



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nue

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-131281- -00000-0000

Fecha: 2011-10-05 14:30:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO INHIBIDORES CÍCLICOS DE 11BETA-
HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 1

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE 1) VITAE PHARMACEUTICALS, INC.
2) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO 1) Pennsylvania, Estados Unidos de America
2) Ingelheim Am Rhein, Alemania

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. BOGOTÁ, D.C., 5 DE OCTUBRE DE 2011

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE (71) Nombre y Dirección: 1) **VITAE PHARMACEUTICALS, INC.**
502 West Office Center Drive
Fort Washington, Pennsylvania 19034, Estados Unidos de America
2) **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania
Lugar de Constitución: 1) **Estados Unidos de America**
2) **Alemania**

REPRESENTANTE (74) Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) (72) Nombre y Dirección: **VER ANEXO**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2010/033157** Fecha **30 DE ABRIL DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2010/127237** Fecha **4 DE NOVIEMBRE DE 2010**

TITULO (54) "INHIBIDORES CÍCLICOS DE 11BETA-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA 1"

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	30 DE ABRIL DE 2009	PCT/US2009/002653
	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	23 DE JULIO DE 2009	PCT/US2009/004261

Comprobante de pago No. **11-0093657** Fecha: **23 DE SEPTIEMBRE DE 2011**
11-0093658 **23 DE SEPTIEMBRE DE 2011**

Bap

ANEXO INVENTORES

- 1- Martin RENZ**
c/o Boehringer Ingelheim International GmbH
Corporate Patents
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania
- 2- Martin SCHUELE**
c/o Boehringer Ingelheim International GmbH
Corporate Patents
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania
- 3- Zhenrong XU**
3588 Blair Mill Road, Apt. 235-B,
Horsham, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de America

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: 1) VITAE PHARMACEUTICALS, INC.
2) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
(30) PRIORIDAD: ESTADOUNIDENSE
(31) No. DE SOLICITUD: PCT/US2009/002653 (72) INVENTORES: Martin RENZ
PCT/US2009/004261 Martin SCHUELE
Zhenrong XU
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 30 DE ABRIL DE 2009
23 DE JULIO DE 2009
(33) PAÍS: Estados Unidos (74) APODERADO: HUMBERTO RUBIO CAMCHO
de América

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/033157 Fecha 30 DE ABRIL DE 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/127237 Fecha 4 DE NOVIEMBRE DE 2010

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

**(54) TITULO: "INHIBIDORES CÍCLICOS DE 11BETA-HIDROXISTEROIDE
DESHIDROGENASA 1"**

RESUMEN:

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de la Fórmula Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹, Ip³, a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a composiciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles para el tratamiento terapéutico de enfermedades asociadas con la modulación o inhibición de 11 β -HSD1 en mamíferos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de los nuevos compuestos y métodos para su uso en la reducción o control de la producción de cortisol en una célula o la inhibición de la conversión de cortisona en cortisol en una célula.

ANEXOS

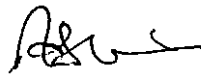
- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- X Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Anexo copia simple. copia autentica reposa en el Exp No: 11-020623
- X Poderes, si fuere el caso. Anexo copia simple. Copia autentica reposa en el Exp 11-020623
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 36.2.b PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- Arte final 12 x 12
- De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- X Otros- Notificación de registro - cambio de domicilio inventor (Form PCT/IB/306)
- Notificación de registro - cambio de domicilio inventor (Form PCT/IB/306)

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0093657

Bogotá D.C., Septiembre 23 de 2011 - 12:26:48

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456029700	23/09/2011	3.601.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-131281-00000-0000
Fecha: 2011-10-05 14:30:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0093658
		Bogotá D.C., Septiembre 23 de 2011 - 12:26:48

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO	NI 830.000.228
------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456029700	23/09/2011	3.601.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
9 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	243.000.00
			\$243.000.00
=====			

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-131281- -00000-0000
Fecha: 2011-10-05 14:30:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

6

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

PODER

POWER OF ATTORNEY

El abajo firmado, en nombre y representación de

The undersigned, in the name and on behalf of

VITAE PHARMACEUTICALS, INC.

Domiciliado en:

with domicile at:

502 West Office Center Drive
Fort Washington, PA 19034, United States of America

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, trasposos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, marcas colectivas, marcas de certificación, denominaciones comerciales, marcas de comercio, patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, nombres de dominio, licencias sanitarias, derechos de autor, inscripción de licencias para explotación de derechos patrimoniales en obras de propiedad intelectual, inscripción de licencias de uso, limitaciones de los productos y o servicios y cancelaciones en los registros a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir, modificar y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante; renuncia parcial o total los derechos otorgados mediante el registro de marcas, patentes y demás modalidades de la Propiedad Industrial. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

En

Firma(s)/ Signature(s)

Nombre de cada firmante/

Name of each signor

Richard E. Gregg, M.D.
Chief Scientific Officer

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, trade names, collective marks, certification marks, commercial marks, patents, industrial designs, utility models, domain names, and sanitary licenses, copyright, inscription of licenses for the exploitation of patrimonial rights with respect to copyright, registration of licenses of use, limitation of the goods and or services and cancellations on registrations; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, trade names, patents and commercial marks; resigns partial or total the rights granted by means of the registry of marks, patents and all matters related to the Industrial Property To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this

11-19-2010
in Ft Washington, PA USA

Cargo de cada firmante/
Position of each signor

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para
otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representación de la
sociedad/compañía denominada

VITAE PHARMACEUTICALS, INC.

Certifico:

a) Que

VITAE PHARMACEUTICALS, INC.

es una sociedad/compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las Leyes de **Estados**
Unidos de America

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía es
502 West Office Center Drive
Fort Washington, PA 19034, United
States of America

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada sociedad/compañía.

d) Que

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los documentos,
que certifico he visto.

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this 14 day of November before me, a Notary
Public of PA personally appeared to

me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

On this day of
personally appeared

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

VITAE PHARMACEUTICALS, INC.

I Certify:

a) That

VITAE PHARMACEUTICALS, INC.

is a corporation/company legally constituted and in
existence accordance with the law of **United**
States of America

b) That the domicile of said corporation/company is
502 West Office Center Drive
Fort Washington, PA 19034, United
States of America

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are compromised
within the object set forth in the charter of the
mentioned corporation/company.

d) That Mr(s).

is authorized to grant the present Power of Attorney.
The aforementioned was duly proven through the
documents and I duly verify having seen them.

State PA

This 14 day of November 2010

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal
Patricia B. Oporek, Notary Public
Whitemarsh Twp., Montgomery County
My Commission Expires April 28, 2011
Member, Pennsylvania Association of Notaries

Patricia B. Oporek

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **PATRICIA B. OPONSKI**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **PATRICIA B. OPONSKI , NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 29th day of December, 2010
7. by Basil L. Merenda, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201041115
9. Seal/Stamp
10. Signature



Basil L. Merenda

Basil L. Merenda

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.

This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.



(43) International Publication Date
4 November 2010 (04.11.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/127237 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01) *A61P 5/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/033157

(22) International Filing Date:
30 April 2010 (30.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/US2009/002653 30 April 2009 (30.04.2009) US
PCT/US2009/004261 23 July 2009 (23.07.2009) US

(71) Applicants (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). **VITAE PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 502 West Office Center Drive, Fort Washington, Pennsylvania 19034 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **RENZ, Martin** [DE/DE]; Haldenweg 18, 88436 Eberhardzell-Dietenwengen (DE). **SCHUELE, Martin** [DE/DE]; Sebastian Sailer Strasse 38, 88447 Oberhofen (DE). **XU, Zhenrong** [CN/US]; 3588 Blair Mill Road, Apt. 235-B, Horsham, Pennsylvania 19002 (US).

(74) Agents: **DAVIS, Steven G.** et al.; McCarter & English, LLP, 285 Franklin Street, Boston, Massachusetts 02110 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
4 August 2011

(54) Title: CYCLIC INHIBITORS OF 11BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE I

(57) Abstract: This invention relates to novel compounds of the Formula Ik, Im¹, Im², Im³, In¹, In², In³, lo¹, lo², lo³, Ip¹, Ip², pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof, which are useful for the therapeutic treatment of diseases associated with the modulation or inhibition of 11 β -HSD1 in mammals. The invention further relates to pharmaceutical compositions of the novel compounds and methods for their use in the reduction or control of the production of Cortisol in a cell or the inhibition of the conversion of cortisone to Cortisol in a cell.

WO 2010/127237 A3

(43) International Publication Date
4 November 2010 (04.11.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/127237 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 413/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/033157

(22) International Filing Date:

30 April 2010 (30.04.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PCT/US2009/002653 30 April 2009 (30.04.2009) US
PCT/US2009/004261 23 July 2009 (23.07.2009) US

(71) Applicants (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). **VITAE PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 502 West Office Center Drive, Fort Washington, Pennsylvania 19034 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **RENZ, Martin** [DE/DE]; Haldenweg 18, 88436 Eberhardzell-Dietenwengen (DE). **SCHUELE, Martin** [DE/DE]; Sebastian Sailer Strasse 38, 88447 Oberhofen (DE). **XU, Zhenrong** [CN/US]; 3588 Blair Mill Road, Apt. 235-B, Horsham, Pennsylvania 19002 (US).

(74) Agents: **DAVIS, Steven G.** et al.; **Foley & Lardner LLP**, 111 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02199 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: CYCLIC INHIBITORS OF 11BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE I

(57) Abstract: This invention relates to novel compounds of the Formula Ik, Im¹, Im², Im³, In¹, In², In³, lo¹, lo², lo³, Ip¹, Ip³, pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof, which are useful for the therapeutic treatment of diseases associated with the modulation or inhibition of 11 β -HSD1 in mammals. The invention further relates to pharmaceutical compositions of the novel compounds and methods for their use in the reduction or control of the production of Cortisol in a cell or the inhibition of the conversion of cortisone to Cortisol in a cell.

WO 2010/127237 A2

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/14 A61K31/535 A61P3/00 A61P5/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/010157 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; VITAE PHARMACEUTICALS INC [US]; HIMMELS) 28 January 2010 (2010-01-28) page 42, lines 8-15; claims; examples 9, 10; table 1	1-19
X	----- WO 2009/134400 A1 (VITAE PHARMACEUTICALS INC [US]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; CLAREMO) 5 November 2009 (2009-11-05) page 136, lines 5-6; claims; page 145, line 23; page 170, lines 21-22;; page 136, lines 5-6; claims; examples 3, 23, 32, 37, 48, 49, 52, 59, 61, 62, 70, 74-76	1-19
A	----- WO 2010/010150 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; FANDRICK KEITH R [US]; GAO JU [US]; LI) 28 January 2010 (2010-01-28) page 1; example 19 -----	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2011

Date of mailing of the international search report

24/05/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3-8(completely); 1, 2, 10-19(partially)

Hydrate of a compound according to formula (Ip3) and its
pharmacological use

2. claims: 9(completely); 1, 2, 10-19(partially)

Hydrate of a compound according to formula (Ip1) and its
pharmacological use

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2010010157	A2	28-01-2010	AR	072753 A1		15-09-2010
			CA	2729998 A1		28-01-2010

WO 2009134400	A1	05-11-2009	AR	071609 A1		30-06-2010
			AU	2009241727 A1		05-11-2009
			CA	2722427 A1		05-11-2009
			EP	2300461 A1		30-03-2011
			JP	2011506615 T		03-03-2011
			KR	20110002492 A		07-01-2011
			US	2011021512 A1		27-01-2011

WO 2010010150	A1	28-01-2010	CA	2729993 A1		28-01-2010

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DAVIS, Steven G.
McCarter & English, LLP
285 Franklin Street
Boston, Massachusetts 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 22 September 2011 (22.09.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 120483-03020	
International application No. PCT/US2010/033157	
International filing date (day/month/year) 30 April 2010 (30.04.2010)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address RENZ, Martin Haldenweg 18 88436 Eberhardzell-Dietenwengen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address RENZ, Martin c/o Boehringer Ingelheim International GmbH Corporate Patents Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Lynch Gregory e-mail pt08.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 08
---	---

Facsimile No. +41 22 338 70 10

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/T6UDRLKU0

16

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DAVIS, Steven G.
McCarter & English, LLP
285 Franklin Street
Boston, Massachusetts 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

22 September 2011 (22.09.2011)

Applicant's or agent's file reference

120483-03020

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2010/033157

International filing date (day/month/year)

30 April 2010 (30.04.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SCHUELE, Martin
Sebastian Sailer Strasse 38
88447 Oberhoefen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SCHUELE, Martin
c/o Boehringer Ingelheim International GmbH
Corporate Patents
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Lynch Gregory

e-mail pt08.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 08

Facsimile No. +41 22 338 70 10

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/T6UDSAZM0

12

INHIBIDORES CÍCLICOS DE 11BETA-HIDROXIESTEROIDE
DESHIDROGENASA 1

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Internacional N° PCT/US2009/002653, que designaron los Estados Unidos y se presentó el 30 de abril de 2009. Esta solicitud también reivindica la prioridad de la Solicitud Internacional N° PCT/US2009/004261, que designaron los Estados Unidos y se presentó el 23 de julio de 2009. Las enseñanzas completas de las solicitudes
10 anteriores se incorporan en este documento como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1), composiciones farmacéuticas de los
15 mismos y métodos de uso de los mismos. Más particularmente, esta solicitud se refiere a hidratos de los inhibidores descritos de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 Los glucocorticoides, tales como cortisol (hidrocortisona), son hormonas esteroideas que regulan el metabolismo, función y distribución de las grasas y juegan un papel en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas. También se conoce que los glucocorticoides tienen efectos fisiológicos sobre el desarrollo, neurobiología, inflamación, presión sanguínea, metabolismo y muerte
25 celular programada. El cortisol y otros corticosteroides se unen tanto al receptor de glucocorticoides (GR) como al receptor de mineralocorticoides (MR), que son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares y han demostrado mediar la función del cortisol *in vivo*. Estos receptores modulan directamente la transcripción a través de los dominios de dedos de zinc de unión
30 al ADN y dominios de activación transcripcional.

Hasta hace poco, los principales determinantes de acción glucocorticoide se atribuían a tres factores principales: (1) niveles circulantes de glucocorticoides (dirigidos principalmente por el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)); (2) unión a proteínas de glucocorticoides en circulación y (3) densidad de receptores
35 intracelulares dentro de tejidos diana. Recientemente, se ha identificado un cuarto determinante de función glucocorticoide: metabolismo pre-receptor

específico de tejido por enzimas activadoras e inactivadoras de glucocorticoides. Estas enzimas de control de pre-receptor 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β -HSD) modulan la activación de GR y MR mediante la regulación de hormonas glucocorticoideas. Hasta la fecha, se han clonado y caracterizado dos

5 isozimas diferentes de 11-beta-HSD: 11β -HSD1 (también conocida como 11-beta-HSD de tipo 1, 11betaHSD1, HSD11B1, HDL y HSD11L) y 11β -HSD2. 11β -HSD1 es una oxidorreductasa bidireccional que regenera el cortisol activo a partir de formas inactivas 11-ceto, mientras que 11β -HSD2 es una deshidrogenasa unidireccional que inactiva el cortisol biológicamente activo

10 convirtiéndolo en cortisona.

Las dos isoformas se expresan de una manera diferente específica de tejido, que concuerda con las diferencias en sus papeles fisiológicos. 11β -HSD1 está distribuida ampliamente en tejidos de rata y de humano; se ha detectado expresión de la enzima y ARNm correspondiente en hígado humano, tejido

15 adiposo, pulmón, testículo, hueso y epitelio ciliar. En tejido adiposo, las concentraciones aumentadas de cortisol estimulan la diferenciación de adipocitos y pueden jugar un papel en promover la obesidad visceral. En el ojo, 11β -HSD1 puede regular la presión intraocular y puede contribuir al glaucoma; algunos datos sugieren que la inhibición de 11β -HSD1 puede causar una caída

20 en la presión intraocular en pacientes con hipertensión intraocular (Kotelevstev et al. (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(26): 14924-9). Aunque 11β -HSD1 cataliza las reacciones tanto de 11-beta-deshidrogenación como de 11-oxidoreducción inversa, 11β -HSD1 actúa predominantemente como una oxidorreductasa dependiente de NADPH en células y tejidos intactos,

25 catalizando la formación de cortisol activo a partir de cortisona inerte (Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174). Por el contrario, la expresión de 11β -HSD2 se observa principalmente en tejidos diana de mineralocorticoides tales como riñón (corteza y médula), placenta, colon sigmoide y rectal, glándulas salivales y líneas celulares de epitelio colónico. 11β -HSD2 actúa como una

30 deshidrogenasa dependiente de NAD que cataliza la inactivación de cortisol a cortisona (Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17), y se ha demostrado que protege el MR de exceso de glucocorticoides (por ejemplo, niveles elevados de cortisol activo de receptor) (Blum, et al. (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75: 173-216).

35 Las mutaciones en los genes de 11β -HSD1 u 11β -HSD2 producen

patologías humanas. Por ejemplo, individuos con mutaciones en 11 β -HSD2 carecen de esta actividad de inactivación del cortisol y, como resultado, se presentan con un síndrome de exceso de mineralocorticoides aparente (también denominado "SAME") caracterizado por hipertensión, hipocalemia y retención de sodio (Edwards et al. (1988) *Lancet* 2: 986-989; Wilson et al. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 10200-10205). De forma similar, las mutaciones en 11 β -HSD1 y en el gen que codifica una enzima generadora de NADPH co-localizada, hexosa 6-fosfato deshidrogenasa (H6PD), puede producir deficiencia de cortisona reductasa (CRD); estos individuos se presentan con exceso de andrógenos mediado por ACTH (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo), un fenotipo que se parece al síndrome de ovario poliquístico (PCOS) (Draper et al. (2003) *Nat. Genet.* 34: 434-439).

En particular, la interrupción de la homeostasis en el eje HPA por secreción o acción deficiente o excesiva produce síndrome de Cushing o enfermedad de Addison, respectivamente (Miller and Chrousos (2001) *Endocrinology and Metabolism*, eds. Felig and Frohman (MacGraw-Hill, New York), 4ª Ed.: 387-524). Los pacientes con síndrome de Cushing o que reciben terapia de glucocorticoides desarrollan obesidad grasa visceral reversible. El fenotipo de pacientes de síndrome de Cushing se parece mucho al del síndrome metabólico de Reaven (también conocido como Síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina), cuyos síntomas incluyen obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes de tipo 2 e hiperlipidemia (Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44: 121-131). Aunque el papel de los glucocorticoides en la obesidad humana no está caracterizado completamente, existen pruebas cada vez más concluyentes de que la actividad de 11 β -HSD1 juega un papel importante en obesidad y síndrome metabólico (Bujalska et al. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213); (Livingstone et al. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988).

Los datos de estudios en modelos transgénicos de ratón apoyan la hipótesis de que la actividad 11 β -HSD1 de adipocitos juega un papel central en obesidad visceral y síndrome metabólico (Alberts et al. (2002) *Diabetologia.* 45(11): 1526-32). La sobreexpresión en el tejido adiposo de 11 β -HSD1 bajo el control del promotor aP2 en ratones transgénicos produjo un fenotipo marcadamente similar al síndrome metabólico humano (Masuzaki et al. (2001)

Science 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Además, la actividad aumentada de 11 β -HSD1 en estos ratones es muy similar a la que se observa en obesidad humana (Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). Adicionalmente, datos de estudios con ratones que carecen de 11 β -HSD1 producidos por recombinación homóloga demuestran que la pérdida de 11 β -HSD1 conduce a un aumento en la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa debido a una deficiencia específica de tejido en niveles de glucocorticoides activos (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938).

Los datos publicados apoyan la hipótesis de que la expresión aumentada de 11 β -HSD1 contribuye a la conversión local aumentada de cortisona en cortisol en tejido adiposo y, por tanto, que 11 β -HSD1 juega un papel en la patogenia de obesidad central y la aparición del síndrome metabólico en humanos (Engeli, et al., (2004) Obes. Res. 12: 9-17). Por lo tanto, 11 β -HSD1 es una diana farmacéutica prometedora para el tratamiento del síndrome metabólico (Masuzaki, et al., (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62). Adicionalmente, la inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 puede resultar beneficiosa en el tratamiento de numerosos trastornos relacionados con los glucocorticoides. Por ejemplo, inhibidores de 11 β -HSD1 podrían ser eficaces para combatir la obesidad y/o aspectos del grupo de síndrome de metabólico, que incluyen intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión y/o hiperlipidemia (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Además, la inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 puede tener efectos beneficiosos en el páncreas, que incluyen la potenciación de la liberación de insulina estimulada por glucosa (Billaudel and Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560; Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest 90: 497-504; Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844).

Adicionalmente, dado que las diferencias entre individuos en la función cognitiva general se han relacionado con la variabilidad en la exposición a la largo plazo a glucocorticoides (Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73) y se ha teorizado que la mala regulación del eje HPA que produce exposición crónica a exceso de glucocorticoides en ciertas subregiones cerebrales contribuye al deterioro de la función cognitiva (McEwen and Sapolsky (1995) Curr. Opin.

Neurobiol. 5: 205-216), se puede predecir que la inhibición de 11β -HSD1 podría reducir la exposición a glucocorticoides en el cerebro y de ese modo proteger contra los efectos nocivos de glucocorticoides sobre la función neuronal, que incluyen deterioro cognitivo, demencia y/o depresión. En particular, se conoce
 5 que el estrés y los glucocorticoides influyen en la función cognitiva (de Quervain et al. (1996) *Nature* 394: 787-790) y se ha demostrado que 11β -HSD1, a través de su control de acción glucocorticoide en el cerebro, puede tener efectos sobre la neurotoxicidad (Rajan et al. (1996) *Neuroscience* 16: 65-70; Seckl (2000) *Neuroendocrinol.* 18: 49-99).

