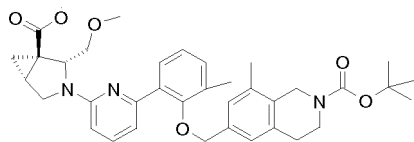
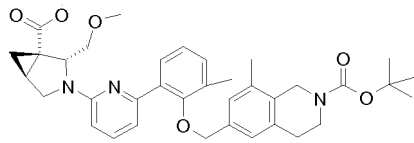
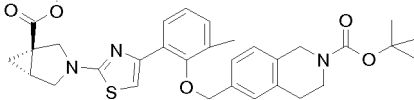
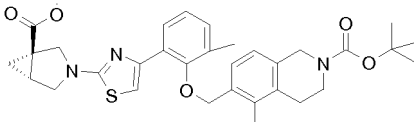
Los productos intermedios siguientes se pueden preparar a partir del producto intermedio C-1 de una manera similar usando los reactivos apropiados.

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
E-9	C-4	
E-10	C-4	
E-11	C-4	

(continuación)

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
E-12	C-4	
E-13	C-4	
E-14	C-4	
E-15	C-4	
E-16	C-5	
E-17	C-5	
E-18	C-5	
E-19	C-5	
E-20	C-6	

(continuación)

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
E-21	C-6	
E-22	C-6	
D-23	C-6	
E-24	C-6	
E-25	C-6	
E-26	C-6	
E-27	C-7	
E-28	C-8	
E-57	C-16	
E-58	C-16	

(continuación)

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
E-59	C-16	
E-60	C-16	
E-61	C-16	
E-62	C-17	
E-63	C-17	
E-64	C-17	
E-65	C-17	
E-66	C-18	
E-67	C-18	
E-68	C-19	
E-69	C-19	
E-70	C-20	

(continuación)

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
E-71	C-20	
E-72	C-21	
E-73	C-21	
E-74	C-22	
E-75	C-22	
E-92	C-31	
E-93	C-32	
E-94	C-32	
E-101	C-6	
E-102	C-6	

(continuación)

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
E-103	C-6	
E-104	C-6	
E-105	C-6	
E-106	C-6	
E-107	C-6	
E-108	C-6	
E-109	C-6	
E-110	C-6	
E-111	C-6	

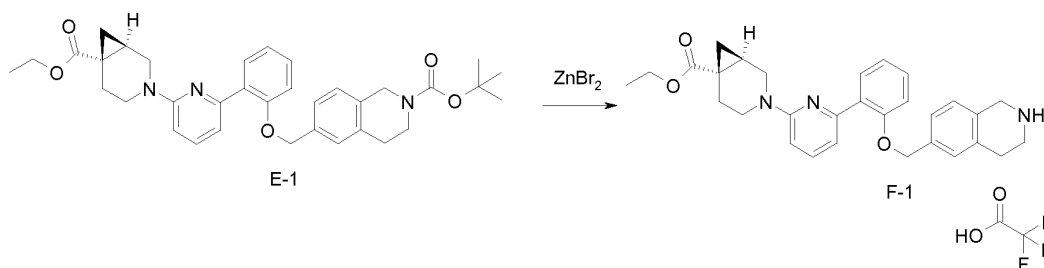
(continuación)

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
E-112	C-6	
E-113	C-6	
E-114	C-6	
E-136	C-34	
E-137	C-34	
E-138	C-35	
E-139	C-65	
E-140	C-36	
E-141	C-37	
E-142	C-46	

(continuación)

Intermedio	Preparado a partir de	Estructura
E-189	C-60	
E-190	C-61	

Ejemplo de referencia 41: Preparación del intermedio éster etílico del ácido (1R,6S)-3-{6-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilmetoxi)-fenil]-piridin-2-il}-3-aza-biciclo[4.1.0]heptan-6-carboxílico sal del ácido trifluoroacético (F-1)



5

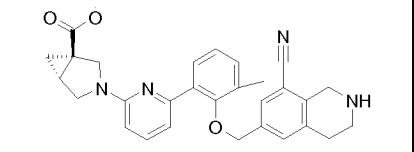
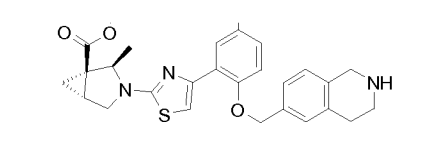
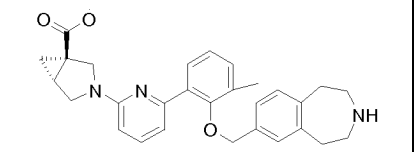
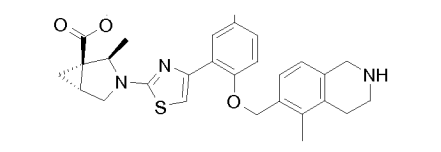
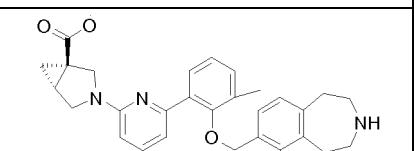
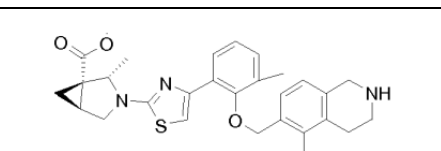
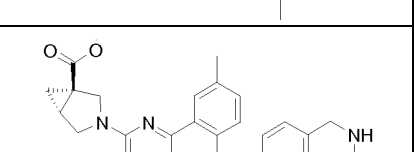
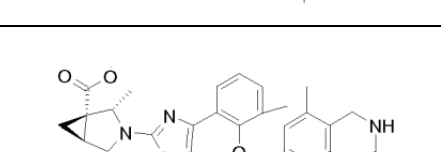
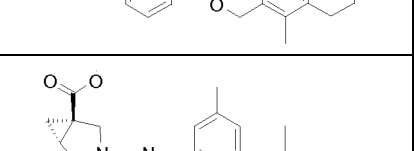
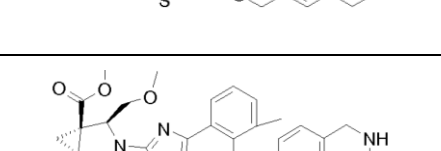
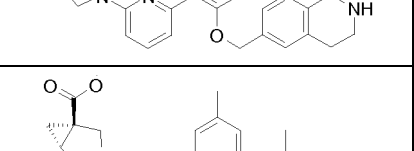
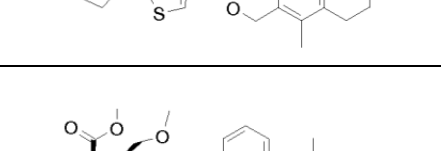
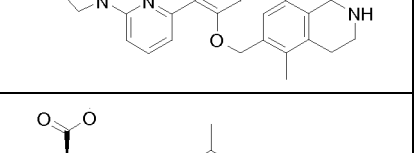
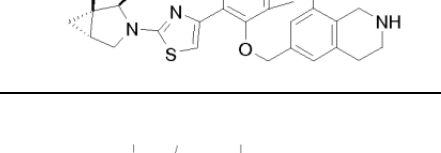
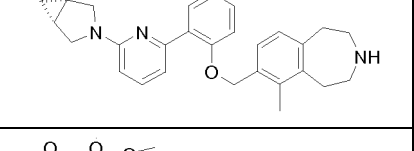
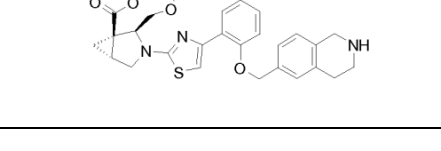
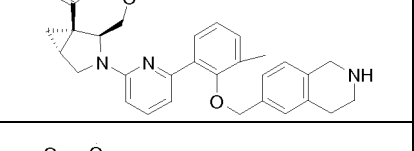
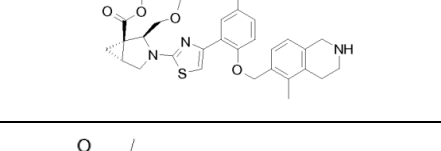
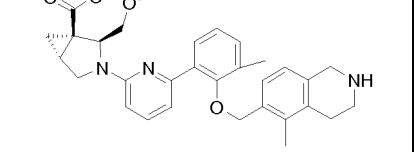
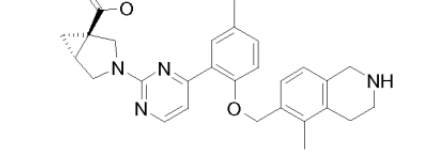
A una solución de 0,065 g (0,11 mmol) de E-1 en DCM (1 ml) se le añade 0,15 g (0,67 mmol) de dibromuro de cinc. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, después se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con aditivo de TFA al 0,1 %. El eluyente se concentra a presión reducida para proporcionar F-1, que se usa directamente en la secuencia de reacción siguiente.