10 También existe evidencia de que glucocorticoides y 11β -HSD1 juegan un papel en la regulación de presión intraocular (IOP) (Stokes et al. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042); si no se trata, la IOP elevada puede conducir a pérdida parcial de campo visual y finalmente ceguera. Por tanto, la inhibición de 11β -
 15 HSD1 en el ojo podría reducir las concentraciones de glucocorticoides locales e IOP y, por tanto, 11β -HSD1 podría usarse potencialmente para tratar glaucoma y otros trastornos visuales.

Los ratones α P2- 11β -HSD1 transgénicos muestran presión sanguínea arterial elevada y tienen sensibilidad aumentada a la sal de la dieta. Además, los
 20 niveles de angiotensinógeno en plasma están elevados en los ratones transgénicos, así como lo están angiotensina II y aldosterona y el tratamiento de los ratones con un antagonista de angiotensina II alivia la hipertensión (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Esto sugiere que la hipertensión puede estar causada o exacerbada por la actividad de 11β -HSD1. Por tanto,
 25 inhibidores de 11β -HSD1 pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión y trastornos cardiovasculares relacionados con hipertensión. La inhibición de 11β -HSD1 en adipocitos maduros también se espera que atenúe la secreción de inhibidor 1 de activador de plasminógeno (PAI-1), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente (Halleux et al. (1999) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
 30 84: 4097-4105).

Los glucocorticoides pueden tener efectos secundarios sobre tejidos esqueléticos y la exposición prolongada a dosis incluso moderadas de glucocorticoides puede producir osteoporosis (Cannalis (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3441-3447). Además, se ha demostrado que 11β -HSD1
 35 está presente en cultivos de osteoblastos primarios humanos, así como en células de hueso de adultos (Cooper et al. (2000) *Bone* 27: 375-381) y se ha

demostrado que el inhibidor de 11 β -HSD1 carbenoxolona atenúa los efectos negativos de glucocorticoides sobre la formación de nódulos óseos (Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125). Por tanto, se prevé que la inhibición de 11 β -HSD1 disminuirá la concentración de glucocorticoides local dentro de osteoblastos y osteoclastos, produciendo de ese modo efectos beneficiosos en diversas formas de patologías óseas, que incluyen osteoporosis.

Los inhibidores de 11 β -HSD1 también pueden ser útiles para inmunomodulación. Aunque se considera que los glucocorticoides suprimen el sistema inmune, en realidad, existe una interacción compleja y dinámica entre el eje HPA y el sistema inmune (Rook (1999) Baillier's Clin. Endocrinol. Metabl. 13: 576-581). Los glucocorticoides juegan un papel en la modulación del equilibrio entre la respuesta inmune mediada por células y la humoral, relacionándose normalmente la actividad glucocorticoide elevada con una respuesta humoral. Por lo tanto, la inhibición de 11 β -HSD1 se puede usar como medio para cambiar la respuesta inmune hacia una respuesta mediada por células. Ciertas patologías, tales como tuberculosis, lepra (enfermedad de Hansen) y psoriasis, desencadenan respuestas inmunes que tienen tendencia hacia una respuesta humoral, mientras que la respuesta inmune más eficaz puede ser una respuesta mediada por células. Por lo tanto, los inhibidores de 11 β -HSD1 pueden usarse para tratar tales enfermedades.

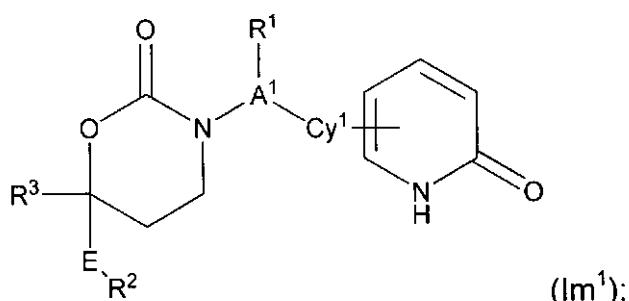
Se ha indicado que los glucocorticoides inhiben la cicatrización, especialmente en pacientes diabéticos con úlceras (Bitar et al. (1999) J. Surg. Res. 82: 234-243; Bitar et al. (1999) Surgery 125: 594-601; Bitar (2000) Surgery 127: 687-695; Bitar (1998) Am. J. Pathol. 152: 547-554). Los pacientes que muestran tolerancia a la glucosa alterada y/o diabetes de tipo 2 con frecuencia tienen también cicatrización alterada. Se ha demostrado que los glucocorticoides aumentan el riesgo de infección y retardan la cicatrización (Anstead (1998) Adv. Wound Care 11: 277-285). Además, existe una correlación entre niveles elevados de cortisol en exudado de heridas y heridas que no cicatrizan (Solicitud de Patente EP N° 0 902 288). Solicitudes de patente publicadas recientemente han sugerido que ciertos inhibidores de 11 β -HSD1 pueden ser útiles para promover la cicatrización (PCT/US2006/043.951).

Como se demuestra en este documento, existe una necesidad continua de fármacos nuevos y mejorados que inhiban 11 β -HSD1. Los compuestos nuevos de la presente invención son inhibidores eficaces de 11 β -HSD1.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Ahora se ha descubierto que los compuestos de Fórmula Im¹ o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores eficaces de 11β-HSD1.

5 La invención es un compuesto representado por la Fórmula (Im¹)



10 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

En una primera realización de la invención, la Fórmula Im¹ y sus miembros constituyentes se definen en este documento como se indica a continuación:

R¹ (a) está ausente o (b) se selecciona entre alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-alcoxi (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) y está opcionalmente sustituido hasta con cuatro grupos seleccionados independientemente entre flúor, ciano, oxo, R⁴, R⁴O-, (R⁴)₂N-, R⁴O₂C-, R⁴S, R⁴S(=O)-, R⁴S(=O)₂-, R⁴C(=O)NR⁴-, (R⁴)₂NC(=O)-, (R⁴)₂NC(=O)O-, (R⁴)₂NC(=O)NR⁴-, R⁴OC(=O)NR⁴-, (R⁴)₂NC(=N)NR⁴-, (R⁴O)₂P(=O)O-, (R⁴O)₂P(=O)NR⁴-, R⁴OS(=O)₂NR⁴-, (R⁴)₂NS(=O)₂O-, (R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-, R⁴S(=O)₂NR⁴-, R⁴S(=O)₂NHC(=O)-, R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-, R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-, R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-, R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-, R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-, (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-, (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-, (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-, R⁴C(=O)NHS(=O)₂-, R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-, R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-, R⁴OC(=O)NHS(=O)₂-, R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O-, R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-, (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-, (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-, (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-, heterociclilo, heteroarilo, arilamino y heteroarilamino;

A¹ es (a) un enlace, o (b) alquilenio (C₁-C₃), CH₂CH₂O, donde el oxígeno está unido a Cy¹, o CH₂C(=O), donde el carbono del carbonilo está unido a Cy¹;

Cy¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados

independientemente entre flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxí, carboxi, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxícicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquilalquilo (C₄-C₇), alquenilo (C₂-C₆), haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquinilo (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquilalquilo (C₄-C₇), alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), cicloalquilalcoxi (C₄-C₇), haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquilalcoxi (C₄-C₇), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquilalquiltio (C₄-C₇), haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquilalquiltio (C₄-C₇), alcanosulfinilo (C₁-C₆), cicloalcanosulfinilo (C₃-C₆), cicloalquilalcanosulfinilo (C₄-C₇), haloalcanosulfinilo (C₁-C₆), halocicloalcanosulfinilo (C₃-C₆), halocicloalquilalcanosulfinilo (C₄-C₇), alcanosulfonilo (C₁-C₆), cicloalcanosulfonilo (C₃-C₆), cicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇), haloalcanosulfonilo (C₁-C₆), halocicloalcanosulfonilo (C₃-C₆), halocicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇), alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), H₂NCO, H₂NSO₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-alquilaminocarbonilo (C₁-C₃), heterocíclicarbonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₆), dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆), heterocíclicsulfonilo, alquilcarbonilamino (C₁-C₆), alquilcarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo oxo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo, dicicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), cicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminosulfonilo, dicicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y dicicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆);

El anillo oxodihidropiridilo en la Fórmula Im¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxí, carboxi, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆),

cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquilalquilo (C₄-C₇), alquenilo (C₂-C₆), haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquinilo (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquilalquilo (C₄-C₇), alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆),
 5 cicloalquilalcoxi (C₄-C₇), haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquilalcoxi (C₄-C₇), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquilalquiltio (C₄-C₇), haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquilalquiltio (C₄-C₇), alcanosulfinilo (C₁-C₆), cicloalcanosulfinilo (C₃-C₆), cicloalquilalcanosulfinilo (C₄-C₇), haloalcanosulfinilo (C₁-C₆),
 10 halocicloalcanosulfinilo (C₃-C₆), halocicloalquilalcanosulfinilo (C₄-C₇), alcanosulfonilo (C₁-C₆), cicloalcanosulfonilo (C₃-C₆), cicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇), haloalcanosulfonilo (C₁-C₆), halocicloalcanosulfonilo (C₃-C₆), halocicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇), alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), H₂NCO, H₂NSO₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-alquilaminocarbonilo (C₁-C₃), heterociclilcarbonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₆), dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆), heterociclilsulfonilo, alquilcarbonilamino (C₁-C₆), alquilcarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆)-aquilo (C₁-C₆),
 20 alcoxycarbonil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, oxo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆),
 25 cicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo, dicicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), cicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminosulfonilo, dicicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y dicicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆);

E es (a) un enlace o (b) alquilenio (C₁-C₃) o alquileniloxi (C₁-C₂), donde el O está unido a R², cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a
 35 4 grupos seleccionados independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo u oxo;

R^2 es alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo y está opcionalmente sustituido hasta con 4 grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxicicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquilalquilo (C_4-C_7), alquenilo (C_2-C_6), haloalquenilo (C_2-C_6), hidroxialquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)-alquinilo (C_2-C_4), haloalquilo (C_1-C_6), halocicloalquilo (C_3-C_6), halocicloalquilalquilo (C_4-C_7), alcoxi (C_1-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), cicloalquilalcoxi (C_4-C_7), haloalcoxi (C_1-C_6), halocicloalcoxi (C_3-C_6), halocicloalquilalcoxi (C_4-C_7), alquiltio (C_1-C_6), cicloalquiltio (C_3-C_6), cicloalquilalquiltio (C_4-C_7), haloalquiltio (C_1-C_6), halocicloalquiltio (C_3-C_6), halocicloalquilalquiltio (C_4-C_7), alcanosulfinilo (C_1-C_6), cicloalcanosulfinilo (C_3-C_6), cicloalquilalcanosulfinilo (C_4-C_7), haloalcanosulfinilo (C_1-C_6), halocicloalcanosulfinilo (C_3-C_6), halocicloalquilalcanosulfinilo (C_4-C_7), alcanosulfonilo (C_1-C_6), cicloalcanosulfonilo (C_3-C_6), cicloalquilalcanosulfonilo (C_4-C_7), haloalcanosulfonilo (C_1-C_6), halocicloalcanosulfonilo (C_3-C_6), halocicloalquilalcanosulfonilo (C_4-C_7), alquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6), alcoxycarbonilo (C_1-C_6), H_2NCO , H_2NSO_2 , alquilaminocarbonilo (C_1-C_6), dialquilaminocarbonilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)-alquilaminocarbonilo (C_1-C_3), heterociclilcarbonilo, alquilaminosulfonilo (C_1-C_6), dialquilaminosulfonilo (C_1-C_6), heterociclilsulfonilo, alquilcarbonilamino (C_1-C_6), alquilcarbonilamino (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alquilsulfonilamino (C_1-C_6), alquilsulfonilamino (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alcoxycarbonil (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), hidroxialcoxi (C_1-C_6), heteroarilo, oxo, aminoalquilo (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6)-alquilamino (C_1-C_6)-alcoxi (C_2-C_6), alquilamino (C_1-C_6)-alcoxi (C_2-C_6), dialquilamino (C_1-C_6)-alcoxi (C_2-C_6), alquilcarbonilo (C_1-C_6), cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6), cicloalquilaminocarbonilo (C_3-C_6), {cicloalquil (C_3-C_6)}{alquil (C_1-C_6)}aminocarbonilo, dicicloalquilaminocarbonilo (C_3-C_6), cicloalquilaminosulfonilo (C_3-C_6), {cicloalquil (C_3-C_6)}{alquil (C_1-C_6)}aminosulfonilo, dicicloalquilaminosulfonilo (C_3-C_6), cianoalquilo (C_1-C_6), aminocarbonilalquilo (C_1-C_6), alquilaminocarbonil (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), dialquilaminocarbonil (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), cicloalquilaminocarbonil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_6), {cicloalquil (C_3-C_6)}{alquil (C_1-C_6)}aminocarbonilalquilo (C_1-C_6) y dicicloalquilaminocarbonil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_6);

R^3 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6),

cicloalquil (C_3-C_5)-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_3)-alcoxi (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) y está opcionalmente sustituido hasta con cuatro grupos seleccionados independientemente entre flúor, ciano, oxo, R^4 , R^4O- , $(R^4)_2N-$, R^4O_2C- , $R^4C(=O)O-$, R^4S , $R^4S(=O)-$, $R^4S(=O)_2-$, $R^4C(=O)NR^4-$, $(R^4)_2NC(=O)-$, $(R^4)_2NC(=O)O-$, $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$, $R^4OC(=O)NR^4-$, $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$, $(R^4O)_2P(=O)O-$, $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$, $R^4OS(=O)_2NR^4-$, $(R^4)_2NS(=O)_2O-$, $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$, $R^4S(=O)_2NR^4-$, $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$, $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$, $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$, $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$, $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$, $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$, $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$, $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$, $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$, $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$, $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$, $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$, $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$, $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$, $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$, $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$, $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$, $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$, espirocicloalquilo; heterociclilo (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halógeno o oxo), heteroarilo (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO_2H , $CONH_2$, amido N-monoalquil-sustituido, amido N,N-dialquil-sustituido u oxo), arilamino (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO_2H , $CONH_2$, amido N-monoalquil-sustituido y amido N,N-dialquil-sustituido) y heteroarilamino (que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO_2H , $CONH_2$, amido N-monoalquil-sustituido, amido N,N-dialquil-sustituido u oxo); y

R^4 se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6).

Como alternativa, la primera realización anterior excluye los compuestos de fórmulas estructurales PR-221 y PR-313, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

Otra realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende i) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y ii) un compuesto de Fórmulas Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹ o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otra realización de la invención es un método para inhibir la actividad de 11 β -HSD1 que comprende la etapa de administrar a un mamífero que necesita

dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹ o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otra realización de la invención es un método para tratar a un sujeto con una enfermedad asociada con la actividad o expresión de 11β-HSD1, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹ o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otra realización de la invención es el uso de un compuesto de Fórmulas Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹ o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de 11β-HSD1 en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

Otra realización de la invención es el uso de un compuesto de Fórmulas Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹ o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo para la preparación de un medicamento para tratar a un sujeto con una enfermedad asociada con la actividad o expresión de 11β-HSD1.

Otra realización de la invención es un compuesto de Fórmulas Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹ o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo para uso en la inhibición de la actividad de 11β-HSD1 en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

Otra realización de la invención es un compuesto de Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹ o Ip³, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo para uso en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad asociada con la actividad o expresión de 11β-HSD1.

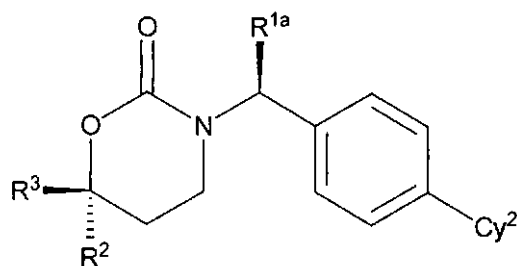
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es el patrón de difracción de rayos x en polvo del monohidrato del Ejemplo 48.

La Figura 2 es el patrón de difracción de rayos x en polvo del monohidrato del Ejemplo 75.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Otra realización de la invención es un compuesto de Fórmula Ik:

**1k**

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo;

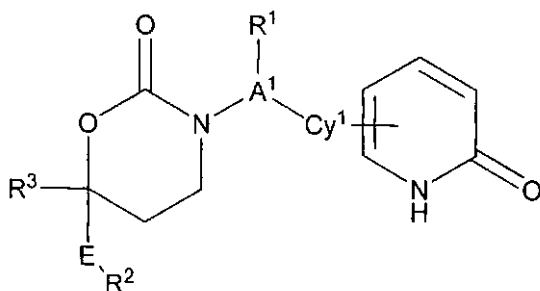
R^{1a} está ausente o es metilo o etilo;

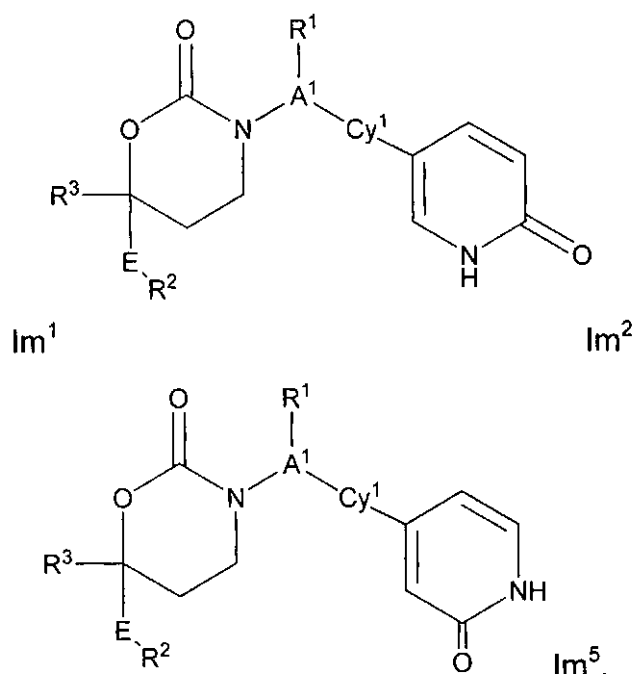
- 5 Cy^2 es 2-oxo-1,2-dihidropiridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, metoxi, hidroximetilo, metoxycarbonilo, amino, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, acetilaminometilo, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, metilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidina-1-
- 10 sulfonilo, metilsulfonilaminometilo, tetrazolilo, metilo, trifluorometilo, acetilo, 2-hidroxietilo y 1-aminoetilo;

R^2 es fenilo, tienilo, piridilo o isopropilo, cada uno opcionalmente sustituido con halo, metilo, metiltio o (4-morfolino)metilo; y

- R^3 es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo o etoxietilo, cada uno
- 15 opcionalmente sustituido hasta con dos grupos seleccionados independientemente entre Metilo, HO-, MeO-, H_2N -, $MeC(=O)NH$ -, $MeS(=O)_2NH$ -, $H_2NC(=O)$ -, $MeNHC(=O)$ -, HO_2C -, $(HO)_2P(=O)O$ -, $H_2NS(=O)_2O$ -, $H_2NS(=O)_2NH$ -, $MeNHC(=O)NH$ -, $MeNHC(=O)O$ -, oxo, ciano, HO_2C -, $HOCH_2CH_2NH$ -, 4-morfolino, $HOCH_2C(=O)NH$ -, $H_2NCH_2C(=O)NH$ -,
- 20 $EtNHC(=O)NH$ -, $MeOC(=O)NH$ -, $MeNHC(=NC\equiv N)NH$ -, Me-, MeS-, $MeSO_2$ -, $MeSO_2N(Me)$ -, $MeS(=O)_2NHC(=O)$ -, imidazolilamino-, imidazolilo, tetrazolilo, H_2NCONH -, H_2NCO_2 -, $HOCH_2CH_2O$ -, $MeNH$ -, Me_2N - y $MeCONMe$.