10

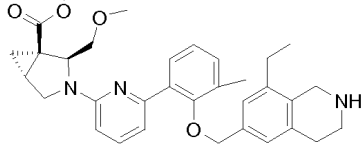
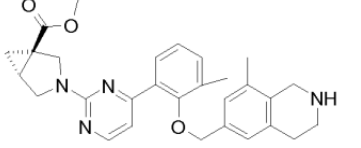
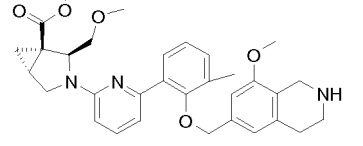
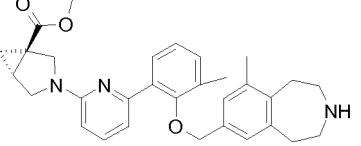
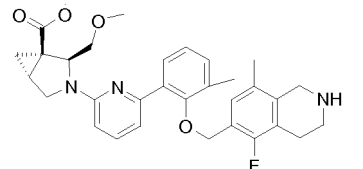
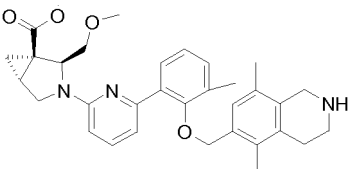
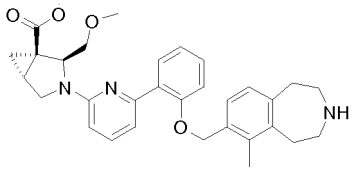
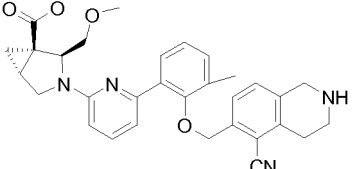
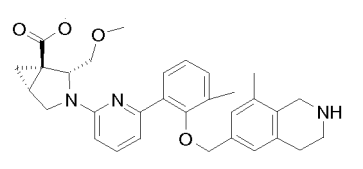
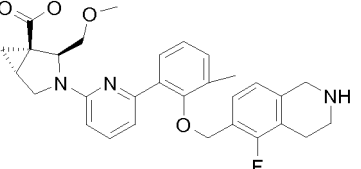
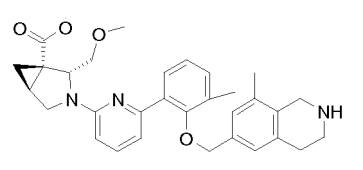
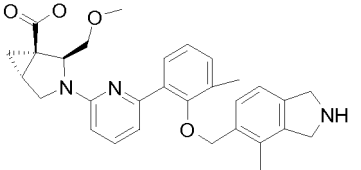
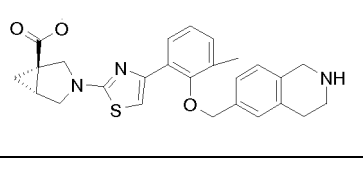
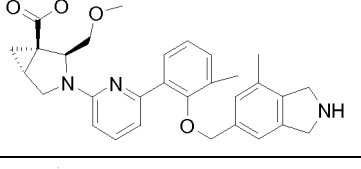
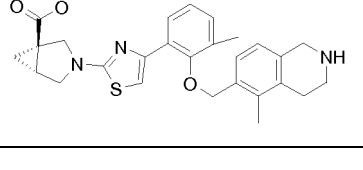
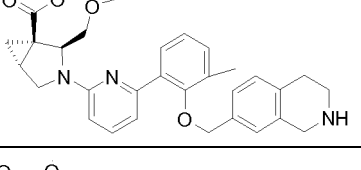
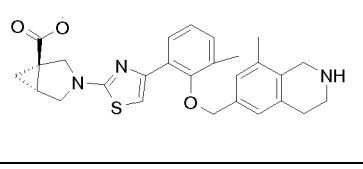
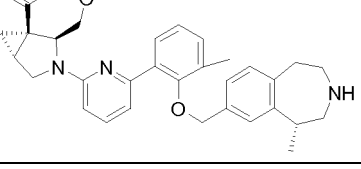
Los productos intermedios siguientes se pueden preparar de una manera similar usando los reactivos apropiados.

F-9		F-64	
F-10		F-65	
F-11		F-66	
F-12		F-67	

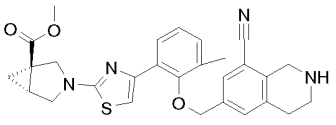
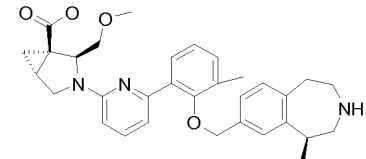
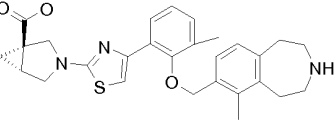
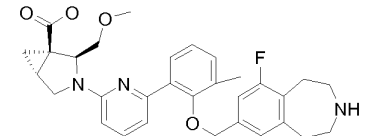
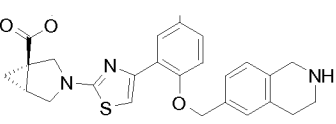
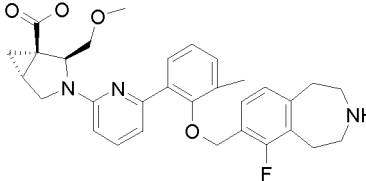
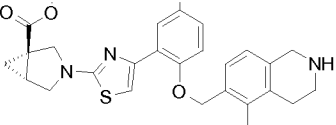
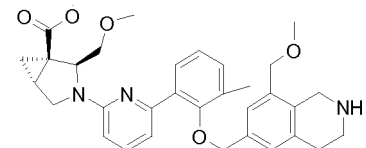
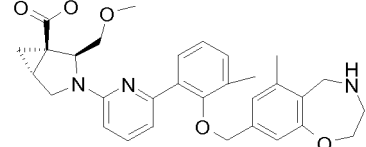
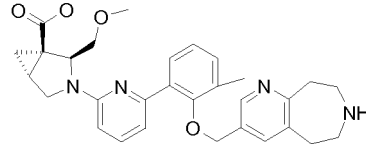
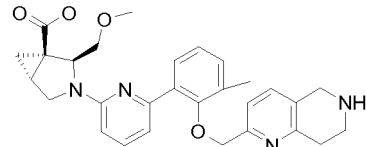
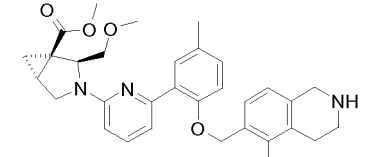
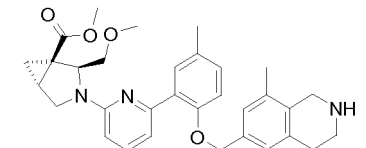
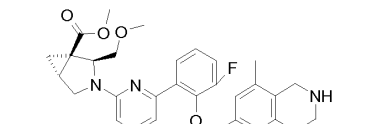
(continuación)

F-13		F-68	
F-14		F-69	
F-15		F-70	
F-16		F-71	
F-17		F-72	
F-18		F-73	
F-19		F-74	
F-20		F-75	
F-21		F-92	
F-22		F-93	

(continuación)

F-23		F-94	
F-24		F-98	
F-25		F-100	
F-26		F-101	
F-27		F-102	
F-28		F-103	
F-57		F-104	
F-58		F-105	
F-59		F-106	

(continuación)

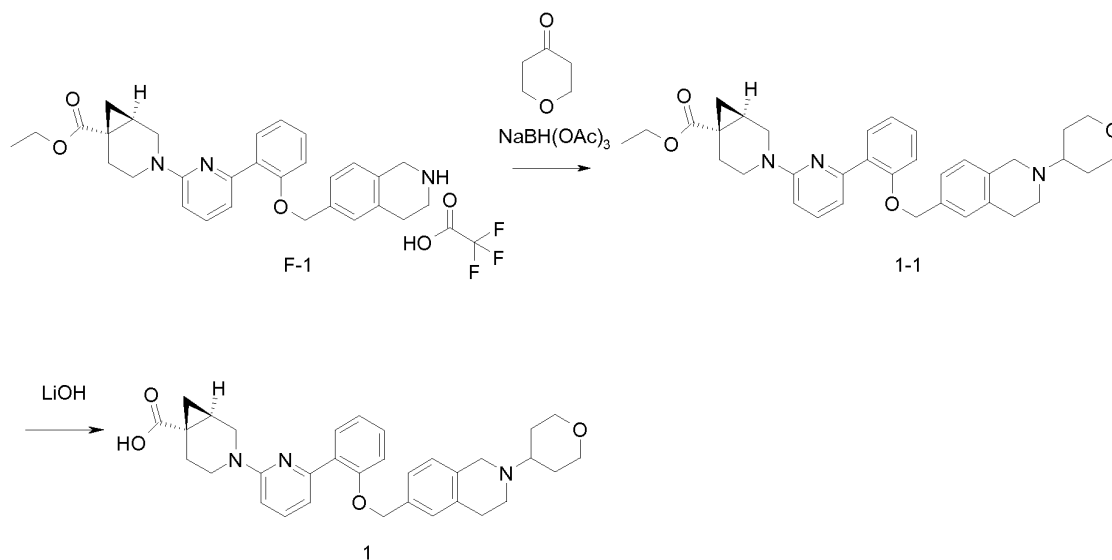
F-60		F-107	
F-61		F-108	
F-62		F-109	
F-63		F-110	
		F-111	
		F-112	
		F-113	
		F-135	
		F-136	
		F-137	

(continuación)

		F-138	
		F-139	
		F-140	
		F-141	
		F-188	
		F-189	

Síntesis de los compuestos finales:

5 Ejemplo de referencia 43: Preparación de ácido (1R,6S)-3-(6-{2-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-3-aza-biciclo[4.1,0]heptan-6-carboxílico (1)



10 A una solución de F-1 en DCM (10 ml) se le añade 0,050 ml (0,54 mmol) de tetrahidro-piran-4-ona seguido de 0,10 g (0,42 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente después se diluye con metanol y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre

ES 2 784 477 T3

gel de sílice para proporcionar 0,020 g (32 % en dos etapas) de 1-1.

5 A una solución de 0,020 g (0,035 mmol) de 1-1 en una mezcla 1:1:1 de agua:MeOH:THF (15 ml) se le añade 0,020 g (0,48 mmol) de hidróxido de litio monohidrato. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con aditivo de TFA al 0,1 %. El eluyente se elimina a presión reducida para proporcionar 1 (0,020 g, 74) en forma de la sal TFA. MS, electronebulización, m/z = 540,4[M+H], TR 1,11 min.

10 Los siguientes compuestos se pueden preparar a partir del producto intermedio F- indicado de una manera similar usando los reactivos apropiados.

Número de compuesto	A partir del intermedio F-	Masa [M+H] ⁺	Método	Tiempo de retención	Comentario
20	9	540,3	A1	0,63	
21	10	554,3	A1	0,43	
22	11	554,7	A1	0,29	
23	11	526,5	A1	0,46	
24	11	540,4	A1	0,27	Mezcla de diastereómeros
27	12	570,5	A1	0,27	
28	12	542,5	A1	0,28	
29	13	537,6	A1	0,64	
30	13	565,4	A1	0,47	
31	14	554,4	A1	0,49	
32	14	526,3	A1	0,48	
33	15	568,4	A1	0,44	
34	15	540,4	A1	0,41	
35	16	554,4	A1	0,26	
36	16	526,4	A1	0,27	
37	17	554,3	A1	0,26	
38	17	526,4	A1	0,28	
39	18	568,4	A1	0,38	
40	18	540,8	A1	0,49	
41	19	568,4	A1	0,27	
42	19	540,4	A1	0,27	
43	20	556,2	A2	1,60	
44	20	584,3	A2	1,60	
45	20	570,2	A2	1,58	Mezcla de diastereómeros
46	21	598,2	A1	0,51	
47	21	570,2	A1	0,53	
48	22	598,5	A1	0,41	
49	22	570,4	A1	0,66	
53	23	612,3	A2	1,84	
54	23	584,2	A2	1,93	
55	23	598,2	A2	1,83	
56	23	628,2	A2	1,86	
57	24	614,5	A1	0,49	
58	24	586,1	A1	0,50	
59	25	616,3	A1	0,76	
60	26	584,4	A1	0,51	
61	26	612,4	A1	0,53	
62	27	598,3	A3	0,58	
63	28	598,3	A3	0,82	
135	57	546,1	A1	0,61	
136	58	560,5	A1	0,62	
138	58	532,3	A1	0,63	
139	59	532,3	A1	0,60	