- Otra realización de la invención es un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵ o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero
- 25 o diastereómero del mismo:

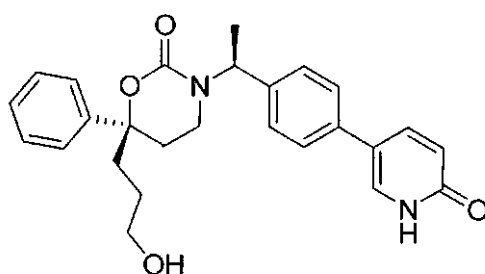




En las Fórmulas Im^1 , Im^2 e Im^5 , el anillo oxodihidropiridilo está opcionalmente sustituido (se incluyen la sustitución en los carbonos del anillo unidos a hidrógeno y de los átomos de nitrógeno del anillo unidos a átomos de hidrógeno, es decir, un "átomo de nitrógeno sustituible del anillo") hasta con cuatro sustituyentes como se ha descrito anteriormente. Los sustituyentes adecuados para el anillo oxodihidropiridilo y los valores adecuados para R^1 , R^2 , R^3 , A^1 , Cy^1 y E son como se han definido anteriormente en la primera realización. Como alternativa, los sustituyentes adecuados para Cy^1 y el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas Im^1 , Im^2 e Im^5 son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), hidroxicicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), cicloalquilalquilo ($\text{C}_4\text{-C}_7$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), haloalquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), hidroxialquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$)-alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), halocicloalquilalquilo ($\text{C}_4\text{-C}_7$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalcoxi ($\text{C}_3\text{-C}_6$), cicloalquilalcoxi ($\text{C}_4\text{-C}_7$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halocicloalcoxi ($\text{C}_3\text{-C}_6$), halocicloalquilalcoxi ($\text{C}_4\text{-C}_7$), alquiltio ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquiltio ($\text{C}_3\text{-C}_6$), cicloalquilalquiltio ($\text{C}_4\text{-C}_7$), haloalquiltio ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halocicloalquiltio ($\text{C}_3\text{-C}_6$), halocicloalquilalquiltio ($\text{C}_4\text{-C}_7$), alcanosulfinilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalcanosulfinilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), cicloalquilalcanosulfinilo ($\text{C}_4\text{-C}_7$), haloalcanosulfinilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halocicloalcanosulfinilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), halocicloalquilalcanosulfinilo ($\text{C}_4\text{-C}_7$), alcanosulfonilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalcanosulfonilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), cicloalquilalcanosulfonilo ($\text{C}_4\text{-C}_7$), haloalcanosulfonilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halocicloalcanosulfonilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), halocicloalquilalcanosulfonilo ($\text{C}_4\text{-C}_7$), alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$), dialquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxicarbonilo

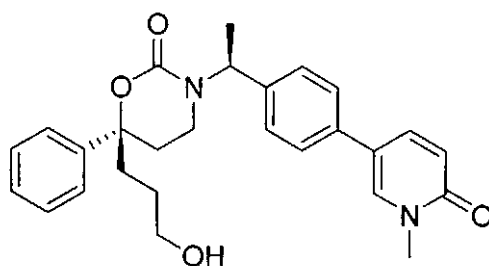
(C₁-C₆), H₂NCO, H₂NSO₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-alquilaminocarbonilo (C₁-C₃), heterociclicarbonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₆), dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆), heterociclicsulfonilo, alquilcarbonilamino (C₁-C₆), alquilcarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 5 alquilsulfonilamino (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcocarbonil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alcoxi
 10 (C₂-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo, dicicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), cicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminosulfonilo, dicicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y dicicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆); y los valores para R¹, R², R³, A¹, Cy¹ y E son como se han definido anteriormente en la primera realización. Como alternativa, los
 20 sustituyentes adecuados para Cy¹ incluyen alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano y nitro; los sustituyentes adecuados para un átomo de nitrógeno sustituible del anillo en el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵ incluyen alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂) y haloalquilo (C₁-C₄); los
 25 sustituyentes adecuados para un átomo de carbono del anillo en el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵ incluyen flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CONH₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) y
 30 alquilcarbonilamino (C₁-C₄); y los valores adecuados para R¹, R², R³, A¹, Cy¹ y E son como se han definido anteriormente en la primera realización. En otra alternativa, las realizaciones de este párrafo excluyen los siguientes compuestos:

(R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-
 1,3-oxazinan-2-ona



(PR-221); y

(R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



(PR-313);

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo anterior, R^1 es preferiblemente metilo o etilo.

- 10 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵, R^1 es preferiblemente metilo o etilo; y R^3 es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

- 15 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵, R^1 es preferiblemente metilo o etilo; y R^3 es H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

- 20 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵, R^1 es preferiblemente metilo o etilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y SO₂Me; y R^3 es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

- 25 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo

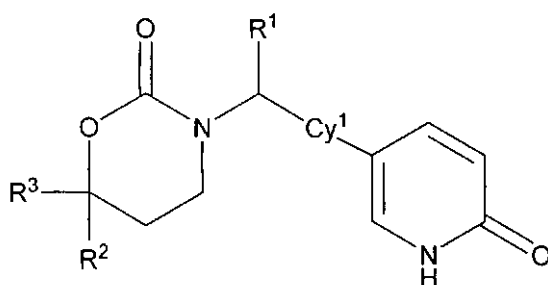
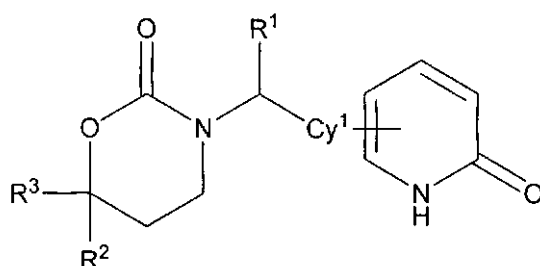
inmediatamente siguiente a las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y SO₂Me; y R³ es H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

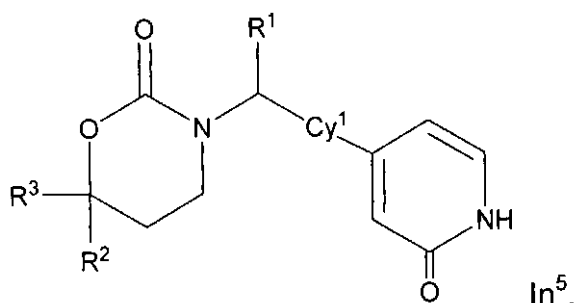
Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; y R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; R² es fenilo o fluorofenilo; y R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; R² es fenilo o fluorofenilo; R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente del átomo de nitrógeno sustituible del anillo en el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵ es alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂) o haloalquilo (C₁-C₂); y uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas Im¹, Im² e Im⁵ están opcionalmente sustituidos con metilo o etilo.

Otra realización de la invención es un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas In¹, In² e In⁵, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo:

In¹In²



En las Fórmulas In¹, In² e In⁵, el anillo oxodihidropiridilo está opcionalmente sustituido (se incluyen la sustitución en carbonos del anillo unidos a hidrógeno y en átomos de nitrógeno unidos a átomos de hidrógeno, es decir, un "átomo de nitrógeno sustituible del anillo") hasta con cuatro sustituyentes como se ha descrito anteriormente para Cy². Los sustituyentes adecuados para el anillo oxodihidropiridilo y los valores adecuados para R¹, R², R³ y Cy¹ son como se han definido anteriormente en la primera realización. Como alternativa, los sustituyentes adecuados para Cy¹ y el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas In¹, In² e In⁵ son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquilalquilo (C₄-C₇), alquenilo (C₂-C₆), haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquinilo (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquilalquilo (C₄-C₇), alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), cicloalquilalcoxi (C₄-C₇), haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquilalcoxi (C₄-C₇), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquilalquiltio (C₄-C₇), haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquilalquiltio (C₄-C₇), alcanosulfinilo (C₁-C₆), cicloalcanosulfinilo (C₃-C₆), cicloalquilalcanosulfinilo (C₄-C₇), haloalcanosulfinilo (C₁-C₆), halocicloalcanosulfinilo (C₃-C₆), halocicloalquilalcanosulfinilo (C₄-C₇), alcanosulfonilo (C₁-C₆), cicloalcanosulfonilo (C₃-C₆), cicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇), haloalcanosulfonilo (C₁-C₆), halocicloalcanosulfonilo (C₃-C₆), halocicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇), alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), H₂NCO, H₂NSO₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-alquilaminocarbonilo (C₁-C₃), heterociclilcarbonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₆), dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆), heterociclilsulfonilo, alquilcarbonilamino (C₁-C₆), alquilcarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), heteroarilo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),

dialquilamino (C₁-C₆)-alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo, dicicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆),
 5 cicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminosulfonilo, dicicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y
 10 dicicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆); y los valores para R¹, R², R³ y Cy¹ son como se han definido anteriormente en la primera realización. Como alternativa, los sustituyentes adecuados para Cy¹ incluyen alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano y nitro; los sustituyentes adecuados para un átomo de nitrógeno sustituible del anillo en el
 15 anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas In¹, In² e In⁵ incluyen alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂) y haloalquilo (C₁-C₄); los sustituyentes adecuados para un átomo de carbono del anillo en el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas In¹, In² e In⁵ incluyen flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂),
 20 haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CONH₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) y alquilcarbonilamino (C₁-C₄); y los valores adecuados para R¹, R², R³, y Cy¹ son como se han definido anteriormente en la primera realización. En otra alternativa, las realizaciones descritas en este párrafo excluyen los compuestos
 25 PR-221 y PR-313; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo anterior, R¹ es preferiblemente metilo o etilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo
 30 inmediatamente siguiente a las Fórmulas In¹, In² e In⁵, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; y R³ es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxio-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo
 35 inmediatamente siguiente a las Fórmulas In¹, In² e In⁵, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; y R³ es H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxio-3-metilbutilo, 2-hidroxio-2-

metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas In^1 , In^2 e In^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, $CONH_2$, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y SO_2Me ; y R^3 es $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$, $H_2NC(=O)CH_2CH_2$, $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

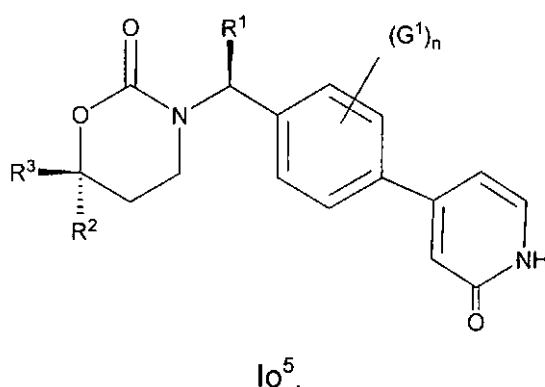
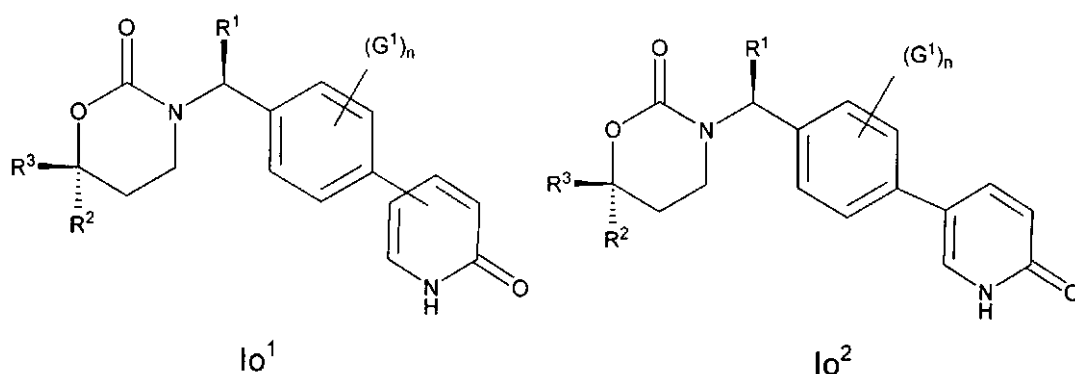
Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas In^1 , In^2 e In^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, $CONH_2$, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y SO_2Me ; y R^3 es $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas In^1 , In^2 e In^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas In^1 , In^2 e In^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas In^1 , In^2 e In^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente del átomo de nitrógeno sustituible del anillo en los anillos oxodihidropiridilo en las Fórmulas In^1 , In^2 e In^5 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), cicloalquil (C_3-C_4)-alquilo (C_1-C_2) o haloalquilo (C_1-C_2); y uno o dos átomos de carbono del anillo en los anillos oxodihidropiridilo en las Fórmulas In^1 , In^2 e In^5 están opcionalmente sustituidos con metilo o etilo.

Otra realización de la invención es un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Io^1 , Io^2 e Io^5 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

En las Fórmulas $1o^1$, $1o^2$ e $1o^5$, el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas $1o^1$, $1o^2$ e $1o^5$ está opcionalmente sustituido (se incluyen la sustitución en carbonos del anillo unidos a hidrógeno y en átomos de nitrógeno unidos a átomos de hidrógeno, es decir, un "átomo de nitrógeno sustituible del anillo") hasta con cuatro sustituyentes como se ha descrito anteriormente en la primera realización; son valores adecuados para G^1 flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxicicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquilalquilo (C_4-C_7), alquenilo (C_2-C_6), haloalquenilo (C_2-C_6), hidroxialquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)-alquinilo (C_2-C_4), haloalquilo (C_1-C_6), halocicloalquilo (C_3-C_6), halocicloalquilalquilo (C_4-C_7), alcoxi (C_1-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), cicloalquilalcoxi (C_4-C_7), haloalcoxi (C_1-C_6), halocicloalcoxi (C_3-C_6), halocicloalquilalcoxi (C_4-C_7), alquiltio (C_1-C_6), cicloalquiltio (C_3-C_6), cicloalquilalquiltio (C_4-C_7), haloalquiltio (C_1-C_6), halocicloalquiltio (C_3-C_6), halocicloalquilalquiltio (C_4-C_7), alcanosulfinilo (C_1-C_6), cicloalcanosulfinilo (C_3-C_6), cicloalquilalcanosulfinilo (C_4-C_7), haloalcanosulfinilo (C_1-C_6), halocicloalcanosulfinilo (C_3-C_6), halocicloalquilalcanosulfinilo (C_4-C_7), alcanosulfonilo (C_1-C_6), cicloalcanosulfonilo (C_3-C_6), cicloalquilalcanosulfonilo (C_4-C_7), haloalcanosulfonilo (C_1-C_6), halocicloalcanosulfonilo (C_3-C_6), halocicloalquilalcanosulfonilo (C_4-C_7),

alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆),
 haloalcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), H₂NCO, H₂NSO₂,
 alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-
 alquilaminocarbonilo (C₁-C₃), heterociclicarbonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₆),
 5 dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆), heterociclicsulfonilo, alquilcarbonilamino (C₁-C₆),
 alquilcarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆),
 alquilsulfonilamino (C₁-C₆)-aquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆),
 alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-
 C₆), heteroarilo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 10 dialquilamino (C₁-C₆)-alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-
 alcoxi (C₂-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆),
 cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-
 C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo, dicicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆),
 cicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-
 15 C₆)}aminosulfonilo, dicicloalquilaminosulfonilo (C₃-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆),
 aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 dialquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-
 alquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) y
 dicicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆); n es 0, 1, 2 ó 3; y los
 20 sustituyentes adecuados para el anillo oxodihidropiridilo y los valores adecuados
 para R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en la primera
 realización. Como alternativa, n es 0, 1, 2 ó 3; los valores adecuados para G¹ y
 los sustituyentes para el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas lo¹, lo² e lo⁵ son
 independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, amino, hidroxil,
 25 carboxi, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆),
 hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquilalquilo (C₄-C₇), alquenilo (C₂-C₆),
 haloalquenilo (C₂-C₆), hidroxialquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-
 C₆)-alquinilo (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆),
 halocicloalquilalquilo (C₄-C₇), alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), cicloalquilalcoxi
 30 (C₄-C₇), haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquilalcoxi (C₄-C₇),
 alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquilalquiltio (C₄-C₇), haloalquiltio (C₁-
 C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquilalquiltio (C₄-C₇), alcanosulfonilo (C₁-
 C₆), cicloalcanosulfonilo (C₃-C₆), cicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇),
 haloalcanosulfonilo (C₁-C₆), halocicloalcanosulfonilo (C₃-C₆),
 35 halocicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇), alcanosulfonilo (C₁-C₆), cicloalcanosulfonilo
 (C₃-C₆), cicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇), haloalcanosulfonilo (C₁-C₆),

halocicloalcanosulfonilo (C₃-C₆), halocicloalquilalcanosulfonilo (C₄-C₇),
 alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆),
 haloalcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcóxicarbonilo (C₁-C₆), H₂NCO, H₂NSO₂,
 alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-
 5 alquilaminocarbonilo (C₁-C₃), heterociclilcarbonilo, alquilaminosulfonilo (C₁-C₆),
 dialquilaminosulfonilo (C₁-C₆), heterociclilsulfonilo, alquilcarbonilamino (C₁-C₆),
 alquilcarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆),
 alquilsulfonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcóxicarbonil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆),
 alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-
 10 C₆), heteroarilo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 dialquilamino (C₁-C₆)-alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-
 alcoxi (C₂-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆) y alquilcarbonilo(C₁-C₆); y los
 valores para R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en la primera
 realización. Como alternativa, n es 0, 1, 2 ó 3; los valores adecuados para G¹
 15 incluyen alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄),
 halógeno, ciano y nitro; los sustituyentes adecuados para un átomo de nitrógeno
 sustituible del anillo en el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas lo¹, lo² e lo⁵
 incluyen alquilo C₁-C₄, cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂) y
 haloalquilo C₁-C₄; los sustituyentes adecuados para un átomo de carbono del
 20 anillo en el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas lo¹, lo² e lo⁵ incluyen flúor,
 cloro, ciano, hidroxil, amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-
 C₄)-alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄),
 CONH₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) y
 alquilcarbonilamino (C₁-C₄); y los valores adecuados para R¹, R² y R³ son como
 25 se han definido anteriormente en la primera realización. En otra alternativa, las
 realizaciones descritas en este párrafo excluyen los compuestos PR-221 y PR-
 313; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de
 los mismos.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo anterior, R¹ es
 30 preferiblemente metilo o etilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo
 inmediatamente siguiente a las Fórmulas lo¹, lo² e lo⁵, R¹ es preferiblemente
 metilo o etilo; y R³ es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂,
 H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxil-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-
 35 hidroxil-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo

inmediatamente siguiente a las Fórmulas Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; y R^3 es $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo
 5 inmediatamente siguiente a las Fórmulas Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, $CONH_2$, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y SO_2Me ; y R^3 es $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$, $H_2NC(=O)CH_2CH_2$, $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-
 10 ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo
 inmediatamente siguiente a las Fórmulas Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, $CONH_2$, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y
 15 SO_2Me ; y R^3 es $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo
 inmediatamente siguiente a las Fórmulas Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

20 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo
 inmediatamente siguiente a las Fórmulas Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo
 25 inmediatamente siguiente a las Fórmulas Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^1 es preferiblemente metilo o etilo; R^2 es fenilo o fluorofenilo; R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente del átomo de nitrógeno sustituible del anillo en el anillo oxodihidropiridilo en las Fórmulas Io^1 , Io^2 e Io^5 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4), cicloalquil (C_3-C_4)-alquilo (C_1-C_2) o haloalquilo (C_1-C_2); y uno
 30 o dos átomos de carbono del anillo en los anillos oxodihidropiridilo en las Fórmulas Io^1 , Io^2 e Io^5 están opcionalmente sustituidos con metilo o etilo.

Otra realización de la invención (referenciada en este documento como la "Primera Realización Alternativa") es un compuesto representado por las Fórmulas Estructurales Io^1 , Io^2 e Io^5 , en las que: n es 0 ó 1, preferiblemente 0;
 35 cada G^1 es independientemente alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), halógeno, ciano o nitro; el oxodihidropiridilo está

sustituido en su átomo de nitrógeno del anillo con hidroxialquilo (C₁-C₆),
 alquilcarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-
 C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-
 5 alquilo (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆),
 aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 dialquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-
 alquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) o
 didicicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆); el oxodihidropiridilo está
 10 opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono sustituibles del anillo
 con un grupo seleccionado independientemente entre flúor, cloro, ciano, hidroxí,
 amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂),
 haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CONH₂,
 alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) y
 alquilcarbonilamino (C₁-C₄); R¹ es metilo o etilo; R² es fenilo, tienilo, piridilo o
 15 isopropilo, cada uno opcionalmente sustituido hasta con tres grupos
 seleccionados independientemente entre halo, metilo, metiltio, (4-
 morfolino)metilo o ciclopropilo; y R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo o
 etoxietilo, cada uno opcionalmente sustituido hasta con dos grupos
 seleccionados independientemente entre metilo, HO-, MeO-, H₂N-, MeC(=O)NH-
 20 , MeS(=O)₂NH-, H₂NC(=O)-, MeNHC(=O)-, HO₂C-, (HO)₂P(=O)O-, H₂NS(=O)₂O-,
 H₂NS(=O)₂NH-, MeNHC(=O)NH-, MeNHC(=O)O-, oxo, ciano, HO₂C-,
 HOCH₂CH₂NH-, 4-morfolino, HOCH₂C(=O)NH-, H₂NCH₂C(=O)NH-,
 EtNHC(=O)NH-, MeOC(=O)NH-, MeNHC(=NC≡N)NH-, Me-, MeS-, MeSO₂-
 MeSO₂N(Me)-, MeS(=O)₂NHC(=O)-, imidazolilamino-, imidazolilo, tetrazolilo,
 25 H₂NCONH-, H₂NCO₂-, HOCH₂CH₂O-, MeNH-, Me₂N- y MeCONMe.

Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Io¹, Io² e Io⁵, R² es
 fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre halo, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-
 C₄) y SO₂Me; y R³ es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂,
 30 H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-
 hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son
 como se ha descrito anteriormente para la Primera Realización Alternativa.

Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Io¹, Io² e Io⁵, R³ es
 H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-
 35 metilpropilo; y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente
 para la Primera Realización Alternativa.

Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, $CONH_2$, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y SO_2Me ; y R^3 es $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se han descrito en la Primera Realización Alternativa.

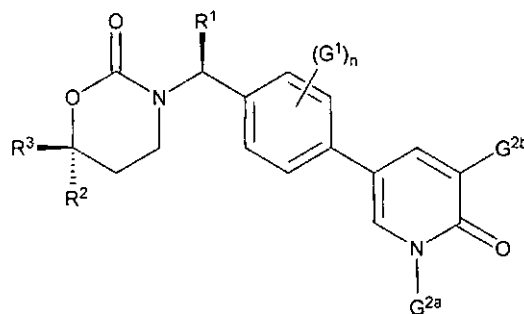
Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se han descrito en la Primera Realización Alternativa.

Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^2 es fenilo o fluorofenilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se han descrito en la Primera Realización Alternativa.