ES 2 784 477 T3

(continuación)

Número de compuesto	A partir del intermedio F-	Masa [M+H] ⁺	Método	Tiempo de retención	Comentario
140	59	560,4	A1	0,60	
141	60	543,3	A1	0,85	
142	60	571,3	A1	0,58	
143	61	546,4	A1	0,61	
144	61	574,3	A1	0,62	
145	62	546,3	A1	0,76	
146	63	560,3	A1	0,79	
147	64	560,0	A1	0,63	
148	64	532,4	A1	0,62	
149	65	546,3	A1	0,61	
150	65	574,3	A1	0,66	
151	66	560,4	A1	0,67	
152	67	574,3	A1	0,68	
153	68	560,3	A1	0,80	
154	69	574,2	A1	0,91	
155	70	574,4	A1	0,81	
156	70	546,3	A1	0,87	
157	71	574,4	A1	0,83	
158	71	546,3	A1	0,89	
159	72	604,4	A1	0,63	
161	73	576,4	A1	0,86	
162	73	604,4	A1	0,81	
163	74	590,3	A1	0,64	
164	75	604,7	A1	0,66	
188	92	541,2	A1	0,58	
189	93	555,2	A1	0,60	
190	94	555,1	A1	0,61	
191	94	527,4	A1	0,73	
198	98	600,3	A1	0,27	
212	138	616,2	A1	0,54	
213	137	602,4	A1	1,96	
215	100	612,5	A1	0,52	
216	102	602,4	A2	1,72	
217	101	609,3	A3	0,86	
218	135	598,4	A3	0,65	
219	136	598,4	A3	0,73	
220	139	652,0	A3	1,52	
221	140	618,3	A1	0,59	
222	104	584,3	A1	0,48	
223	103	584,3	A1	0,47	
224	105	584,4	A1	0,46	
225	106	612,4	A3	0,85	
226	107	612,4	A3	0,85	
227	139	624,3	A1	0,72	
237	141	599,10	A1	0,64	
243	108	616,1	A1	0,57	
262	109	616,3	A1	0,49	
263	109	588,1	A1	0,50	
268	109	602,3	A1	0,49	
279	110	628,6	A1	0,52	
280	110	614,6	A1	0,52	
281	110	600,6	A1	0,54	
314	111	614,3	A3	0,79	
315	188	612,4	A3	0,83	
316	189	612,3	A3	0,66	

(continuación)

Número de compuesto	A partir del intermedio F-	Masa [M+H] ⁺	Método	Tiempo de retención	Comentario
317	112	599,3	A1	0,46	
318	113	585,4	A1	0,45	

Los siguientes compuestos de la tabla 1 se preparan de una manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 43, usando el intermedio F-11 y los reactivos apropiados. Los diastereómeros se separan antes de la etapa de síntesis final. La configuración absoluta del centro diastereomérico no se determina:

5

Compuesto 25: MS, electronebulización, m/z = 540,4 [M+H], TR 0,27 min;
 Compuesto 26: MS, electronebulización, m/z = 540,5 [M+H], TR 0,27 min;

Los siguientes compuestos de la tabla 1 se preparan de una manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 43, usando el intermedio F-22 y los reactivos apropiados. Los diastereómeros se separan antes de la etapa de síntesis final. La configuración absoluta del centro diastereomérico no se determina:

10

Compuesto 51: MS, electronebulización, m/z = 584,4 [M+H], TR 0,52 min;
 Compuesto 52: MS, electronebulización, m/z = 584,4 [M+H], TR 0,54 min;

15

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ensayo celular

20 El ensayo con el activador celular de sGC se realizó con y sin suero humano (SH) al 50 % usando células de ovario de hámster chino que se habían transfectado de manera estable para expresar las subunidades alfa 1 y beta 1 de la guanilato ciclasa soluble (sGC) humana. Las células se preincubaron con 1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ) 40 microM, un inhibidor de sGC, durante una hora en tampón que contenía albúmina de suero bovino al 0,1 % y 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX). Se prepararon curvas de respuesta a la concentración para los compuestos de ensayo en DMSO. Se realizó una dilución intermedia de los compuestos en tampón que contenía IBMX o IBMX que contenía SH de tipo AB. Los compuestos diluidos se añadieron a las células y se incubaron a temperatura ambiente durante treinta minutos. El cGMP se midió usando un kit de fluorescencia homogénea con resolución temporal de CisBio y se calculó la CE₅₀ de cada compuesto.

25

30 Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron para determinar la actividad del ensayo anterior. Los compuestos preferidos tenían una CE₅₀ <1 000 nM en el ensayo anterior y los compuestos más preferidos tenían una CE₅₀ <200 nM. Como ejemplos, los datos de los compuestos representativos de la Tabla 1 se muestran en la Tabla 2.

35

Tabla 2

Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)	Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)
20	21	188	150
21	11	189	43
22	6	190	17
23	6	191	18
24	6	198	50
25	16	212	34
26	9	213	134
27	16	215	10
28	19	216	14
29	18	217	40
30	8	218	81
31	7	219	263
32	4	220	9
33	4	221	12
34	2	222	23
35	45	223	23
36	120	224	51
37	299	225	5
38	354	226	6
39	50	227	9

ES 2 784 477 T3

(continuación)

Número de compuesto	CE50 (nM)	Número de compuesto	CE50 (nM)
40	38	237	42
41	16	243	3
42	50	262	3
43	63	263	7
44	58	268	4
45	76	279	65
46	18	280	140
47	17	281	267
48	18	314	529
49	12	315	18
50	8	316	222
51	27	317	245
52	12	318	739
53	9		
54	16		
55	10		
56	26		
57	21		
58	30		
59	8		
60	6		
61	8		
62	465		
63	96		
135	39		
136	18		
138	18		
139	7		
140	5		
141	34		
142	23		
143	9		
144	10		
145	162		
146	57		
147	49		
148	67		
149	34		
150	24		
151	135		
152	71		
153	14		
154	4		
155	46		
156	387		
157	28		
158	37		
159	44		
161	7		
162	4		
163	345		
164	108		

EVALUACIÓN DE LA SOLUBILIDAD

La solubilidad se midió mediante el siguiente método.

1. Preparación de las muestras:

5 En un formato de placa de 96 pocillos, se prepararon 100 µl de solución de reserva de DMSO 10 mM de cada compuesto. El experimento se realizó en una sola determinación a 3 valores de pH (2,2, 4,5 y 6,8). Para cada pH y una referencia, se necesitaron 40 µl de cada compuesto.

Preparación del tampón:

10 McIlvaine pH 2,2: A 2,076 g de ácido cítrico monohidratado y 0,043 g de Na₂HPO₄ x 2H₂O se añadieron 100 ml de agua desionizada.