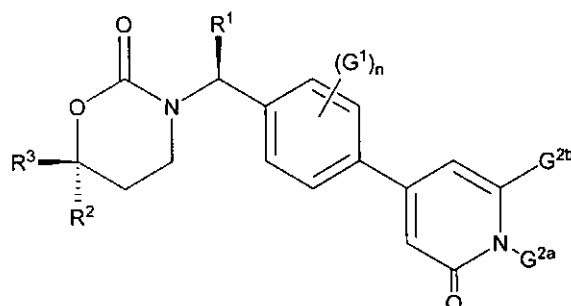
Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Io^1 , Io^2 e Io^5 , R^2 es fenilo o fluorofenilo; R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; uno o dos átomos de carbono del anillo en los anillos oxodihidropiridilo están opcionalmente sustituidos con flúor, metilo o etilo; y el resto de las variables son como se han descrito en la Primera Realización Alternativa.

Para la realización descrita en los siete párrafos anteriores, n es 0 y todos los carbonos sustituibles del anillo en el oxodihidropiridilo están preferiblemente sin sustituir.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas Ip^1 e Ip^3 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Ip^1

Ip³.

En las Fórmulas Ip¹ e Ip³, G¹ es alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano o nitro; n es 0, 1 ó 2; G^{2a} es alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂) o haloalquilo (C₁-C₄); G^{2b} es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CONH₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o alquilcarbonilamino (C₁-C₄); y los valores adecuados para R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en la primera realización. En otra alternativa, las realizaciones descritas en este párrafo excluyen los compuestos PR-221 y PR-313; o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo anterior, R¹ es preferiblemente metilo o etilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Ip¹ e Ip³, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; y R³ es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Ip¹ e Ip³, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; y R³ es H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Ip¹ e Ip³, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y SO₂Me; y R³ es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Ip¹ e Ip³, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y SO₂Me; y R³ es H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Ip¹ e Ip³, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; y R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

10 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Ip¹ e Ip³, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; R² es fenilo o fluorofenilo; y R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

15 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Ip¹ e Ip³, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; R² es fenilo o fluorofenilo; R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente G^{2a} se selecciona entre alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂) y haloalquilo (C₁-C₂); y G^{2b} se selecciona opcionalmente entre hidrógeno, metilo o etilo.

20 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Ip¹ e Ip³, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; R² es fenilo o fluorofenilo; R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente G^{2a} se selecciona entre haloalquilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂) y haloalquilo (C₁-C₂); y G^{2b} se selecciona opcionalmente entre hidrógeno, metilo o etilo.

25 Para cada una de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente siguiente a las Fórmulas Ip¹ e Ip³, R¹ es preferiblemente metilo o etilo; R² es fenilo o fluorofenilo; R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; el sustituyente G^{2a} se selecciona entre difluorometilo, etilo sustituido con de uno a tres flúor (preferiblemente, 2-fluoroetilo o 2,2,2-fluoroetilo), alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂) y haloalquilo (C₁-C₂); y G^{2b} se selecciona opcionalmente entre hidrógeno, metilo o etilo.

Otra realización de la invención (referenciada en este documento como la "Segunda Realización Alternativa") es un compuesto representado por las 35 Fórmulas Estructurales Ip¹ e Ip³, en las que: n es 0 ó 1, preferiblemente 0; cada G¹ es independientemente alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄),

haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, ciano o nitro; G^{2a} es hidroxialquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquilsulfonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)}{alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆) o dicicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆); G^{2b} es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxil, amino, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), CONH₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₄) o alquilcarbonilamino (C₁-C₄); R¹ es metilo o etilo; R² es fenilo, tienilo, piridilo o isopropilo, cada uno opcionalmente sustituido hasta con tres grupos seleccionados independientemente entre halo, metilo, metiltio o (4-morfolino)metilo; y R³ es metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo o etoxietilo, cada uno opcionalmente sustituido hasta con dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, HO-, MeO-, H₂N-, MeC(=O)NH-, MeS(=O)₂NH-, H₂NC(=O)-, MeNHC(=O)-, HO₂C-, (HO)₂P(=O)O-, H₂NS(=O)₂O-, H₂NS(=O)₂NH-, MeNHC(=O)NH-, MeNHC(=O)O-, oxo, ciano, HO₂C-, HOCH₂CH₂NH-, 4-morfolino, HOCH₂C(=O)NH-, H₂NCH₂C(=O)NH-, EtNHC(=O)NH-, MeOC(=O)NH-, MeNHC(=NC≡N)NH-, Me-, MeS-, MeSO₂-MeSO₂N(Me)-, MeS(=O)₂NHC(=O)-, imidazolilamino-, imidazolilo, tetrazolilo, H₂NCONH-, H₂NCO₂-, HOCH₂CH₂O-, MeNH-, Me₂N- y MeCONMe.

Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Ip¹ e Ip³, R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, CONH₂, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y SO₂Me; y R³ es MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂, H₂NC(=O)CH₂CH₂, H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxil-3-metilbutilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente para la Segunda Realización Alternativa.

Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Ip¹ e Ip³, R³ es H₂NC(=O)CMe₂CH₂, 3-hidroxil-3-metilbutilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se ha descrito anteriormente para la Segunda Realización Alternativa.

Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Ip¹ e Ip³, R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre halo, ciano, CONH_2 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y SO_2Me ; y R^3 es $\text{H}_2\text{NC(=O)CMe}_2\text{CH}_2$, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se han descrito en la Segunda Realización Alternativa.

5 Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Ip^1 e Ip^3 , R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de las variables son como se han descrito en la Segunda Realización Alternativa.

Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Ip^1 e Ip^3 , R^2 es fenilo o fluorofenilo; y R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; y el resto de
10 las variables son como se han descrito en la Segunda Realización Alternativa.

Como alternativa para las Fórmulas Estructurales Ip^1 e Ip^3 , R^2 es fenilo o fluorofenilo; R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo; uno o dos átomos de carbono sustituibles del anillo en los anillos oxodihidropiridilo están opcionalmente sustituidos con flúor, metilo o etilo; y el resto de las variables son
15 como se han descrito en la Segunda Realización Alternativa.

Para la realización descrita en los siete párrafos anteriores, n es 0 y G^{2b} es preferiblemente -H.

Otra realización de la invención es un hidrato o monohidrato de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona,
20 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona, 3-((S)-1-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil)-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se incluyen las formas neutras y de sal del hidrato y el monohidrato. Preferiblemente, la forma de sal es farmacéuticamente aceptable.
25

Los compuestos de la invención también se describen en INHIBITORS OF 11β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE I (INHIBIDORES DE 11β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA I), Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/ 61/135.933, presentada el 25 de julio 2008 (N° de Expediente del
30 Mandatario 4370.1000-000); Cyclic Inhibitors Of 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 (Inhibidores cíclicos de 11β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa 1, Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/135.933, presentada el 1 de mayo de 2008; Cyclic Inhibitors Of 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 (Inhibidores Cíclicos De 11β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa 1), Solicitud
35 Provisional de Estados Unidos N° 61/137.148, presentada el 25 de julio de 2008; y Cyclic Inhibitors Of 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 (Inhibidores Cíclicos De 11β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa 1), Solicitud Internacional N°

PCT/US2008/009017, presentada el 25 de julio de 2008; incorporándose las enseñanzas completas de estas solicitudes en este documento como referencia en su totalidad.

5 DEFINICIONES

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado, que tiene 3-10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo (c-Pr), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo, espiro[4.4]nonano, adamantilo y similares.

15 El término "arilo" se refiere a un radical aromático que es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftaleno. Un grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes. Los sustituyentes ejemplares incluyen alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amido N-monoalquil-sustituido y amido N,N-dialquil-sustituido.

20 El término "heteroarilo" se refiere a un radical heteroaromático de 5 y 6 miembros que puede estar opcionalmente condensado con un anillo saturado o insaturado que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S e incluye, por ejemplo, un radical heteroaromático que es 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furanilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 3- o 4-piridazinilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-6-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolinilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 3-, 4- o 5-imidazolilo.

30 Un heteroarilo está opcionalmente sustituido. Los sustituyentes ejemplares incluyen alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano, CO₂H, CONH₂, amido N-monoalquil-sustituido y amido N,N-dialquil-sustituido, o con oxo para formar un N-óxido.

35 El término "heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 y 7 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S. Los

heterociclos ejemplares incluyen pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 1-metilpirrolidin-2-ona, piperidina, piperidin-2-ona, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperazina, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina, 1,2-dihidro-2-oxopiridina, 1,4-dihidro-4-oxopiridina, piperazin-2-ona, 3,4,5,6-tetrahidro-4-oxopirimidina, 3,4-dihidro-4-oxopirimidina, 5 tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, isoxazolidina, 1,3-dioxolano, 1,3-ditolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, oxazolidin-2-ona, imidazolidin-2-ona, imidazolidina-2,4-diona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, morfolina, N-metilmorfolina, morfolin-3-ona, 1,3-oxazinan-2-ona, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de 10 tetrahidro-1,2,5-tioxazol, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de hexahidro-1,2,6-tiadiazina, 1,1-dióxido de tetrahidro-1,2,5-tiadiazol, 1,1-dióxido de isotiazolidina, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo. Un heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes. Los 15 sustituyentes ejemplares incluyen alquilo, haloalquilo, halógeno y oxo.

El término "espirocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que comparte un carbono del anillo con otro grupo alquilo o cicloalquilo.

Como se usan en este documento, los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse de manera intercambiable, y se refieren a un mamífero que 20 necesita tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Típicamente, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento.

25 Cuando un compuesto descrito o su sal farmacéuticamente aceptable se nombra o representa por su estructural, se entiende que también se incluyen solvatos o hidratos del compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables. "Solvatos" se refiere a formas cristalinas en las que las moléculas de disolvente se incorporan en la estructura reticular cristalina durante la cristalización. Un 30 solvato puede incluir agua o disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc. Los solvatos en los que el agua es la molécula de disolvente incorporada en la estructura reticular cristalina, se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables 35 de agua. Algunos de los compuestos descritos en la ejemplificación pueden estar en forma anhidra.

El término "compuesto" también incluye el marcaje en una o más posiciones con deuterio. "Marcado con deuterio en una posición" significa que la cantidad de deuterio en la posición es mayor que la cantidad que está presente en la abundancia natural. En ciertos casos, el deuterio de cada posición en un
5 "compuesto" está en una abundancia natural.

Algunos de los compuestos descritos pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no pueden superponerse, más
10 comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" se refiere a una de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no pueden superponerse. Los diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, más comúnmente debido a que
15 contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. El símbolo "*" en una fórmula estructural representa la presencia de un centro de carbono quiral. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Por lo tanto, "R*" y "S*" representan las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de uno o más átomos
20 de carbono quirales.

"Racemato" o "mezcla racémica" se refiere a un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, donde dichas mezclas no muestran actividad óptica; es decir, no rotan el plano de luz polarizada.

"Isómero geométrico" se refiere a isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación con un doble enlace carbono-carbono, con un anillo cicloalquilo, o con un sistema bicíclico enlazado. Los átomos (distintos de H) de cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en configuración E (los sustituyentes están en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono) o Z (los sustituyentes se orientan en el mismo lado).
25

"R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "cis" y "trans" indican configuraciones relativas con respecto a la molécula núcleo.
30

Los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales por síntesis isomérica específica o pueden resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen
35 formar la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración

de la base libre), formar la sal de la forma de ácido de cada isómero de un par isomérico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formar un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un ácido, amina o alcohol ópticamente puro, (seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral) o resolver una mezcla isomérica de un material de partida o un producto final usando diversos métodos cromatográficos bien conocidos.

Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o representa por la estructura, el estereoisómero nombrado o representado tiene una pureza de al menos el 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso con respecto a los otros estereoisómeros. Cuando un solo enantiómero se nombra o representa por la estructura, el enantiómero representado o nombrado tiene una pureza óptica de al menos el 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso. El porcentaje de pureza en óptica es la proporción del peso del enantiómero sobre el peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

Cuando un compuesto descrito se nombra o representa por la estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene al menos un centro quiral, debe entenderse que el nombre o estructura incluye un enantiómero del compuesto libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero con respecto a su isómero óptico correspondiente.

Cuando un compuesto descrito se nombra o representa por la estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, debe entenderse que el nombre o estructura incluye un diastereómero libre de otros diastereómeros, un par de diastereómeros libre de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros en las que un diastereómero está enriquecido con respecto al otro o a los otros diastereómeros y mezclas de pares diastereoméricos en las que un par diastereomérico está enriquecido con respecto al otro o a los otros pares diastereoméricos.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para el uso en medicinas, las sales de los compuestos de la invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen las

sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, N-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

- Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, hidrógenosulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

Abreviatura	Significado
% en A	Porcentaje en área
Boc	<i>terc</i> -butoxi carbonilo o <i>t</i> -butoxi carbonilo
(Boc) ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
Cbz	Benciloxycarbonilo
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
c-Pr	ciclopropilo
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCU	N,N'-diciclohexilurea
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
2,4-DNP	2,4-dinitrofenilhidrazina
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
DPTBS	Difenil- <i>t</i> -butilsililo
p. d.	proporción diastereomérica
EDC·HCl, EDCI	hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida

Equiv.	equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
Fmoc	1-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]oxi]-
Fmoc-OSu	1-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]oxi]-2,5- pirrolidinadiona
h	hora(s)
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)- 1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametiluronio
KHMDS	hexametildisilazano potásico
LAH o LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
LC-MS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
LHMDS	hexametildisilazano de litio
m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
Min	minuto
MS	espectro de masas
MTBE, TBME	metil t-butil éter
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaN ₃	azida sódica
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidinona
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PE	éter de petróleo
Cuant.	rendimiento cuantitativo
ta	temperatura ambiente
Sat.	saturado
SOCl ₂	cloruro de tionilo
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPA	ensayo de proximidad por escintilación

SPE	extracción en fase sólida
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	t-butildimetilsililo
TBDPS	t-butildifenilsililo
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TBDPSCI	cloruro de t-butildifenilsililo
TEA	triethylamina o Et ₃ N
TEMPO	radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo
Teoc	1-[2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo]-
Teoc-OSu	1-[2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo]pirrolidin-2,5-diona
T _{ext}	Temperatura externa
T _{int}	Temperatura interna
TFA	ácido trifluoroacético
Tlc, TLC	cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo
TMSCI	clorotrimetilsilano o cloruro de trimetilsililo
t _R	tiempo de retención
TsOH	ácido p-toluenosulfónico

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS MÉTODOS SINTÉTICOS

Los compuestos de Fórmula I* pueden prepararse por varios procesos. En el análisis que se muestra a continuación, A¹, Cy¹, E, R¹, R², R³, Y y n tienen

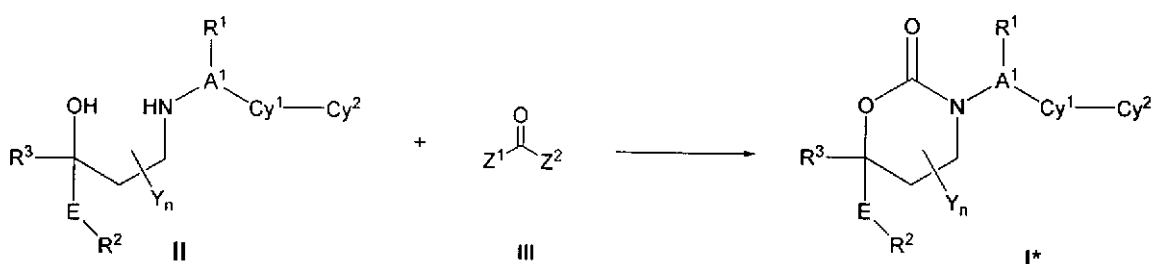
5 los significados indicados anteriormente a menos que se indique lo contrario. Cy² es un grupo opcionalmente sustituido 2-oxo-1,2-dihidropiridilo opcionalmente sustituido. En los casos en los que los intermedios sintéticos y productos finales de la Fórmula I* que se describe a continuación contienen grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido

10 carboxílico, que pueden interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso emplear formas protegidas del intermedio. Los métodos para la selección, introducción y posterior retirada de grupos protectores se conocen bien por los especialistas en la técnica. (T.W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York 1999). Dichas

15 manipulaciones de grupos protectores se asumen en el análisis que se muestra a continuación y generalmente no se describen explícitamente. En general, los reactivos de los esquemas de reacción se usan en cantidades equimolares; sin embargo, en ciertos casos puede ser deseable usar un exceso de un reactivo

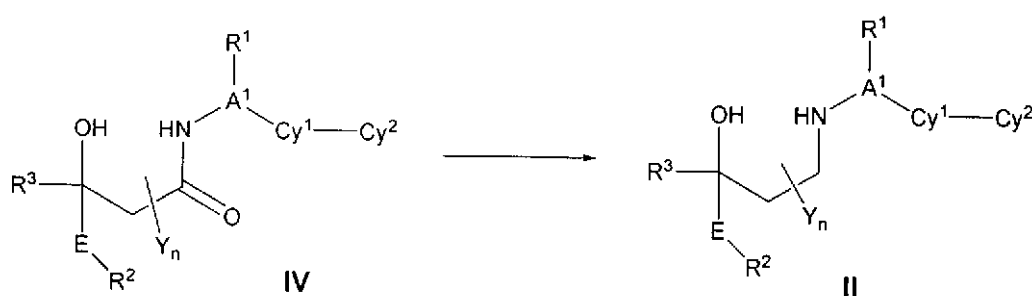
para completar la reacción. Éste es especialmente el caso en el que el exceso de reactivo puede retirarse fácilmente por evaporación o extracción. Las bases empleadas para neutralizar el HCl en mezclas de reacción se usan generalmente en un exceso de ligero a sustancial (1,05 - 5 equivalentes).

- 5 En un primer proceso, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse por reacción de un intermedio de aminoalcohol de Fórmula II con un reactivo de Fórmula III, en la que Z¹ y Z² son grupos salientes tales como cloruro, 1-imidazolilo u óxido de arilo en un disolvente inerte tal como THF, CH₂Cl₂, tolueno o MeCN, normalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como
- 10 trietilamina o NaHCO₃ respectivamente, de -10°C a 120°C:

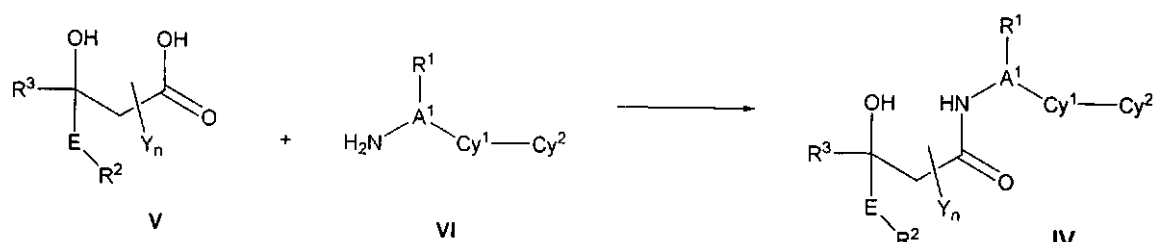


- Ciertos casos del reactivo III son especialmente convenientes debido a que están disponibles en el mercado. Por ejemplo, cuando Z¹ y Z² son los dos cloruro, III es fosgeno. Cuando Z¹ y Z² son los dos 1-imidazolilo, III es carbonil diimidazol. Cuando Z¹ es cloruro y Z² es p-nitrofenóxido, III es cloroformiato de
- 15 p-nitrofenilo. Cuando Z¹ y Z² son los dos OCCI₃, III es trifosgeno y sólo puede usarse un tercio de equivalente molar.