15 McIlvaine pH 4,5: A 1,166 g de ácido cítrico monohidratado y 1,585 g de Na₂HPO₄ x 2H₂O se añadieron 100 ml de agua desionizada.

McIlvaine pH 6,8: A 0,476 g de ácido cítrico monohidratado y 2,753 g de Na₂HPO₄ x 2H₂O se añadieron 100 ml de agua desionizada.

20 Con un dispositivo de manipulación de líquidos (Multipette® o un manipulador de líquidos) adecuado, a cada uno de los pocillos de una placa de profundidad de 96 pocillos, se añadieron 390 µl de cada solución tampón y 10 µl de compuesto. Las placas se cubrieron firmemente y se agitaron durante 24 h en un agitador elevado (a 54 RPM) a temperatura ambiente. El contenido de DMSO en el tampón final era del 2,5 % v/v.

25 Después de 24 h, las placas se centrifugaron para eliminar las gotículas de la tapa antes de abrirlas (durante ~ 5 min a 2500 RPM).

La filtración se realizó al vacío con una placa de filtro Millipore de 96 pocillos. El filtrado se recogió en una placa de profundidad con pocillos y se transfirió a una placa adecuada para el análisis mediante UPLC.

30 La placa de referencia se preparó añadiendo 10 µl de compuesto a 390 µl de acetonitrilo/agua 50:50 en una placa de profundidad de 96 pocillos y se transfirió a una placa adecuada para el análisis mediante UPLC. Los pocillos se comprobaron visualmente para determinar la precipitación y cualquier presencia observada quedó registrada en los comentarios de los resultados comunicados.

35 2. Medición de las muestras

Las muestras se midieron con UPLC-UV usando el método cromatográfico descrito a continuación.

fase estacionaria	Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm 2,5x50 mm
fase móvil	
disolvente A	ácido fórmico al 0,1 % (pH 3)
disolvente B	acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %
Gradiente	
0 min	B al 5 %
1,0 min	B al 95 %
1,3 min	B al 95 %
1,4 min	B al 5 %
1,7 min	B al 5 %
temperatura de la columna	40° C
Caudal	0,8 ml/min
duración/tiempo de ciclo	1,7 min/2,7 min
volumen de inyección	2 µl
temperatura de la muestra	30 °C
detección con PDA	datos 3D permitidos
longitud de onda	254 nm
velocidad de muestreo	40 puntos/seg
resolución	4,8 nm

Para generar conjuntos de muestras (de acuerdo con el diseño de la placa) se utilizó el programa informático Waters Empower®2, Métodos de conjuntos de muestras y métodos instrumentales.

- 5 Un conjunto de muestras comprende los métodos para tres placas de 96 pocillos (una placa de referencia y dos placas de muestra, e incluye un método de conjunto de muestras y un método instrumental).

3. Procesamiento y análisis de datos

- 10 Los cromatogramas UV recogidos a 254 nm se integraron y procesaron.

Se suponía que el compuesto estaba completamente disuelto en la solución de referencia acetonitrilo/agua al 50:50)

Los datos de solubilidad (µg/ml) de los compuestos de la Tabla 1 se muestran en la Tabla 3 a continuación.

15

Tabla 3

Número	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)	Número	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
20	110	96	64	188	110	50	54
21	120	110	70	189	110	66	66
22	110	90	60	190	99	71	74
23	100	88	69	191	100	68	79
24	110	98	69	198	96	87	58
25	100	89	62	212	136,3	96,6	72,7
26	110	90	67	213	144,1	108,8	81,3
27	110	95	68	215	142,6	135,0	129,0
28	110	90	73	216	144,5	139,1	134,3
29	110	76	79	217	167,0	162,2	157,8
30	110	84	62	218	143,8	139,1	133,9
31	110	95	67	219	146,2	142,2	136,9
32	120	88	50	220	166,6	136,0	132,6
33	110	93	68	221	155,1	144,2	131,5
34	110	97	67	222	132,3	129,7	118,6
35	100	93	6,4	223	144,9	139,5	132,2
36	100	84	48	224	150,2	145,3	136,3
37	100	93	50	225	135,9	134,6	129,1
38	100	85	59	226	144,7	141,6	134,1
39	100	91	45	227	142,0	127,7	137,8
40	98	79	52	237	155,6	136,1	142,6
41	100	84	45	243	130,8	123,5	106,9
42	96	87	58	262	132,6	94,9	67,4
43	140	120	97	263	121,5	82,8	54,4
44	130	110	86	268	119,3	88,6	57,8
45	140	100	81	279	127,7	100,3	82,8
46	110	96	77	280	120,1	91,0	79,3
47	110	95	84	281	120,0	87,4	83,1
48	110	69	83	314	115,1	109,8	98,9
49	120	95	82	315	137,3	135,1	119,0
50	120	96	77	316	146,7	148,7	142,0
51	110	94	74	317	157,7	151,6	139,0
52	110	93	76	318	150,8	123,3	73,7
53	130	110	80				
54	130	90	81				
55	150	110	82				
56	140	120	88				
57	120	99	78				
58	110	90	80				
59	120	99	74				
60	120	100	79				

(continuación)

Número	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)	Número	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
61	110	96	74				
62	130	130	130				
63	130	130	130				
135	100	70	56				
136	110	76	62				
138	100	59	65				
139	96	58	59				
140	100	73	60				
141	110	38	81				
142	110	69	69				
143	110	70	56				
144	110	74	62				
145	110	62	28				
146	110	59	9,9				
147	>140	<0,1	<0,1				
148	93	8,4	1,1				
149	98	37	35				
150	100	44	9,7				
151	110	71	54				
152	110	70	53				
153	120	72	47				
154	110	65	25				
155	96	69	61				
156	>140	0,5	8,9				
157	97	72	63				
158	94	53	65				
159	120	95	89				
161	110	62	76				
162	120	82	75				
163	110	77	65				
164	120	75	59				

EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD METABÓLICAObjetivo

5 El ensayo de estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos (MHH) de alto rendimiento de 5 puntos temporales, está diseñado para determinar el metabolismo de los compuestos *in vitro*. Los compuestos se incubaron con los MHH a una concentración de 1 μ M, a 37°C, durante un total de 60 min. El porcentaje de compuesto restante a los 5, 15, 30 y 60 min se usó para calcular la $t_{1/2}$ (min), CL_{int} (ml/min/kg), CL_h (ml/min/kg) y % de Q_h . El ensayo se basaba en un formato de 96 pocillos y podía admitir hasta 92 compuestos por placa (n = 1).

Incubación

15 Usando el cabezal multicanal de 96 pocillos, el Biomek FX, equipado con un bloque/agitador térmico Peltier, se programó para realizar las siguientes etapas:

1. Traspasar con una pipeta 175 μ l de microsomas de 1,15 mg/ml a cada uno de los 96 insertos cónicos (Analytical Sales and Products, número de catálogo 96PL05) que encajan en la placa del bloque/agitador térmico Peltier (la placa de incubación)
- 20 2. Añadir 5 μ l de los compuestos de la placa de ensayo a los microsomas y agitar la mezcla a 600 rpm a 42,1°C durante 10 min (se requiere un ambiente de 42,1°C en el Peltier para incubar las muestras a 37°C)
3. Después de 10 min, solicitar al usuario que añada la placa de NADPH a la plataforma y añada 20 μ l de la placa de NADPH a la placa de incubación para comenzar la reacción
- 25 4. Al minuto 0, a los 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos, añadir a la placa de "enfriamiento", 215 μ l de acetonitrilo al 100 % enfriado que contenía uno o más patrones internos
5. Al cabo de 0 min, 5 min, 15 min, 30 min y 60 min de incubación, aspirar 12 μ l de la mezcla de incubación y añadirlos a la solución de enfriamiento para detener la reacción
6. Añadir, a cada uno de los pocillos de las placas de enfriamiento a los 0, 5, 15, 30 y 60 minutos, 185 μ l de agua

ES 2 784 477 T3

de calidad HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento, siglas del inglés *High Performance Liquid Chromatography*) para diluir los compuestos a la concentración adecuada para el espectrómetro de masas

- 5 Después de recopilar todos los puntos temporales, las placas de enfriamiento se sellaron con alfombrillas de placa perforables de 96 pocillos o con una lámina termosellada y se centrifugan a 3000 rpm durante 15 min para sedimentar los microsomas.

Análisis

- 10 Las placas se analizaron usando CL/EM/EM (cromatografía líquida y espectrometría de masas) con ionización por electropulverización (IEP) y las transiciones MMR (monitorización de múltiples reacciones) determinadas anteriormente. El método de CL incluye los siguientes parámetros:

- 15 Volumen de inyección: 5 µl
 Fases móviles: Ácido fórmico al 0,1 % en agua (A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (B) (calidad HPLC)
 Temperatura a la izquierda y a la derecha: 35 °C
 Tiempo de ejecución: 4,0 min
 Columna: Thermo Scientific, Aquasil C18, 50 x 2,1 mm, 5 µ, número de pieza 77505-052130, o equivalente

- 20 **Gradiente de bomba de CL:**

Tiempo total (min)	Caudal (µl/min)	% de A	% de B
0	500	90,0	10,0
0,5	500	90,0	10,0
1,5	500	1,0	99,0
2,5	500	1,0	99,0
3,3	500	90,0	10,0
4,0	500	90,0	10,0

Si la forma del pico es pobre y no puede integrarse adecuadamente, puede utilizarse el siguiente método de CL:

- 25 Volumen de inyección: 5 µl
 Fases móviles: Bicarbonato de amonio 2,5 mM (A) y acetonitrilo al 100 % (calidad HPLC) (B)
 Lavado acuoso: Agua al 90 %, Acetonitrilo al 10 % (calidad HPLC)
 Lavado Orgánico: Acetonitrilo al 90 %, Agua al 10 % (calidad HPLC)
 Temperatura a la izquierda y a la derecha: 35 °C
 Tiempo de ejecución: 4,5 min
 30 Columna: Phenomex Luna 3u C18(2) 100A, 50 x 2,00 mm

Gradiente de bomba de CL:

Tiempo total (min)	Caudal (µl/min)	% de A	% de B
0	500	90,0	10,0
0,5	500	90,0	10,0
1,5	500	1,0	99,0
2,5	500	1,0	99,0
3,30	500	90,0	10,0
4,50	500	90,0	10,0

- 35 Usando una plantilla de Excel en la plataforma Activitybase, las áreas de pico correspondientes a 5, 15, 30 y 60 min se compararon con el área de pico a los 0 min para calcular el porcentaje de compuesto restante usando la siguiente ecuación:

$$\text{Porcentaje de compuesto restante} = (\text{ABC en el tiempo } t \text{ min} / \text{ABC en el tiempo } 0 \text{ min}) \times 100 \text{ donde } t = 0, 5, 15, 30 \text{ o } 60 \text{ min.}$$

- 40 El tiempo (min) se representa frente al el logaritmo natural (Ln) del porcentaje del compuesto restante para determinar la pendiente. La pendiente se usa para calcular la t1/2 (min) usando la ecuación, $t_{1/2} = 0,693/\text{pendiente}$.

Clint, Aclaramiento (Cl del inglés *clearance*) intrínseco

- 45
- $0,693/t_{1/2} \cdot \text{peso prom. hígado en g} / \text{peso prom. corporal en kg} \cdot f(u) / \text{concentración de proteína en incubación en mg/ml} \cdot \text{mg de proteína microsomal/g de hígado}$
 - $0,693/t_{1/2} \cdot 26 \text{ g/kg} \cdot 1/1,0 \text{ mg/ml} \cdot 45 \text{ mg/g}$

- 50 Clh, Aclaramiento hepático

- Flujo hepático * f(u) * Clint/(flujo hepático + f (u) * Clint)

Qh, % de flujo sanguíneo hepático

5

- (Clh/flujo hepático) * 100

Los datos de estabilidad metabólica (% de Qh) de los compuestos de la Tabla 1 se muestran a continuación en la Tabla 4. Los compuestos preferidos tienen valores de % de Qh inferiores a 24.

10

Tabla 4

Número	(% de Qh)	Número	(% de Qh)	Número	(% de Qh)
20	<24	135	<24	225	25
21	<24	136	<24	226	<24
22	<24	138	<24	227	30
23	<24	139	<24	237	<24
24	<24	140	<24	243	<24
25	<24	141	<24	262	25
26	<24	142	<24	263	<24
27	<24	143	<24	268	40
28	<24	144	<24	279	<24
29	<24	145	<24	280	30
30	<24	146	26	281	25
31	<24	147	<24	314	<24
32	<24	148	<24	315	<24
33	<24	149	<24	316	39
34	<24	150	<24	317	<24
35	<24	151	<24	318	<24
36	<24	152	<24		
37	<24	153	<24		
38	<24	154	<24		
39	<24	155	<24		
40	<24	156	<24		
41	<24	157	<24		
42	76	158	<24		
43	<24	159	30		
44	<24	161	<24		
45	<24	162	39		
46	<24	163	<24		
47	<24	164	<24		
48	<24	188	<24		
49	<24	189	<24		
50	26	190	<24		
51	28	191	<24		
52	38	198	76		
53	<24	212	<24		
54	39	213	<24		
55	<24	215	<24		
56	<24	216	39		
57	<24	217	44		
58	<24	218	<24		
59	<24	219	<24		
60	<24	220	34		
61	<24	221	<24		
62	<24	222	<24		
63	<24	223	<24		
		224	31		

MÉTODOS DE USO TERAPÉUTICO

Los compuestos divulgados en el presente documento activan de manera eficaz la guanilato ciclasa soluble. La activación o potenciación de la guanilato ciclasa soluble es un medio atractivo para prevenir y tratar una diversidad de enfermedades y afecciones asociadas con activación deficiente de la sGC. Por lo tanto, en una realización de la invención, se proporcionan métodos para tratar enfermedades que se pueden aliviar mediante la activación o potenciación de la sGC. Estas incluyen:

Enfermedades cardiovasculares y relacionadas incluyendo hipertensión, aterosclerosis, arteriopatía periférica, eventos cardíacos adversos mayores (MACE), infarto de miocardio, reestenosis, estenosis de la válvula aórtica, apoplejía, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar tromboembólica, hipertensión arterial pulmonar, angina estable e inestable y trastornos tromboembólicos;

Enfermedades inflamatorias incluyendo psoriasis, esclerosis múltiple, artritis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

Trastornos fibróticos de la piel incluyendo, pero sin limitación, esclerosis sistémica;

Trastornos fibróticos hepáticos incluyendo, pero sin limitación, cirrosis de cualquier etiología incluyendo esteatohepatitis no alcohólica o fibrosis en áreas específicas del hígado tal como fibrosis periportal que puede estar causada por lesión inmunológica, efectos hemodinámicos y/u otras causas;

Trastornos inflamatorios del intestino incluyendo, pero sin limitación, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn;

Trastornos fibróticos renales incluyendo, pero sin limitación, glomeruloesclerosis, glomeruloesclerosis focal, fibrosis mesangial, fibrosis intersticial debida a lesión inmunológica, efectos hemodinámicos, diabetes (tipos I y 2), nefropatía diabética, nefropatía IgA, nefropatía por lupus, nefropatía membranosa, hipertensión, síndrome urémico hemolítico, glomerulonefritidas múltiples, nefritis intersticial, nefritis tubulointersticial de nuevo por causas inmunológicas y no inmunológicas;

Trastornos fibróticos pulmonares, tanto difusos como localizados, debidos a causas inmunológicas y no inmunológicas, incluyendo, pero sin limitación, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar debida a exposición a toxinas, químicos, fármacos y fibrosis quística;

Trastornos fibróticos cardíacos debidos a causas inmunológicas y no inmunológicas incluyendo cardiopatía isquémica (arteriopatía coronaria) y disminución del flujo sanguíneo transitoria y/o sostenida en uno o más de los vasos coronarios incluyendo la posiblemente relacionada con intervenciones en las arterias o venas coronarias, la asociada con cirugía cardíaca y/o el uso de procedimientos de derivación cardiopulmonar y miocarditis debida a causas víricas y no víricas, así como lesión miocárdica inmunológicamente relacionada potencialmente debida a la reactividad cruzada con otros antígenos a los cuales está expuesto el cuerpo humano;

Otras enfermedades mediadas al menos parcialmente por la disminución o reducción de la actividad de la guanilato ciclasa soluble, tales como enfermedad renal, diabetes, glaucoma, distrofia muscular, trastornos urológicos incluyendo vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil y trastornos neurológicos incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson y dolor neuropático.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en el hombre, aunque también existen con una etiología similar en otros mamíferos y se pueden tratar mediante las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

En consecuencia, se puede usar un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación deficiente de la sGC, incluyendo todas las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente.

Para uso terapéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar mediante una composición farmacéutica en cualquier forma de dosificación farmacéutica convencional de cualquier manera convencional. Las formas de dosificación convencionales habitualmente incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado a la forma de dosificación particular seleccionada. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intrasínovial, por infusión, por vía sublingual, por vía transdérmica, por vía oral, por vía tópica o por inhalación. Los modos de administración preferidos son oral e intravenoso.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar solos o en combinación con adyuvantes que potencian la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos en determinadas realizaciones, proporcionan mayor disolución o dispersión, incrementan la actividad inhibidora, proporcionan terapias complementarias y similares, incluyendo otros ingredientes activos. En una

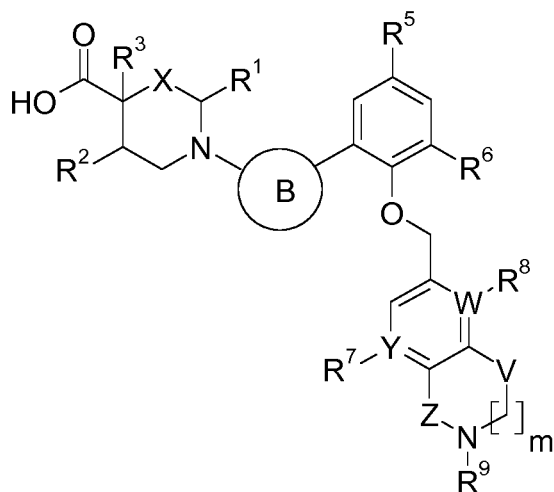
realización, por ejemplo, se pueden administrar múltiples compuestos de la presente invención. De manera ventajosa, dichas terapias de combinación utilizan dosis menores de los productos terapéuticos convencionales, evitando de este modo la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos que incurren cuando estos agentes se usan en forma de mono terapias. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente con los productos terapéuticos convencionales o con otros adyuvantes en una única composición farmacéutica. De manera ventajosa, los compuestos se pueden administrar después en una única forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichas combinaciones de compuestos contienen al menos aproximadamente el 5 %, pero más preferentemente al menos aproximadamente el 20 %, de un compuesto de fórmula I (p/p) o una combinación del mismo. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y está dentro del alcance de los expertos en la técnica. Como alternativa, los compuestos de la presente invención y los productos terapéuticos convencionales u otros adyuvantes se pueden administrar por separado (ya sea en serie o en paralelo). La dosificación separada permite mayor flexibilidad en el régimen de dosificación.

Tal como se ha mencionado anteriormente, las formas de dosificación de los compuestos de esta invención pueden incluir vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos habituales en la técnica y adecuados a la forma de dosificación. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, sustancias tamponantes, agua, sales o electrolitos y sustancias basadas en celulosa. Las formas de dosificación preferidas incluyen comprimido, cápsula, comprimido oblongo, líquido, solución, suspensión, emulsión, pastillas para chupar, jarabe, polvo reconstituible, gránulo, supositorio y parche transdérmico. Se conocen métodos para preparar dichas formas de dosificación (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N. G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5ª ed., Lea y Febiger (1990)). Los expertos habituales en la técnica pueden seleccionar los niveles y requerimientos de dosificación para los compuestos de la presente invención a partir de los métodos y técnicas disponibles adecuados para un paciente particular. En algunas realizaciones, los niveles de dosificación varían de aproximadamente 1-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque puede ser suficiente una dosis diaria, se pueden administrar hasta 5 dosis al día. Para dosis orales, se pueden necesitar hasta 2000 mg/día. Tal como apreciarán los expertos en la técnica, se pueden requerir dosis menores o mayores dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, las dosis específicas y los regímenes de tratamiento dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y el curso del trastorno del paciente o su disposición del mismo y el juicio de médico a cargo.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

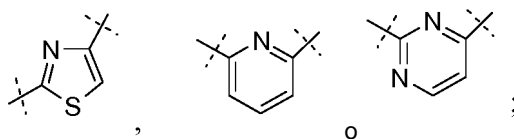


5

I,

en donde:

- 10 X es un enlace;
 Y es C o N;
 W es C o N, con la condición de que Y y W no son ambos N;
 V es $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$ o $-\text{OCH}_2-$, con la condición de que si V es $-\text{OCH}_2-$, entonces Z es $-\text{CH}_2-$, Y y W son ambos C; Z es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{10})_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;
 15 R^1 es H, Me o $-\text{CH}_2\text{OMe}$;
 R^2 y R^3 junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de 3 miembros condensado;
 B es



- 20 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, Me, F, Cl y CF_3 ;
 R^7 es H, Me, Et, $-\text{OMe}$, CN, F o $-\text{CH}_2\text{OMe}$ o no está presente cuando Y es N;
 R^8 es H, Me o F o no está presente cuando W es N;
 R^9 es $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo o $-\text{CH}(\text{R}_{10})$ heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona entre el grupo que
 25 consiste en pirazina, imidazol, piridilo e isoxazolilo y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo;
 cada R^{10} es independientemente H o Me;
 R^{11} es H o Me;
 R^{12} es H o Me;
 30 m es 0 o 1, con la condición de que si m es 0, Z es $-\text{CH}_2-$, V es $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$ y R^{11} y R^{12} son ambos H; y n es 0 o 1;

o una sal del mismo.