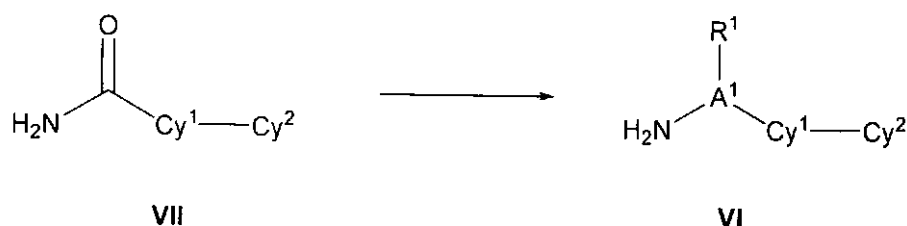
- Los intermedios de aminoalcohol de Fórmula II pueden prepararse por reducción de amidas de Fórmula IV usando un reactivo de hidruro tal como solución de BH₃·THF, BH₃·Me₂S o LiAlH₄ en un disolvente inerte etéreo tal como
- 20 THF o DME de 20°C a 100°C durante entre 1 h y 48 h:



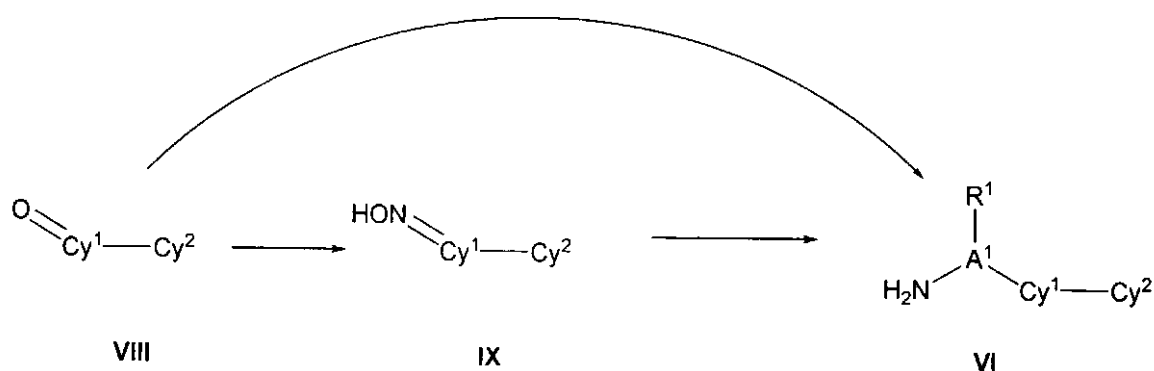
- Los intermedios de Fórmula IV pueden prepararse por acoplamiento de un β-hidroxiácido de Fórmula V con una amina de Fórmula VI usando reactivos de acoplamiento de péptidos convencionales tales como EDC en presencia de
- 25 HOBt y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂ a 0-30°C durante entre 1 h y 24 h:



Los intermedios de amina de Fórmula VI, en la que $A^1 = CH_2$ y R^1 está ausente, pueden prepararse por reducción de amidas de Fórmula VII usando un reactivo de hidruro tal como solución de $BH_3 \cdot THF$, $BH_3 \cdot Me_2S$ o $LiAlH_4$ en un disolvente inerte etéreo tal como THF o DME de 20°C a 100°C durante entre 1 h y 48 h:



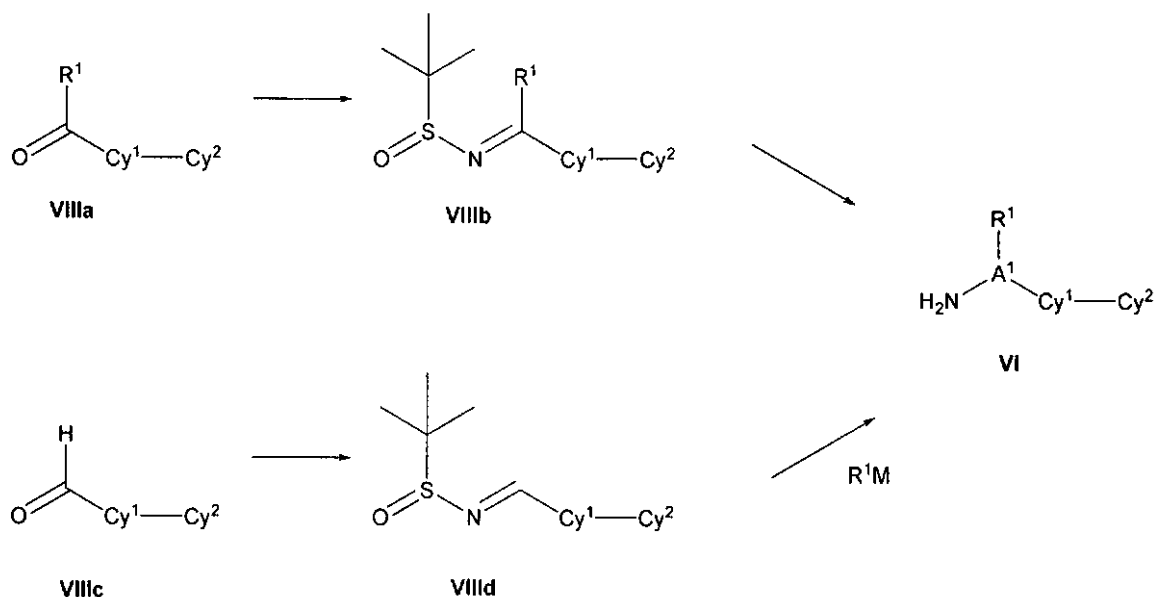
Los intermedios de amina de Fórmula VI, en la que A^1 es un enlace, R^1 está ausente y Cy^1 no es un anillo aromático o heteroaromático, pueden prepararse a partir de cetonas de fórmula VIII a través de oximas de Fórmula IX o por aminación reductora de una cetona de Fórmula VIII con amoníaco:



Se describen métodos para la conversión de cetonas en oximas en Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry" pp 1194-1195, 5ª Edición, Wiley, New York, NY, 2001. Se describen métodos para la reducción de oximas en aminas primarias en Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry" p 1555, 5ª Edición, Wiley, New York, NY, 2001. Se describen métodos para la aminación reductora de cetonas en Baxter, E. W. y Reitz, A. B. "Organic Reactions" Volumen 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002.

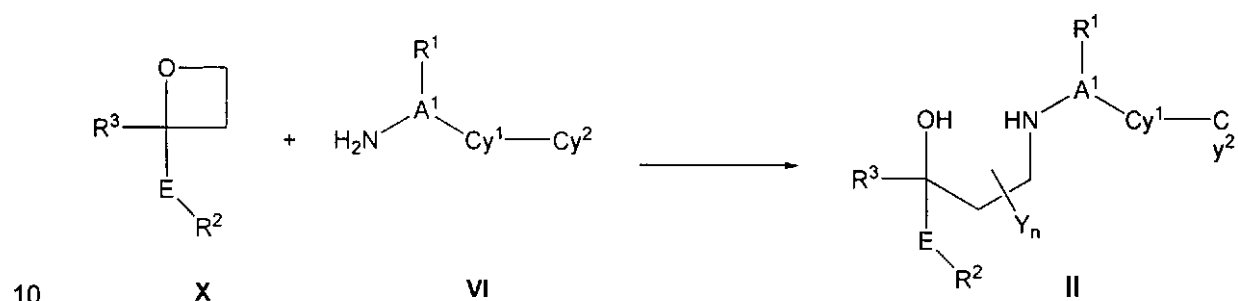
De forma análoga, pueden prepararse intermedios de amina de Fórmula VI, en la que A^1 es CH y R^1 es metilo o etilo, por reducción de *t*-butilsulfinilimas de Fórmula VIIIb que pueden prepararse a partir de cetonas de Fórmula VIIIa y *t*-butilsulfinamida o mediante la adición de reactivos organometálicos de Fórmula

R^1M , en la que R^1 es Me o Et y M es Li, MgCl, MgBr o MgI, a *t*-butilsulfinilimas de Fórmula VIIIb que pueden prepararse a partir de aldehídos de Fórmula VIIIc.

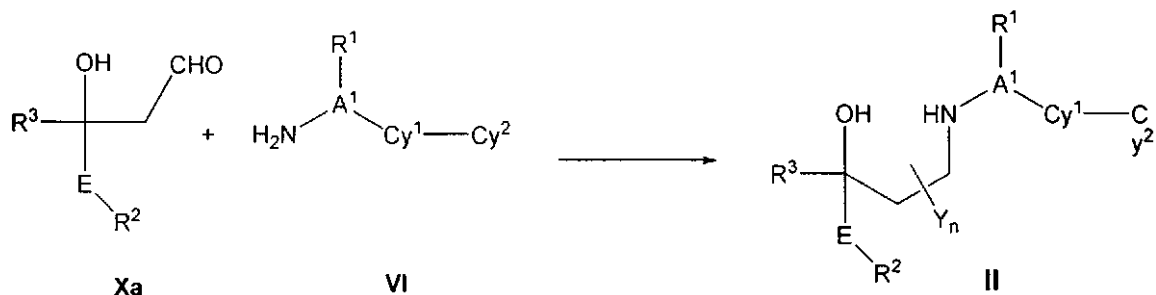


Normalmente, se consigue una alta estereoselectividad en dichas reacciones usando *t*-butilsulfinilimas quirales.

Los intermedios de Fórmula II, en la que $n = 0$, pueden prepararse por reacción de oxetanos de Fórmula X con aminas de Fórmula VI como se describe en Smith, M. B. y March, J. "March's Advanced Organic Chemistry" p 505, 5ª Edición, Wiley, New York, NY, 2001:

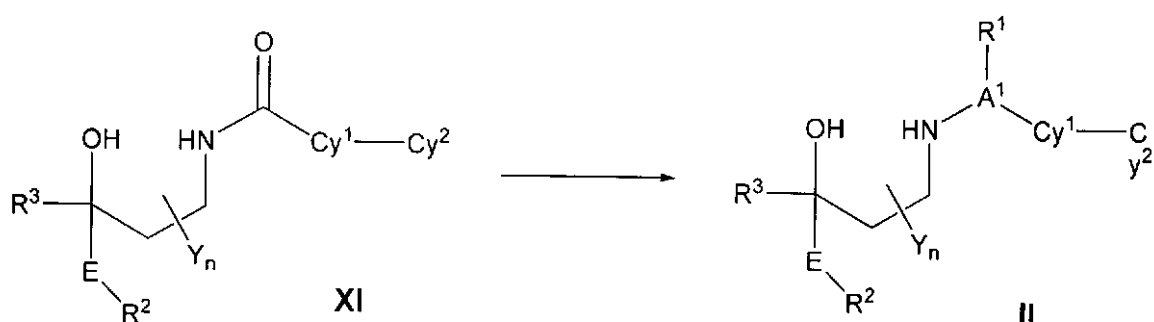


También pueden prepararse intermedios de Fórmula II por aminación reductora de β -hidroxialdehídos de Fórmula Xa con aminas de Fórmula VI. Se describen métodos para la aminación reductora de aldehídos en Baxter, E. W. y Reitz, A. B. "Organic Reactions" Volume 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002.

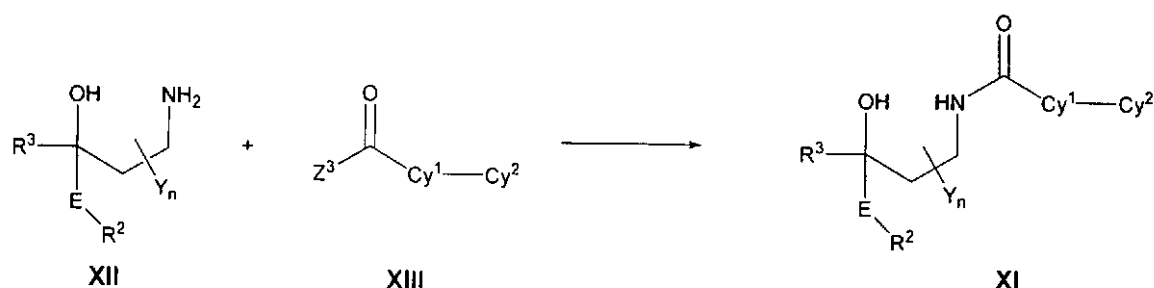


Pueden prepararse aldehídos de Fórmula Xa a partir de alcoholes homoalílicos de Fórmula XXI por tratamiento con OsO_4 y NaIO_4 .

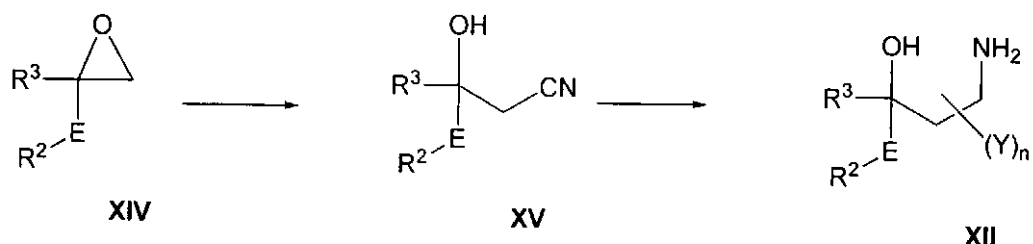
- Los intermedios de Fórmula II, en la que $\text{A}^1 = \text{CH}_2$ y R^1 está ausente, pueden prepararse por reducción de intermedios de amida de fórmula XI usando un reactivo de hidruro tal como solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ o LiAlH_4 en un disolvente inerte etéreo tal como THF o DME de 20°C a 100°C durante entre 1 h y 48 h:



- Pueden prepararse intermedios de amida de Fórmula XI por reacción de un intermedio de amino-alcohol de Fórmula XII con ácido carboxílico activado de Fórmula XIII en la que $\text{Z}^3 = \text{cloruro}$ o un éster activado, tal como un éster de N-hidroxisuccinimida:



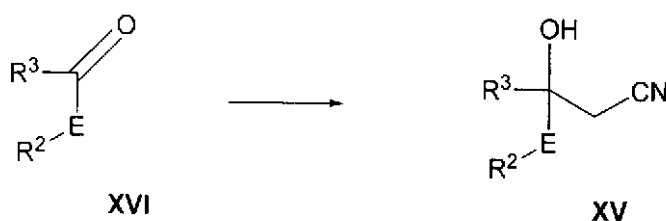
- Pueden prepararse intermedios de amino-alcohol de Fórmula XII, en la que $n = 0$, por reacción de un epóxido de Fórmula XIV con ión cianuro seguido de reducción del hidroxinitrilo resultante de Fórmula XV con gas hidrógeno en presencia de un catalizador o con una fuente de hidruro tal como LiAlH_4 :



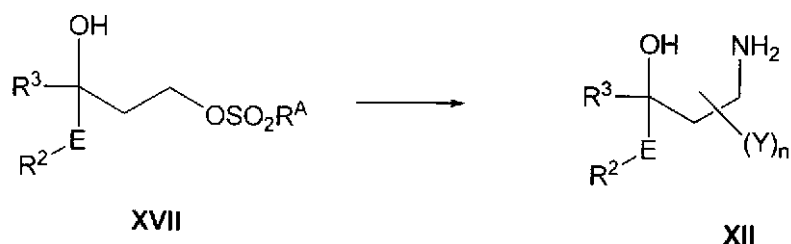
- A su vez, pueden prepararse compuestos de epóxido de fórmula XIV de varias formas incluyendo, como se describe en Aube, J. "Epoxidación and Related Processes" Capítulo 3.2 del Volumen 1 de "Comprehensive Organic Synthesis" Editado por B. M. Trost, I. Fleming y Stuart L. Schreiber, Pergamon Press, New

York, 1992.

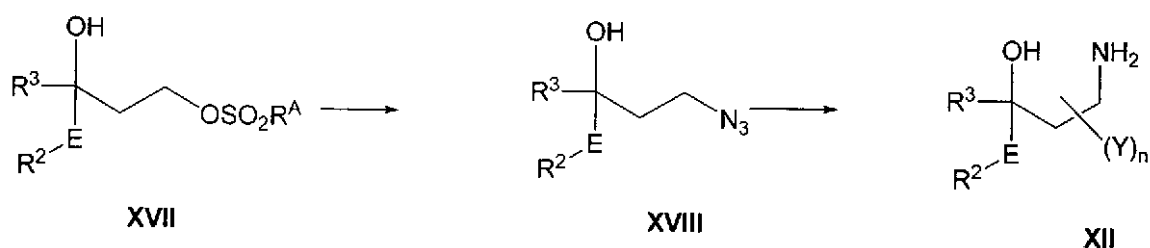
Pueden prepararse intermedios de hidroxinitrilo de Fórmula XV por tratamiento de cetonas de Fórmula XVI con anión acetonitrilo, formado por tratamiento de acetonitrilo con n-BuLi o LDA, en un disolvente inerte y anhidro tal como THF a baja temperatura:



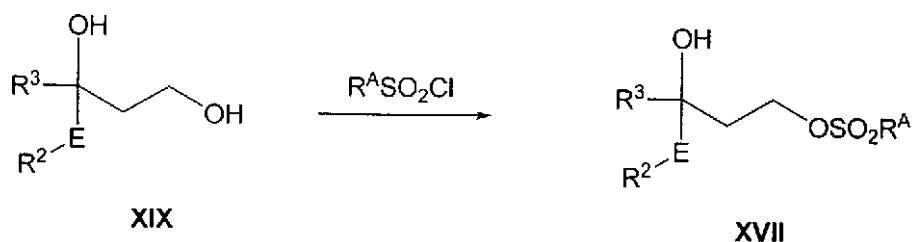
Pueden prepararse intermedios de amino-alcohol de Fórmula XII, en la que n es 0, por tratamiento de intermedios de sulfonato de Fórmula XVII, en la que R^A es, por ejemplo, metilo, trifluorometilo o p-metilfenilo, con amoníaco:



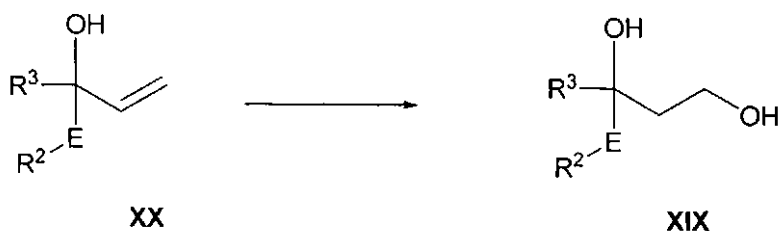
Pueden prepararse intermedios de amino-alcohol de Fórmula XII por tratamiento de intermedios de sulfonato de Fórmula XVII con azida sódica para dar un intermedio de azida de Fórmula XVIII, seguido de hidrogenación catalítica o por reducción de Staudinger con PPh₃ en THF húmedo:



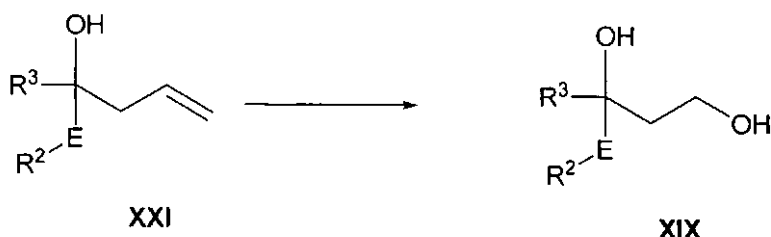
Pueden prepararse intermedios de sulfonato de Fórmula XVII a partir de intermedios de diol de Fórmula XIX con un grupo sulfonilo R^ASO₂Cl:



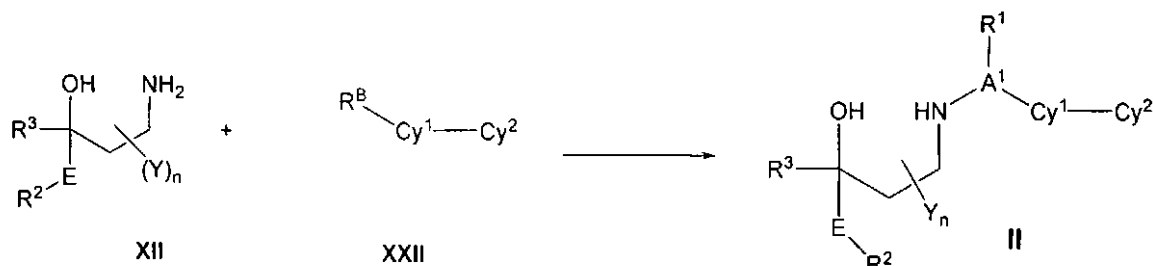
Pueden prepararse intermedios de diol de Fórmula XIX por hidroboración de alcoholes alílicos de Fórmula XX:



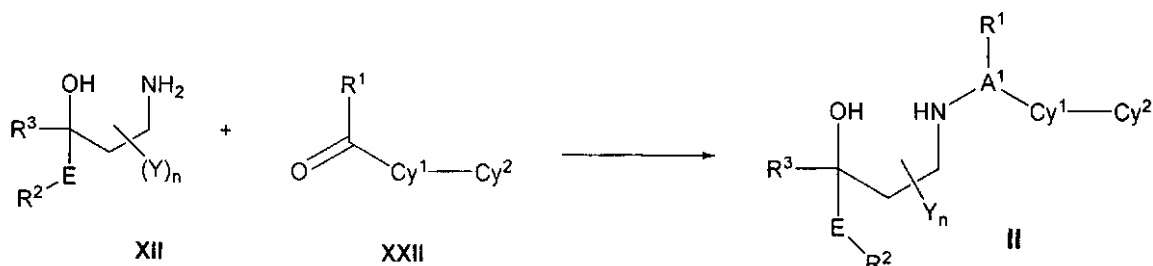
Pueden prepararse intermedios de diol de Fórmula XIX por ozonólisis y reducción de alcoholes homoalílicos de Fórmula XXI:



- 5 Los intermedios de aminoalcohol de Fórmula II, en la que A^1 es un enlace, R^1 está ausente, y Cy^1 es un grupo heteroarilo o un grupo arilo que tiene al menos un grupo de extracción fuerte de electrones tal como CF_3 , pueden prepararse por reacción de un intermedio de aminoalcohol de Fórmula XII con un compuesto de Fórmula XXII, en la que Cy^1 es un grupo heteroarilo o un grupo
- 10 arilo que tiene al menos un grupo de extracción fuerte de electrones tal como CF_3 y R^B es un grupo saliente tal como flúor, cloro, bromo o yodo:



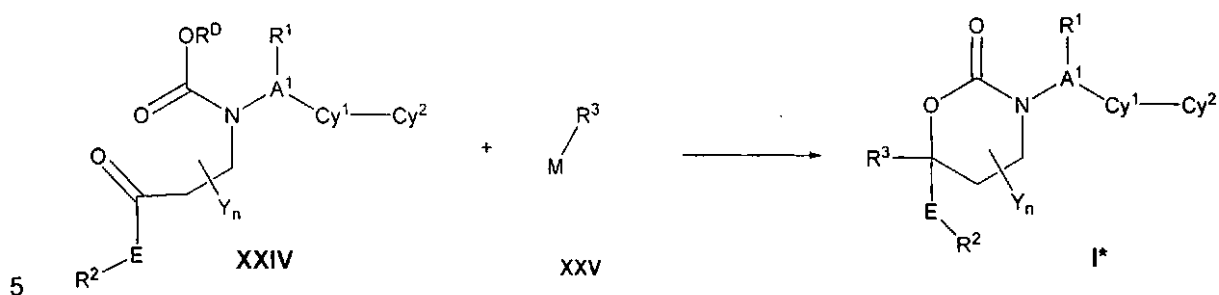
- Pueden prepararse intermedios de aminoalcohol de Fórmula II, en la que A^1 es alquileo (C_1) por reacción de un aminoalcohol de Fórmula XII con un
- 15 aldehído o metil cetona de Fórmula XII en presencia de un agente reductor tal como $NaCNBH_3$ o $Na(OAc)_3BH$:



- Se describen métodos para la aminación reductora de aldehídos y cetonas en Baxter, E. W. y Reitz, A. B. "Organic Reactions" Volumen 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002.
- 20

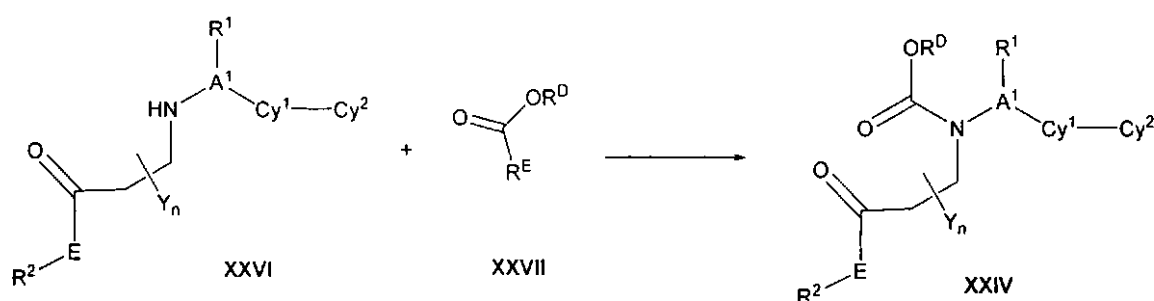
En un segundo proceso, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse

por reacción de un cetocarbamato de Fórmula XXIV, en la que R^D es un grupo alquilo o arilalquilo tal como metilo, t-butilo o bencilo, con un reactivo organometálico de Fórmula XXV en la que M incluye, pero sin limitación, MgCl, MgBr, Mgl o Li:

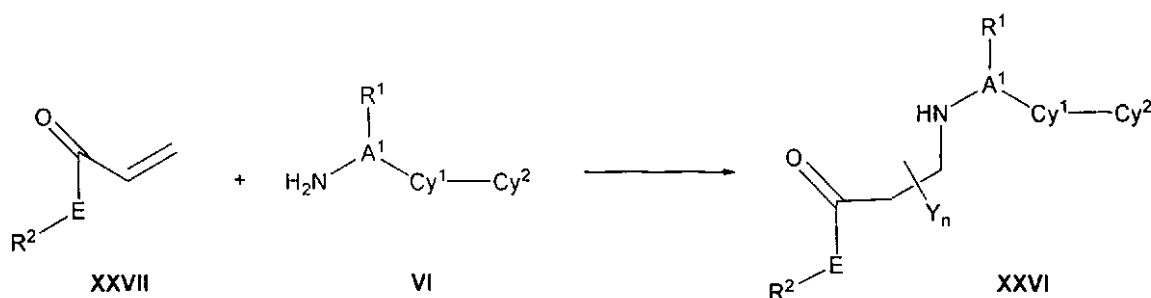


En ejemplos específicos, el reactivo organometálico XXV es bromuro de alilmagnesio, bromuro de alilcinc (II), cloruro de (2-metilalil)magnesio o bromuro de (2-metoxi-2-oxoetil)cinc (II). En ciertos casos, cuando M es MgCl, MgBr o Mgl, es ventajoso añadir $CeCl_3$ a la mezcla de reacción.

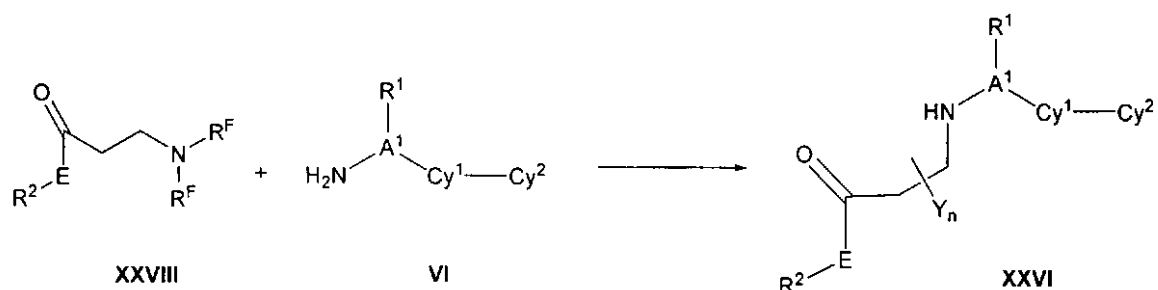
10 Pueden prepararse cetocarbamatos de Fórmula XXIV por reacción de aminocetonas de Fórmula XXVI con intermedios de Fórmula XXVII en la que R^E es un grupo saliente tal como cloruro, succiniloxi, imidazolilo o t-butoxicarboxicarbonilo:



15 Pueden prepararse aminocetonas de Fórmula XXVI, en la que $n = 0$, por reacción de cetonas α,β -insaturadas de Fórmula XXVIII con aminas de Fórmula VI:

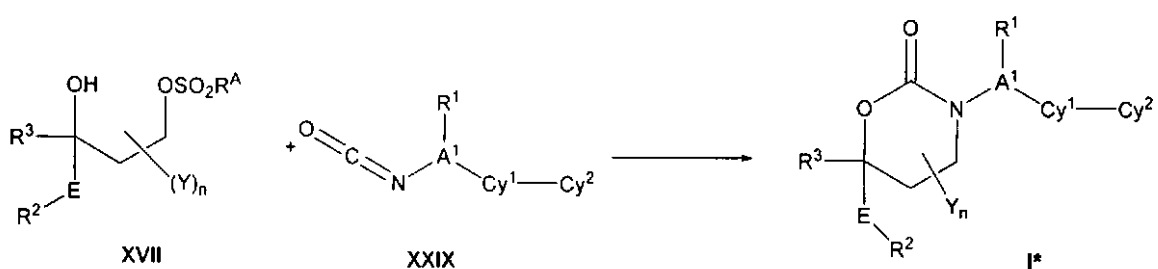


20 Pueden prepararse aminocetonas de Fórmula XXVI, en la que $n = 0$, por reacción de β -dialquilaminocetonas de Fórmula XXVIII, en la que R^F es alquilo inferior, especialmente metilo, con aminas de Fórmula VI:



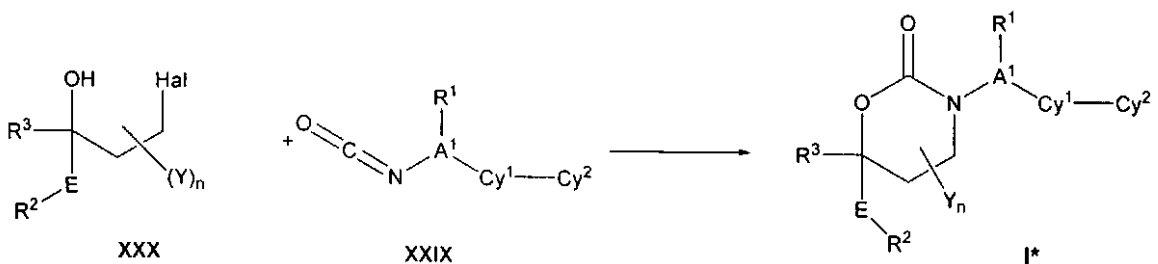
A su vez, las β -dialquilaminocetonas de Fórmula XXVIII se obtienen a partir de cetonas α,β -insaturadas de Fórmula XXVII con dialquilaminas de Fórmula $R^F NHR^F$.

- 5 En un tercer proceso, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula XVII con un isocianato de Fórmula XXIX en presencia de una base:



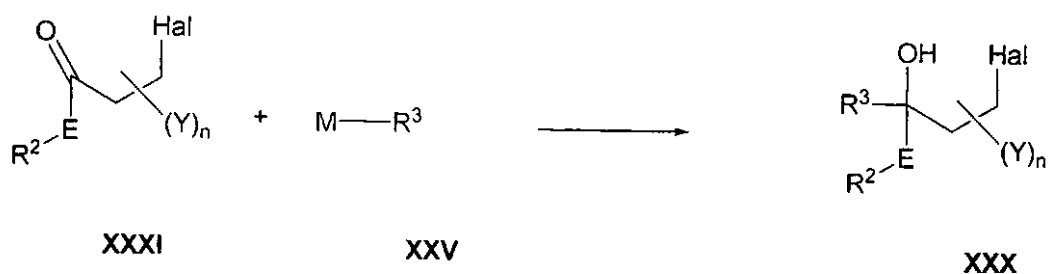
- Pueden prepararse isocianatos de Fórmula XXIX a partir de aminas de Fórmula VI por tratamiento con fosgeno, difosgeno o trifosgeno. Este tercer proceso se describe con más detalle en la Solicitud Provisional de Estados Unidos con N° de serie 61/137.013, presentada el 25 de julio de 2008 titulada SYNTHESIS OF INHIBITORS OF 11 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 1 (SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE 11 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO 1) (N° de Expediente del Mandatario 4370.1001-000), cuyas enseñanzas completas se incorporan en este documento como referencia.

- 20 En un cuarto proceso, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse por reacción de un compuesto de halo de Fórmula, en la que Hal es cloro o bromo, con un isocianato de Fórmula XXIX en presencia de una base:

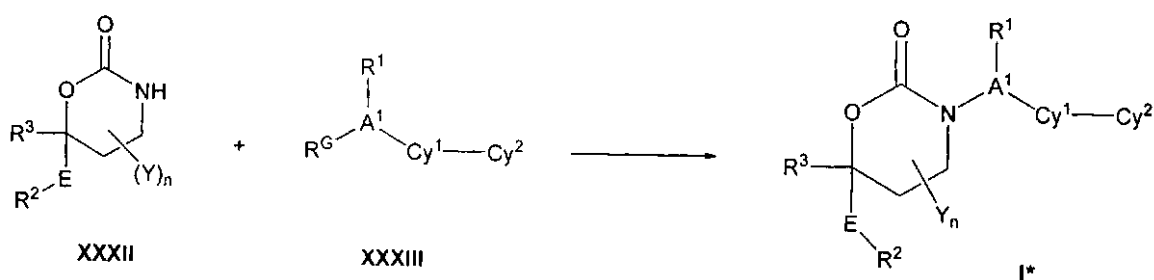


Pueden prepararse compuestos de halo de Fórmula XXX por reacción de β -halocetonas de Fórmula XXXI con reactivos organometálicos de Fórmula XXV

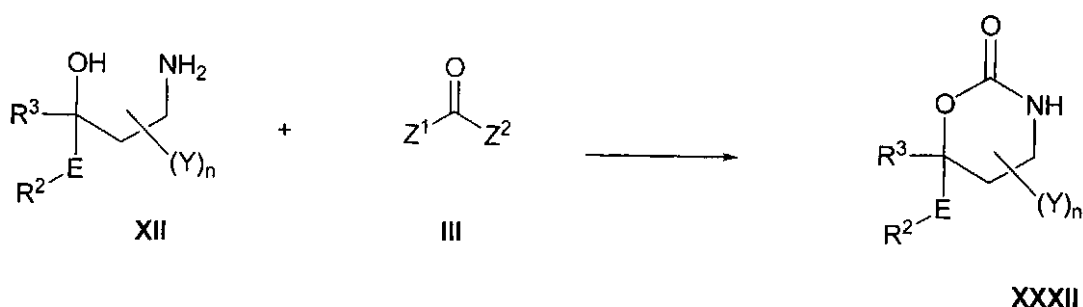
en la que M es un radical que contiene metal incluyendo MgCl, MgBr, MgI o Li. La reacción se realiza opcionalmente en presencia de tricloruro de cerio anhidro:



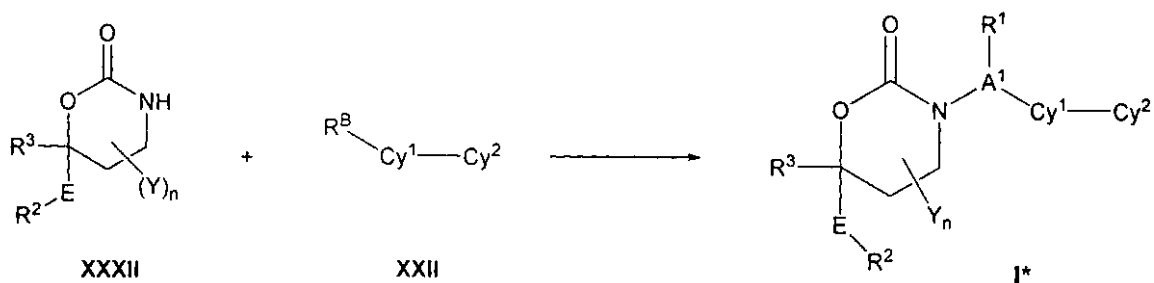
- En un quinto proceso, un compuesto de Fórmula I*, en la que A¹ es CH₂ o CH₂CH₂ y R¹ está ausente, puede prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula XXXII con un compuesto de Fórmula XXXIII, en la que A¹ es CH₂ o CH₂CH₂ y R^G es un grupo saliente tal como Br, I, OSO₂Me, OSO₂CF₃ u OSO₂Ph, en presencia de una base tal como NaH o K₂CO₃:



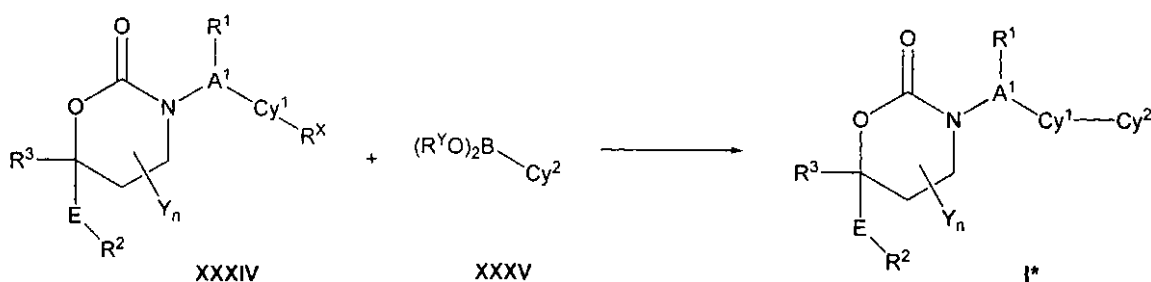
- Los compuestos de Fórmula XXXII pueden prepararse por tratamiento de compuestos de Fórmula XII con diversos reactivos de Fórmula III, en la que Z¹ y Z² son grupos salientes tales como cloruro, 1-imidazolilo u óxido de arilo en un disolvente inerte tal como THF, CH₂Cl₂, tolueno o MeCN, normalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina o NaHCO₃ respectivamente, de -10°C a 120°C:



- En un sexto proceso, un compuesto de Fórmula I*, en la que A¹ es un enlace y R¹ está ausente, puede prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula XXXII con un compuesto de Fórmula XXII, en la que R^B es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo u OSO₂CF₃, en presencia de una base tal como K₂CO₃ y un catalizador de cobre o paladio en un disolvente inerte tal como dioxano, DMF o NMP a temperatura elevada:

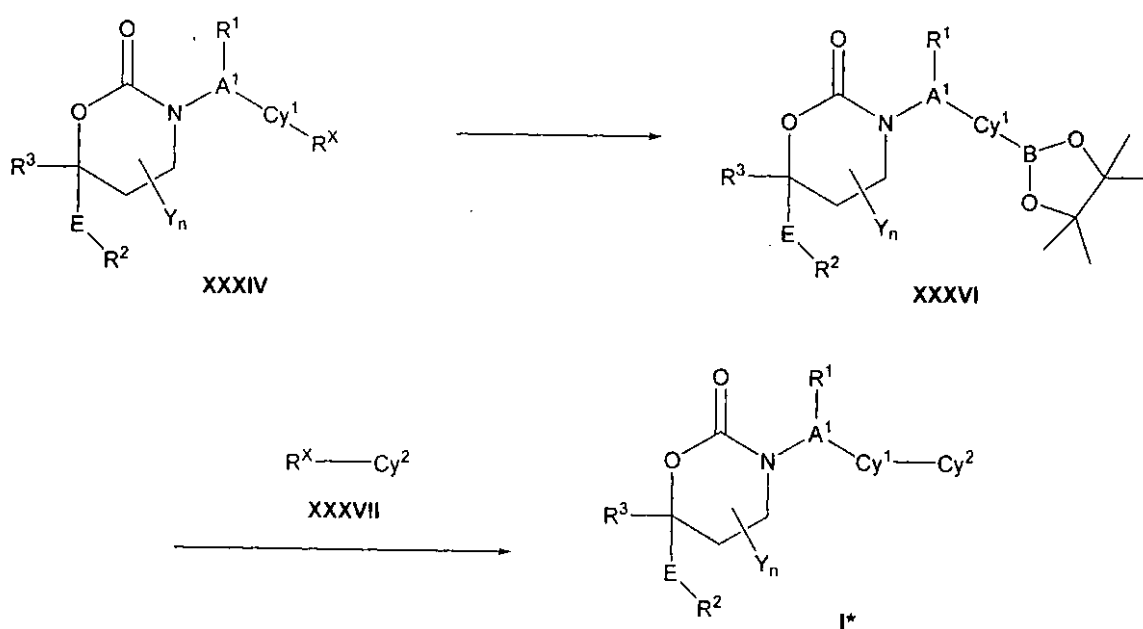


- En un séptimo proceso, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse por acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula XXXIV, en la que Cy¹ es arilo o heteroarilo y R^X es bromo, yodo o trifluorometanosulfonilo, con un ácido borónico (R^Y es hidrógeno) o un éster de boronato de Fórmula XXXV (R^Y es alquilo (C₁-C₆) y los dos grupos R^Y tomados juntos forman un grupo alquileo (C₁-C₁₂)).



10

- En un octavo proceso, un compuesto de Fórmula XXXIV, en la que Cy¹ es arilo o heteroarilo y R^X es bromo, yodo o trifluorometanosulfonilo, puede hacerse reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio para dar un éster de boronato de Fórmula XXXVI que puede hacerse reaccionar adicionalmente con un compuesto heterocíclico de Fórmula XXXVII, en la que R^X es bromo, yodo, o trifluorometanosulfonilo, de nuevo en presencia de un catalizador de paladio, para dar un compuesto de Fórmula I*.



En un noveno proceso, un compuesto de Fórmula I* puede prepararse a partir de otro compuesto de Fórmula I*. Por ejemplo:

- 5 (1) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es ω-hidroxiálquilo (C₂-C₆), puede oxidarse para dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es ω-carboxiálquilo (C₁-C₅), usando reactivo de Jones.

- (2) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es ω-carboxiálquilo (C₁-C₆), puede acoplarse con amoníaco o una alquilamina (C₁-C₆) usando un
 10 reactivo de acoplamiento de péptidos convencional tal como EDC para producir un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es ω-H₂NC(=O)álquilo (C₁-C₆) o ω-{álquil (C₁-C₆)NHC(=O)}álquilo (C₁-C₆).

- (3) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es ω-hidroxiálquilo (C₁-C₆), puede convertirse en su metanosulfonato o trifluorometanosulfonato,
 15 tratarse con azida sódica y reducirse para dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es ω-aminoálquilo (C₁-C₆).

- (4) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es aminoálquilo (C₁-C₆), puede hacerse reaccionar con anhídrido acético o cloruro de acetilo para
 20 dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es {acetilamino}álquilo (C₁-C₆).

- (5) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es aminoálquilo (C₁-C₆), puede hacerse reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para dar un
 compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es {metanosulfonilamino}álquilo (C₁-C₆).

- 25 (6) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ es alquénilo (C₂-C₆), se hidrobora para producir un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ es

hidroxialquilo (C₂-C₆).

(7) un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es alquenilo (C₂-C₆), se hidrobora para producir un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es hidroxialquilo (C₂-C₆).

5 (8) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ es alquenilo (C₂-C₆), puede hacerse reaccionar con tetraóxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina para producir un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ es dihidroxialquilo (C₂-C₆) vecinal.

10 (9) un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es alquenilo (C₂-C₆), puede hacerse reaccionar con tetraóxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina para producir un compuesto de diol vecinal de Fórmula I*, en la que R³ es dihidroxialquilo (C₂-C₆) vecinal,.

(10) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ es alquenilo (C₂-C₆), puede hacerse reaccionar con ozono seguido de NaBH₄ para dar un compuesto
15 de Fórmula I*, en la que R¹ es ω-hidroxialquilo (C₁-C₅).

(11) un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es alquenilo (C₂-C₆), puede hacerse reaccionar con ozono seguido de NaBH₄ para dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es ω-hidroxialquilo (C₁-C₅).

(12) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es aminoalquilo (C₁-C₆), puede hacerse reaccionar con un isocianato de alquilo (C₁-C₆) para dar un
20 compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es alquilaminocarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆).

(13) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es aminoalquilo (C₁-C₆), puede hacerse reaccionar con un cloroformiato de alquilo (C₁-C₆) para dar
25 un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es alcoxicarbonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆).

(14) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es aminoalquilo (C₁-C₆), puede hacerse reaccionar con isocianato de clorosulfonilo o sulfamida para
30 dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es aminosulfonilaminoalquilo (C₁-C₆).

(15) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es aminoalquilo (C₁-C₆), puede hacerse reaccionar con un cloruro de alquilsulfamoilo (C₁-C₆) para
dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es alquilaminosulfonilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆).

35 (16) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es hidroxialquilo (C₁-C₆), puede hacerse reaccionar con isocianato de clorosulfonilo para dar un

compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es aminosulfoniloxialquilo (C₁-C₆).

(17) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es hidroxialquilo (C₁-C₆), puede hacerse reaccionar con cloroformiato de p-nitrofenilo, cloroformiato de pentafluorofenilo o carbonil diimidazol, seguido de amoniaco, una alquilamina (C₁-C₆) o una dialquilamina (C₁-C₆) para dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es aminocarboxialquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) aminocarboxialquilo (C₁-C₆) o dialquil (C₁-C₆)-aminocarboxialquilo (C₁-C₆).

(18) un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es hidroxialquilo (C₁-C₆), puede hacerse reaccionar con POCl₃ para dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R¹ o R³ es (HO)₂P(=O)Oalquilo (C₁-C₆).

(19) un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es alilo o homoalilo, puede hacerse reaccionar con oxígeno en presencia de PdCl₂ y CuCl para producir un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es 2-oxopropilo o 3-oxobutilo, respectivamente.

(20) un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es 2-oxopropilo o 3-oxobutilo, puede hacerse reaccionar con MeMgX, donde X es Cl, Br o I, para dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 3-hidroxi-3-metilpropilo, respectivamente.

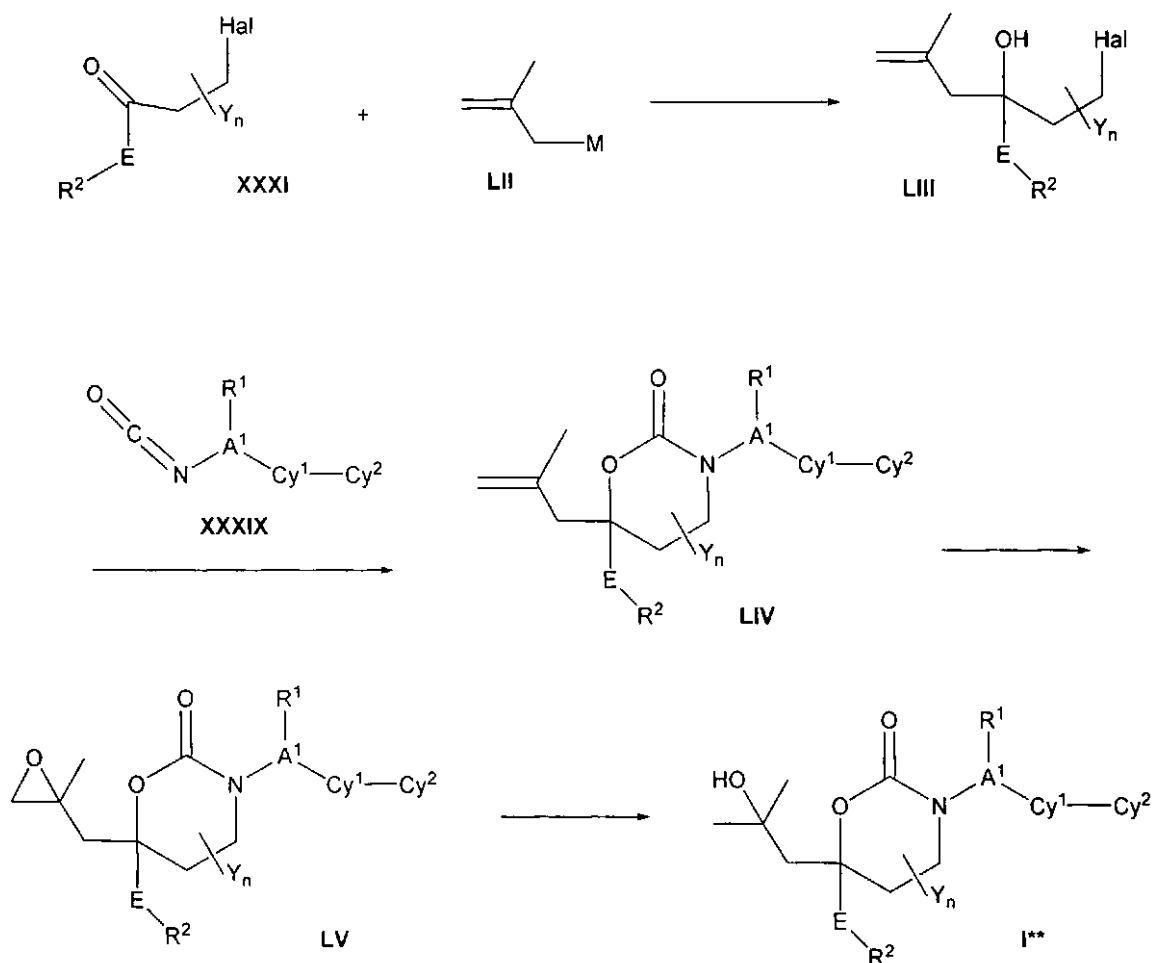
(21) un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es -CH₂CO₂Me, puede tratarse con MeMgX, donde X es Cl, Br o I, para dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo.

(22) un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es alilo o -CH₂C(Me)=CH₂, puede hidrocianarse con TsCN en presencia de trifenilsilano y diversos catalizadores de cobalto para producir compuestos de Fórmula I*, en la que R³ es -CH₂CH(CN)Me o -CH₂CMe₂CN, respectivamente.

(23) un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es CH₂C(Me)₂CN, puede tratarse con acetamida en presencia de PdCl₂ para dar un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es CH₂CMe₂CONH₂.

(24) un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es -CH₂C(Me)=CH₂, puede tratarse con m-CPBA seguido de trietilborohidruro de litio para producir un compuesto de Fórmula I*, en la que R³ es 2-hidroxi-2-metilpropilo.

En un décimo proceso, ciertos compuestos de la invención de Fórmula I** se preparan como se indica a continuación:



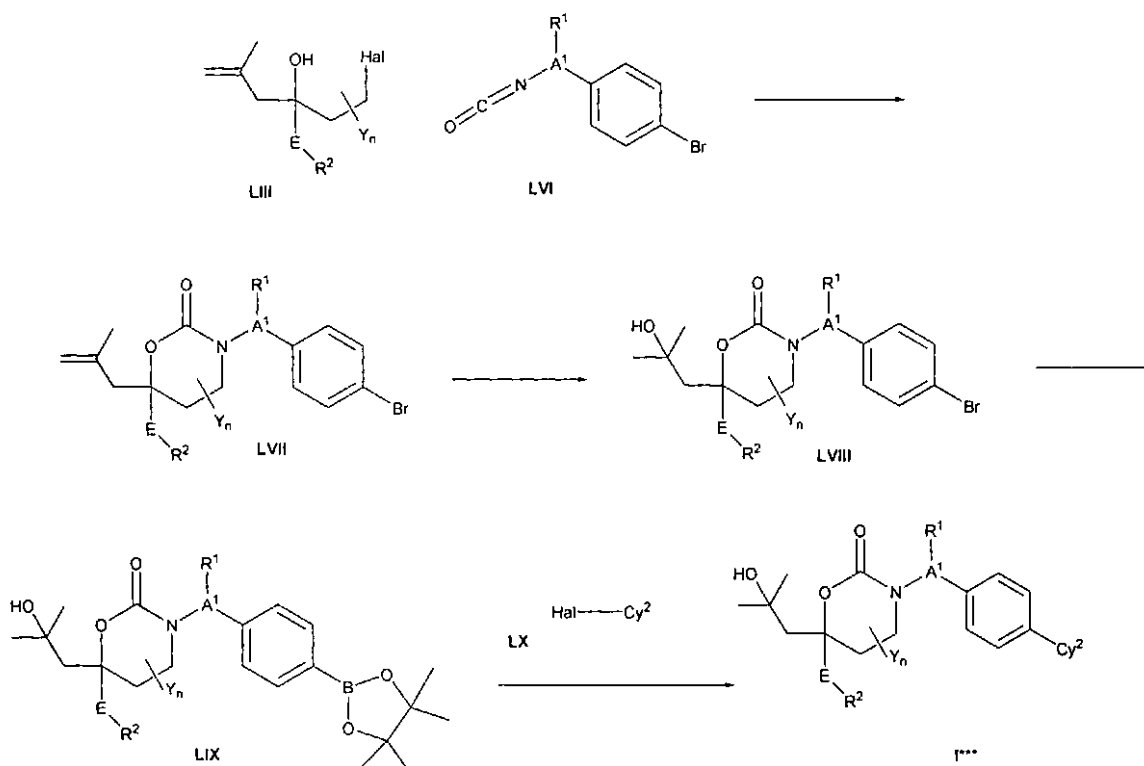
Pueden formarse compuestos de halo de Fórmula LIII por el tratamiento de β -haloacetonas de Fórmula XXXI con reactivos organometálicos de Fórmula LII, en la que M se refiere a MgCl, MgBr, Mgl, ZnBr o Znl y la reacción se realiza opcionalmente en presencia de tricloruro de cerio anhidro en un disolvente anhidro inerte, tal como tetrahidrofurano, de aproximadamente -25°C a 0°C durante aproximadamente 0,5 h.

Pueden prepararse carbamatos cíclicos de Fórmula LIV a partir de la reacción entre β -haloalcoholes de Fórmula LIII en la que Hal es un cloruro e isocianatos de Fórmula XXXIX en presencia de una base, tal como, pero sin limitación, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), en un disolvente inerte a la temperatura de reflujo, tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano.

Pueden obtenerse alcoholes terciarios de Fórmula LVII a partir de alquenos trisustituídos de Fórmula LIV epoxidando primero el alqueno con un reactivo de epoxidación, tal como m-CPBA (ácido 3-cloroperbenzoico), en un disolvente inerte, tal como diclorometano, para producir los epóxidos correspondientes de Fórmula LV. Después, el epóxido resultante se somete a apertura del anillo de forma reductora para proporcionar el alcohol terciario correspondiente I* por tratamiento con un reactivo de hidruro fuerte, tal como

triethylborohidruro de litio, en un disolvente anhidro inerte tal como tetrahidrofurano.

- En una variación del décimo proceso, se prepara un compuesto de la invención de Fórmula I*** usando una reacción de acoplamiento de "Suzuki" de un éster de boronato de Fórmula LIX con un haloheterociclo de Fórmula LX.



- El éster de boronato de Fórmula LIX se prepara por reacción de un bromuro de Fórmula LVIII con bis(pinacolato)diboro. Se prepara LVIII por epoxidación del alqueno LVII, seguido de apertura reductora del epóxido como se ha descrito anteriormente, para que se introduzca el grupo 2-metil-2-hidroxipropilo por epoxidación y apertura del anillo de hidruro como se ha descrito anteriormente para la conversión de LIV en I**.

- Este décimo proceso se describe con más detalle en la Solicitud Provisional de Estados Unidos con N° de serie 61/137.013, presentada el 25 de julio de 2008 titulada SYNTHESIS OF INHIBITORS OF 11 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 1 (SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE 11 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO 1) (N° de Expediente del Mandatario 4370.1001-000), cuyas enseñanzas completas se incorporan en este documento como referencia.

MÉTODOS DE LC-MS

Método 1 [LC-MS (3 min)]

Columna: Chromolith SpeedRod, RP-18e, 50 x 4,6 mm; Fase móvil: A: TFA al 0,01%/agua, B: TFA al 0,01%/CH₃CN; Caudal: 1 ml/min; Gradiente:

Time (min)	% de A	% de B
0,0	90	10
2,0	10	90
2,4	10	90
2,5	90	10
3,0	90	10

5 Método 2 (10-80)

Columna	YMC-PACK ODS-AQ 50 x 2,0 mm 5 µm		
Fase Móvil	A: agua (4 l) + TFA (1,5 ml).		
	B: acetonitrilo (4 l) + TFA (0,75 ml).		
	TIEMPO (min)	% de A	% de B
	0	90	10
	2,2	20	80
	2,5	20	80
Caudal	1 ml/min		
Longitud de Onda	UV 220 nm		
Temp. de la Estufa	50°C		
Ionización MS	ESI		

Método 3 (30-90)

Columna	YMC-PACK ODS-AQ 50 x 2,0 mm 5 µm		
Fase Móvil	A: agua (4 l) + TFA (1,5 ml).		
	B: acetonitrilo (4 l) + TFA (0,75 ml).		
	TIEMPO (min)	% de A	% de B
	0	70	30
	2,2	10	90

	2,5	10	90
Caudal	1 ml/min		
Longitud de Onda	UV220		
Temp. de la Estufa	50°C		
Ionización MS	ESI		

Método 4:

Columna	Waters Xbridge C18 30 x 4,6 mm 2,5 µm		
Fase Móvil	A: agua + F ₃ CCO ₂ al 0,1%		
	B: acetonitrilo		
	TIEMPO (min)	% de A	% de B
	0	90	10
	0,15	90	10
	3,15	10	90
	4,50	10	90
	4,75	20	10
	5,00	20	10
Caudal	1,2 ml/min		
Longitud de Onda	UV 220, 230 ó 254 nm		

Método 5

Columna	Merck Cromolith Speed ROD, RP18e, 50 x 4,6 mm		
Fase Móvil	A: agua + HCO ₂ H al 0,1%		
	B: acetonitrilo + HCO ₂ H al 0,1%		
	TIEMPO (min)	% de A	% de B
	0,00	90	10
	4,50	10	90
	5,00	10	90
	5,50	90	10
Caudal	1,5 ml/min		
Longitud de Onda	UV 220, 230 ó 254 nm		

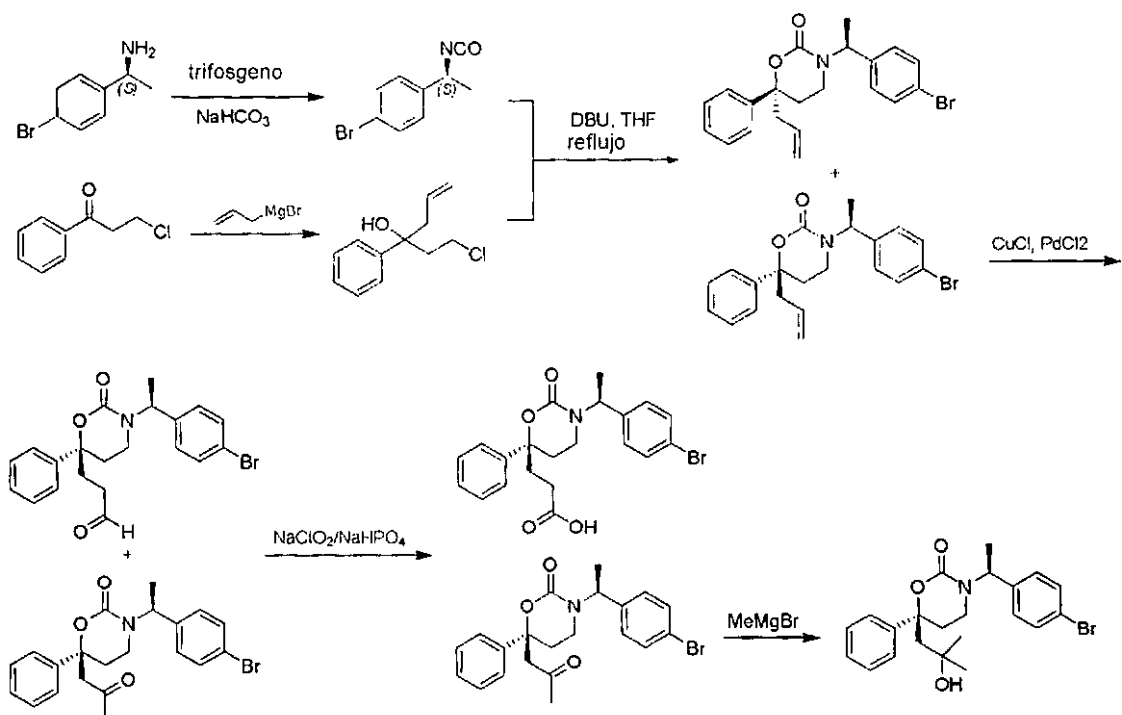
PREPARACIÓN 1

(S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-

5

ona

Método 1



10 Etapa 1: (S)-1-bromo-4-(1-isocianatoetil)benceno

A una solución de (S)-1-(4-bromofenil)etanamina (240 g, 1,2 mol) en cloruro de metileno (3 l) y una solución ac. sat. de NaHCO₃ (3 l) se le añadió trifosgeno (118 g, 0,396 mol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica

se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 1-bromo-4-(1-isocianato-etil)-benceno (170 g, 63%).

Etapa 2: 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol

- 5 A una solución de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (170 g, 1,01 mol) en THF anhidro (1200 ml) se le añadió bromuro de alilmagnesio (1,2 l, 1 mol/l) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 30 min a -78°C . La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto
- 10 en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 100:1) para producir 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (180 g, 86%). ^1H RMN (CDCl_3): 2,27 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 5,53 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,39 (m, 4H).

- 15 Etapa 3: (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

- Una mezcla de 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (105 g, 0,050 mmol), isocianato de (S)-(-)-1-(- bromofenil)etilo (170 g, 0,752 mol) y DBU (228 g, 1,5 mol) en THF (1700 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). La fase
- 20 orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación de los disolventes, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 20:1 a 5:1) para dar (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 g, 34%). ^1H RMN (CDCl_3): 1,39 (d, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,48-2,61 (m, 3H), 2,82 (m, 2H), 5,01 (m, 2H), 5,52 (c, 1H),
- 25 5,73 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,28 (m, 2H).

Etapa 4: (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona y 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanal

- A una solución de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (31 g, 78 mmol) y CuCl (19,3 g, 195 mmol) en DMF seca (150 ml) se le
- 30 añadieron H_2O (50 ml) y PdCl_2 (4,10 g, 23 mmol) a ta. Después de la adición, la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de oxígeno. Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se retiró por filtración. Se añadieron agua (200 ml) y EtOAc (200 ml), las
- 35 capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 ,

se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona y 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanal, (26 g, 81%).

5

Etapas 5: (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

A una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona y 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanal (20 g, 48,2 mmol) en t-BuOH (250 ml) y 2-metil-2-buteno (50 ml) se le añadió una solución de NaClO₂ (19,3 g, 0,213 mol) y NaH₂PO₄ (28 g, 0,179 mol) en H₂O (300 ml) a 0°C. La mezcla formada se agitó durante 1 h a 0°C. La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dejar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 2,5:1) para producir (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (10,0 g, 83%). ¹H RMN (CDCl₃): 1,49 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,86-3,08 (m, 3H), 5,57 (c, 1H), 6,66 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (m, 5H).

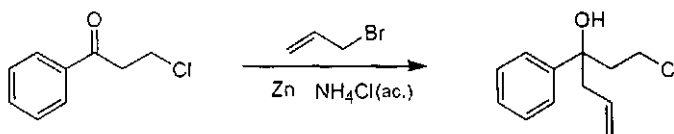
20

Etapas 6: (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (20 g, 46,4 mmol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (31 ml, 144 mmol) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. (50 ml) en un baño de agua enfriada con hielo. Las capas orgánicas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 2:1) para producir (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (13 g, 65%). Después de la recristalización en EtOH, se obtuvieron 4 g del compuesto puro. ¹H RMN (CDCl₃): 1,06 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,44 (d, 3H), 2,14 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 5,54 (c, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,28 (m, 5H).

35

Procedimiento Alternativo para el Método 1 Etapa 2



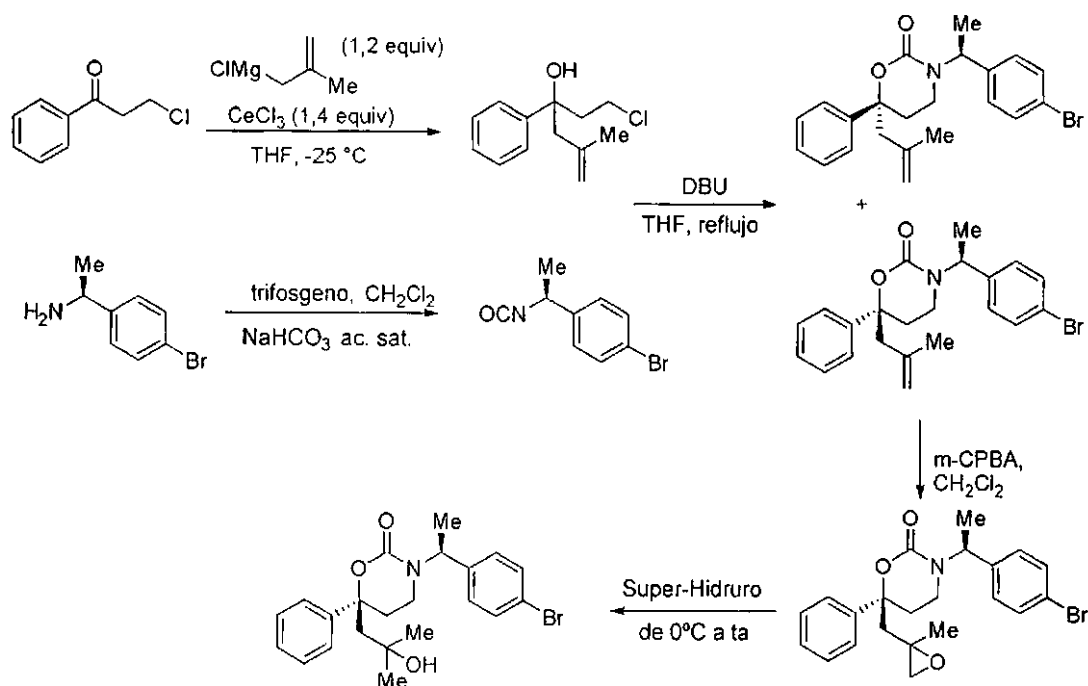
5

Una solución de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (100 g, 0,595 mol) en THF (280 ml) se añadió gota a gota a una mezcla bien agitada de polvo de cinc (necesariamente no activada) (40 g, 1,231 mol, solución ac. sat. de NH_4Cl (1500 ml) y THF (400 ml). Se disolvió bromuro de alilo (143 g, 1,19 mol) en THF (200 ml) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La reacción era ligeramente exotérmica, y la mezcla comenzó el reflujo espontáneamente. Después de que cesara el reflujo, la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 1-cloro-3-fenilhex-5-en-3-ol (122 g, 97%). ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,24 (s, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 5,51 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 3H).