35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

- W es C;
 V es $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$;
 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, Me, F y Cl;
 40 R^7 es H, Me, Et, $-\text{OMe}$, CN o F o no está presente cuando Y es N;
 R^8 es H, Me o F;

R⁹ es -(CH₂)_n heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo; y m es 1 o una sal del mismo.

5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:

Y es C;

Z es -CH₂- o -C(R¹⁰)₂CH₂- y

10 R⁹ es -(CH₂)_n heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo;

o una sal del mismo.

15 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

Z es -CH₂-; y

R⁹ es -(CH₂)_n heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo;

20 o una sal del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

25 Z es -C(R¹⁰)₂CH₂-;

R¹⁰ es H; y

R⁹ es -(CH₂)_n heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo;

30 o una sal del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

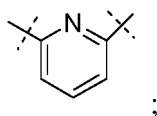
Y es C;

W es C;

35 Y es -C(R¹¹)(R¹²)-;

Z es -CH₂- o -C(R¹⁰)₂CH₂;

B es



40 R⁷ es H, Me, Et, -OMe, CN, F o -CH₂OMe;
R⁸ es H, Me o F;
R⁹ es -(CH₂)_n heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona entre tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y [1,4]-dioxanilo;

45 R¹¹ es H;

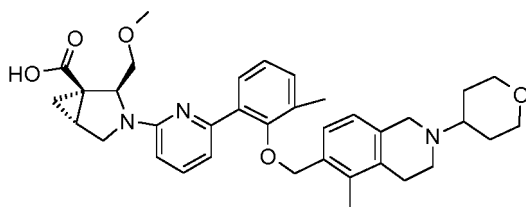
R¹² es H;

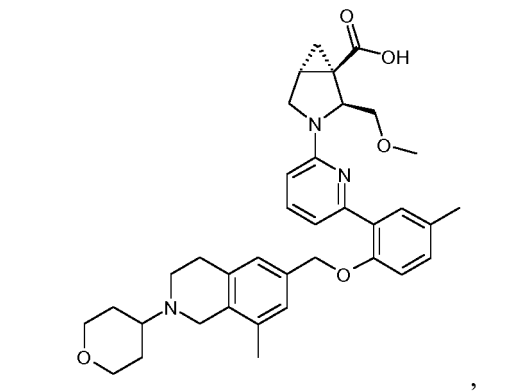
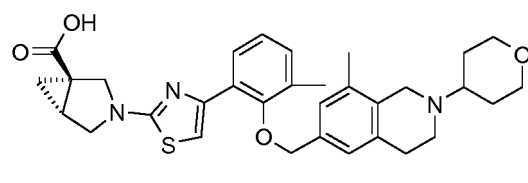
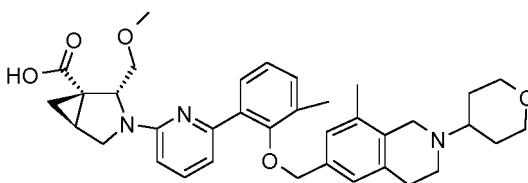
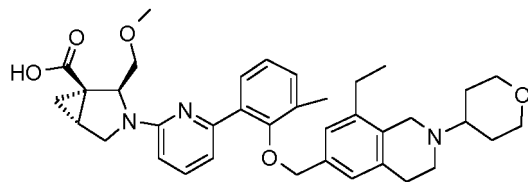
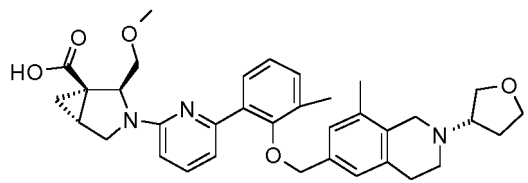
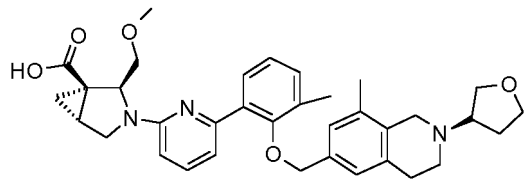
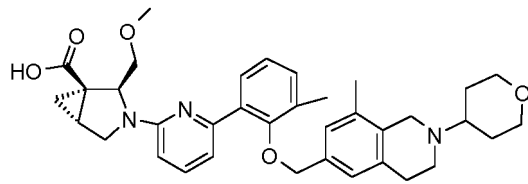
n es 0 y

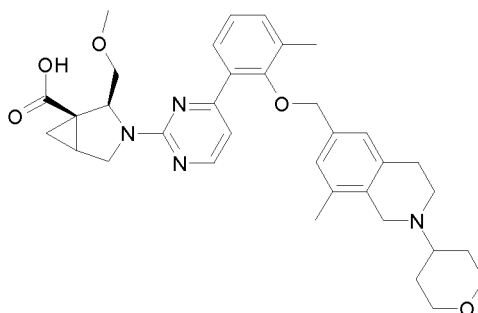
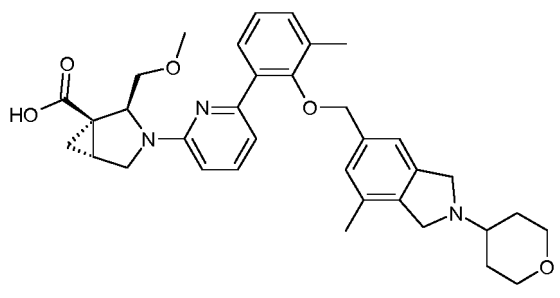
m es 1;

50 o una sal del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado entre el grupo que consiste en







- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se puede aliviar mediante potenciación o activación de la sGC en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre una enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, trastorno fibrótico hepático, trastorno fibrótico cutáneo, trastorno fibrótico renal, trastorno fibrótico pulmonar y trastorno fibrótico cardíaco.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad renal, diabetes, glaucoma, distrofia muscular, trastornos urológicos incluyendo vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil y trastornos neurológicos incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson y dolor neuropático.
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde la enfermedad es nefropatía diabética.
- 25 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde la enfermedad es esteatohepatitis no alcohólica.