Se preparó (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (S)-1-(4-bromofenil)propan-1-amina siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 1 Método 1 Etapas 1 a 3 anterior.

Se preparó (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 1 Método 1 Etapas 4 y 6.

Método 2



Etapla 1. 1-Cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol

En una suspensión agitada de limaduras de magnesio (46,7 g, 1,94 mol) en 1500 ml de THF ($\text{H}_2\text{O} < 100$ ppm basándose en la valoración de Karl Fischer) se cargaron 53,0 ml de DIBAL-H 1 M en hexano en una atmósfera de nitrógeno a ta. Después, se introdujo 3-cloro-2-metilprop-1-eno (160 g, 1,77 mol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 30°C . La solución resultante se agitó durante 2 h a ta. La solución se valoró en presencia de 1,1'-bipiridina para indicar 0,8 M del reactivo de Grignard correspondiente. A un matraz seco que contenía 307,0 g de CeCl_3 anhidro (1,25 mol) a ta en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 1556,8 ml del reactivo de Grignard (0,8 M, 1,25 mol). La suspensión resultante se enfrió a -10°C y se agitó durante 0,5 h. A la suspensión se le añadieron 200 g de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (1,19 mol) en 200 ml de THF mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 0°C . Después de agitar la mezcla durante 0,5 h, se añadieron 1200 ml de HCl ac. 1 M para obtener una solución transparente mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 30°C . Después del corte de las fases, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente al vacío produjo 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol en bruto, que se extrajo con THF para conseguir $\text{H}_2\text{O} < 500$ ppm basándose en la valoración de Karl Fischer. El producto en bruto (306 g, al 83% en peso, 95% de rendimiento) se usó directamente en la Etapa 3. Espectroscopía ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,38-

7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,91 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,57 (ddd, $J = 5,6, 10,7$, y $10,7$, 1H), 3,13 (ddd, $J = 4,7, 10,7$ y $10,7$ Hz, 1H), 2,66 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,36 (ddd, $J = 5,4, 10,6$ y $13,9$ Hz, 1H), 2,29 (ddd, $J = 5,6, 11,3$ y $13,3$ Hz, 1H),
 5 1,29 (s, 3H). Espectroscopía ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 144,3, 141,4, 128,0, 126,6, 124,8, 116,1, 74,2, 51,2, 46,0, 39,9, 23,9,

Etapas 2. 1-Bromo-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno

En un reactor con camisa calefactora de 10 l se cargaron 241 g de
 10 bicarbonato sódico (2,87 mol, 2,30 equiv.) y 5 l de agua desionizada. La solución resultante se agitó durante 10-20 min, hasta que los sólidos se disolvieron (mezcla homogénea). En la solución transparente se cargaron 250 g (1,25 mol, 1,00 equiv.) de (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina en forma de una solución en 1,00 l de diclorometano. Se cargaron 4 l más de diclorometano en el reactor. La
 15 solución bifásica se agitó y se enfrió a $T_{\text{int}} = 2-3^\circ\text{C}$. Se cargó trifosgeno (126 g, 424 mmol, 0,340 equiv.) en el reactor en dos porciones aproximadamente iguales ~ 6 min entre ellas. Debe apreciarse que se advirtió una ligera exotermia después de la adición de trifosgeno. La solución espesa resultante se agitó a $T_{\text{int}} = 2-5^\circ\text{C}$ durante 30 min, momento en el que el análisis por HPLC indicó una
 20 conversión $>99\%$ en A (220 nm). La capa de diclorometano se cortó y se secó con sulfato anhidro. La solución resultante se pasó a través de un lecho de celite y se concentró hasta alcanzar un volumen de $\sim 1,5$ l, desarrollando partículas finas de un sólido de color blanco. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite pegajoso para producir 239 g de 1-bromo-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno (al 93,7% en peso, 79,4% de rendimiento).
 25 Espectroscopía ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,53 (d, $J = 11,4$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,80 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H). El material se usó en la Etapa 3 sin purificación adicional.

30 Etapas 3. (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

En un reactor secado con camisa calefactora de 10 l en una atmósfera de nitrógeno se cargaron 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol (167 g, 81,7% en peso, 610 mmol, 1,00 equiv.), 1-bromo-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno (219 g, 93,7% en peso, 911 mmol, 1,50 equiv.), tetrahidrofurano anhidro (3,00 l) y
 35 después 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 409 ml, 2,73 mol, 4,50 equiv.). La solución resultante se agitó y se calentó a reflujo ($T_{\text{int}} = 67-69^\circ\text{C}$, T_{ext}

= 75°C) durante 19 h, momento en el que el análisis por HPLC indicó ~ 1% en A (220 nm) del 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol restante. La solución oscura se enfrió a $T_{\text{int}} = 20\text{-}25^{\circ}\text{C}$. Se retiraron dos litros de tetrahidrofurano por destilación a presión reducida. La solución oscura resultante se diluyó con 4,0 l de acetato de etilo y 1,0 l de hexanos. La solución resultante se lavó con 4,0 l de una solución acuosa 1,0 M de cloruro de hidrógeno (nota: el lavado es ligeramente exotérmico). La solución acuosa se cortó y la solución orgánica restante se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró para dar un aceite a presión reducida. El material resultante se sometió a cromatografía sobre sílice ultrarrápida (acetato de etilo al 5-30%/hexanos, 1,74 kg de sílice) para producir 137,8 g de material (al 59% en peso, proporción diastereomérica 3,1:1 favorable al diastereómero deseado (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona, 32,3% de rendimiento). El material se usó en la Etapa 4 sin purificación adicional.

Datos analíticos para (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona: Espectroscopía ^1H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,42-7,35 (m, 3 H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2), 5,55 (c, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 5,37-5,36 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,61 (dd, $J = 13,8$ y $26,4$ Hz, 2 H), 2,37-2,25 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H). Espectroscopía ^{13}C RMN (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 152,5, 141,5, 140,1, 138,3, 130,6, 128,1, 128,0, 126,9, 124,4, 120,2, 115,3, 82,4, 52,1, 50,1, 35,6, 29,8, 23,4, 14,5.

Datos analíticos para (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona: Espectroscopía ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,50-7,48 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,60 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,60 (dd, $J = 13,9$ y $19,4$ Hz, 2H), 2,28 (dt, $J = 3,3$ y $13,7$ Hz, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H). Espectroscopía ^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 153,4, 142,5, 141,0, 140,1, 131,8, 129,3, 128,9, 127,8, 125,3, 121,5, 116,3, 83,9, 53,2, 51,0, 36,6, 31,3, 24,3, 15,4.

30

Etapa 4. (6S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

En un MFR (Matraz de Fondo Redondo) de 2 bocas y de 1,0 l se cargaron (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (135,8 g, al 59% en peso, p.d. 3,1:1, 193 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (700 ml) y después ácido 3-cloroperbenzoico (m-CPBA, al 70%, 95,3 g, 386 mmol, 2,0

equiv.). La solución resultante se agitó a $T_{int} = 20-25^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, y el análisis por HPLC indicó una conversión $>99\%$ en A (220 nm). La solución resultante se diluyó con 700 ml de metil *terc*-butil éter (MTBE) y se lavó con 1 x 500 ml de una solución al 30% en peso de tiosulfato sódico y 1 x 500 ml de una
 5 solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La secuencia de lavado se repitió hasta que el pico de una traza de HPLC de la solución orgánica que corresponde a un pico de muestra de HPLC de m-CPBA es $<2,5\%$ en A (220 nm), y en este ejemplo la secuencia de lavado se repitió 3 veces. La capa orgánica resultante se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y después se
 10 concentró para dar un aceite a presión reducida. El material resultante se diluyó con 200 ml de tetrahidrofurano anhidro y después se concentró para dar un aceite pegajoso a presión reducida para proporcionar (6S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona que se usó directamente en la Etapa 5.

15

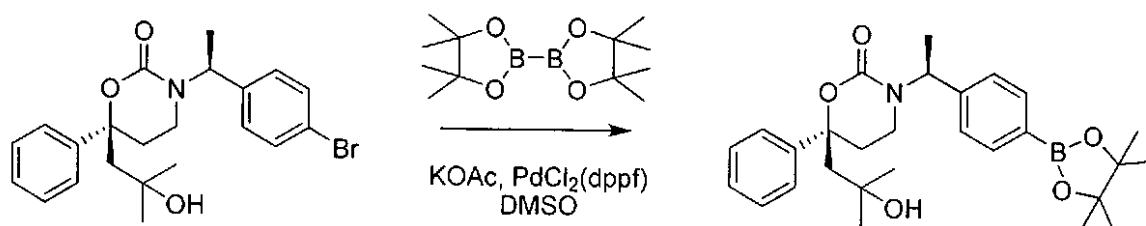
Etapa 5. (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

En un MFR secado al horno de 3 bocas y de 2,0 l se cargaron la (6S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona
 20 en bruto y 750 ml de THF anhidro. La solución resultante se agitó y se enfrió a $T_{int} = 2-3^{\circ}\text{C}$. En la solución transparente agitada se cargó trietilborohidruro de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (Super Hidruro, 348 ml, 348 mmol, 1,8 equiv.). La adición es exotérmica y se controló para mantener $T_{int} = < 8^{\circ}\text{C}$. La solución resultante se agitó a $T_{int} = 2-3^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h y después se dejó calentar a $T_{int} =$
 25 $10-13^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h, y el análisis por HPLC indicó una conversión de $\sim 94\%$ en A (220 nm). En la solución agitada se cargó una solución de peróxido de hidrógeno (95,7 ml de una solución acuosa al 35% en peso diluida con 400 ml de agua, 1,08 mol, 5,60 equiv.). La adición es muy exotérmica y se controló para mantener $T_{int} < 25^{\circ}\text{C}$. La solución resultante se diluyó con 1,00 l de metil *terc*-
 30 butil éter (MTBE) y se lavó con 1,00 l de agua seguido de 500 ml de una solución $\sim 30\%$ en peso de tiosulfato sódico. La solución orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El material resultante se sometió a cromatografía sobre sílice ultrarrápida (acetato de etilo al 10-60%, 600 g de sílice) para producir 68 g de material que consiste
 35 en los dos diastereómeros (p.d. 1,98:1) y 41 g del diastereómero deseado, (p.d. $>99:1$). El material que consiste en las fracciones mixtas se recrystalizó en 250

ml de acetato de isopropilo (IPAC) y 200 ml de heptano (anti-disolvente) para producir, después de la filtración, 31,3 g de producto (95,7% en A a 220 nm, p.d. 74:1). Las dos muestras se combinaron para producir 72,3 g de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (83,6% de rendimiento para la operación en dos etapas). Espectroscopía ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,29 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,61 (c, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,83 (ddd, $J = 2,5, 5,4$ y $11,6$ Hz, 1H), 2,39 (ddd, $J = 5,7, 12,0$ y $14,1$ Hz, 1H), 2,27 (ddd, $J = 2,6, 4,8$ y $14,0$ Hz, 1H), 2,21-2,14 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). Espectroscopía ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153,2, 142,6, 138,5, 131,6, 129,13, 129,10, 128,0, 125,3, 121,6, 84,2, 71,4, 54,1, 53,3, 36,4, 33,6, 32,1, 30,8, 15,6,

PREPARACIÓN 2

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)- 6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-an-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6,6 g, 15,2 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil- 2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,1 g, 24,3 mmol) en DMSO seco (20 ml) se le añadieron KOAc (4,8 g, 48,6 mmol) y Pd(dppf)cl₂ (372 mg, 0,46 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 100°C durante 20 h. Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se retiró por filtración. Se añadieron agua (60 ml) y EtOAc (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna para dar (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)- 6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-an-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (4,4 g, 60%).

Se preparó (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de

(S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

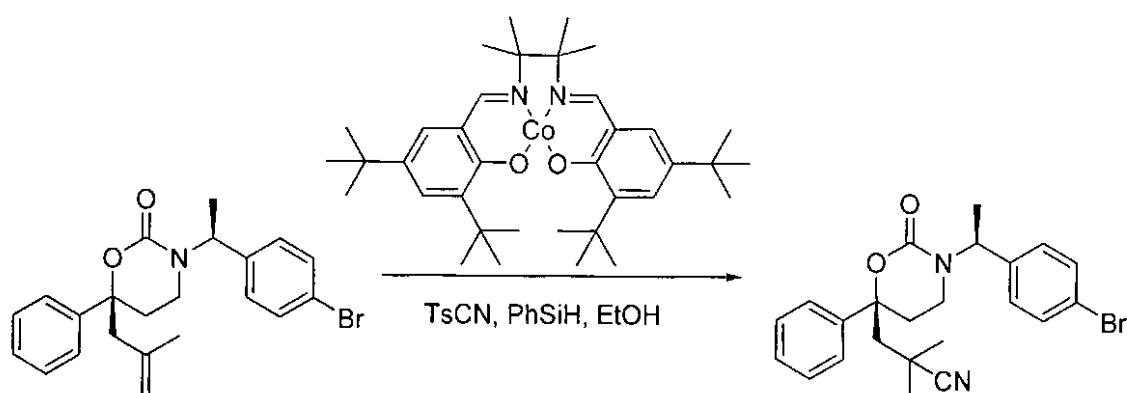
Se preparó (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (S)-
 5 3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

Se preparó (R)-6-Metoximetil-6-fenil-3-((S)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil)-[1,3]oxazinan-2-ona a partir de 3-[1-(4-bromo-
 10 fenil)-etil]-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

PREPARACIÓN 3

3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo

15



Preparación de Complejo de Cobalto (II)

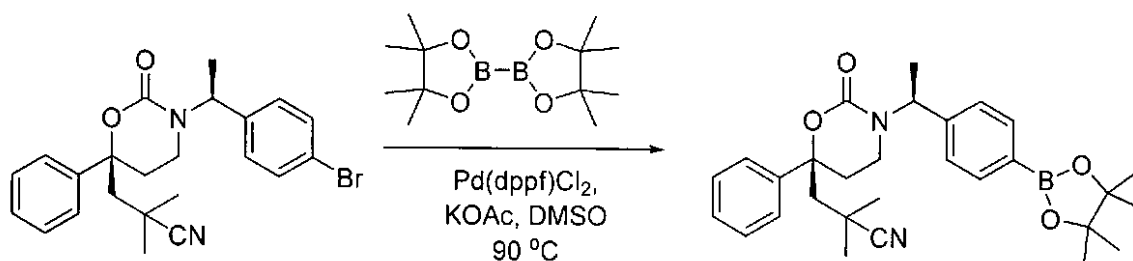
Un matraz de 50 ml se cargó con *N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-
 20 1,1,2,2-tetrametiletenodiamina (0,430 g, 0,78 mmol, 1,0 equiv.), EtOH (17 ml), y $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (0,139 g, 0,78 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se desgasificó y después se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y el sólido de color púrpura se lavó con EtOH (10 ml) y se secó a alto vacío para dar 0,353 g (75%) del complejo de
 25 cobalto (II).

Una mezcla de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg, 1,18 mmol), el complejo de cobalto (II) cuya preparación se ha descrito justo antes (8 mg, 0,01 equiv.), TsCN (257 mg, 1,2
 30 equiv.) y PhSiH_3 (137 mg, 157 μl , 1,07 equiv.) en etanol (10 ml) se agitó durante

4 h a ta. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-80% en hexanos para producir 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (267 mg, 51% de rendimiento). LC-MS (método de 3 min) $t_R = 1,89$ min, m/z 441, 443 (M+1)

PREPARACIÓN 4

2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo

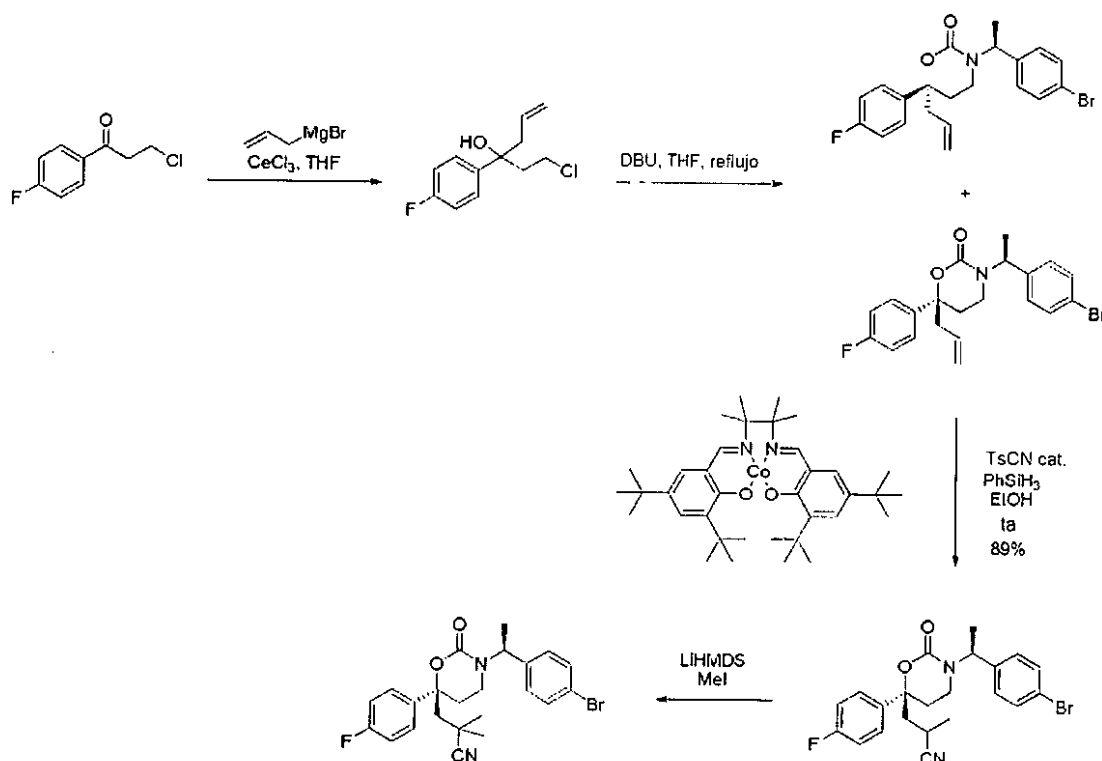


Se mezclaron 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (467 mg, 1,06 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (538 mg, 2 equiv.), KOAc (333 mg, 3,2 equiv.) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (27 mg, 0,033 equiv.) con DMSO seco (6 ml). La mezcla se desgasificó y se recargó 3 veces con gas N_2 . Después, la mezcla se calentó durante una noche a 90°C con protección de gas N_2 . Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (2 x 10 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20-50% en Hexanos, para producir 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (393 mg, 76% de rendimiento).

PREPARACIÓN 5

3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropanonitrilo

Método 1



Etapa 1. 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol

- 5 Un matraz de 250 ml se cargó con CeCl_3 anhidro (5,58 g, 22,6 mmol) y THF (40 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 3,5 h a ta. Después, la suspensión se enfrió a -78°C y se añadió una solución de bromuro de alilmagnesio (1,0 M en THF, 21 ml, 21,0 mmol). Después de agitar durante 2 h a -78°C , se añadió una solución de 3-cloro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona (2,522 g, 13,5 mmol) en THF (30 ml) mediante una cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 8°C mientras se agitaba durante una noche (18 h). Después, la reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. sat., se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para producir 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol (3,0049 g, 97%) en forma de un aceite. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,79 min, m/z 213, 211 ($\text{M}-\text{OH}^+$); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,32 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,57-5,47 (m, 1H), 5,20-5,19 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 13,8, 5,9$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 13,8, 8,5$ Hz, 1H), 2,29 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,22 (s, 1H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -116,52 (m).

Etapa 2. (R)-6-allyl-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona

y (S)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona.

Una mezcla de 1-cloro-3-(4-fluorofenil)hex-5-en-3-ol (0,4129 g, 1,8 mmol, 1,0 equiv.), isocianato de (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilo (0,5005 g, 2,2 mmol, 1,2 equiv.) y DBU (0,7375 g, 4,8 mmol, 2,7 equiv.) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 25 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una muestra analítica se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para producir los dos diastereómeros de 6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona.

Isómero 1: (S)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. t_R del Método 1 de LC-MS = 2,03 min, m/z 420, 418 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,76-5,66 (m, 2H), 5,10-4,99 (m, 2H), 2,75-2,52 (m, 4H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -115,07 (m).

Isómero 2: (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,98 min, m/z 420, 418 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,20 (m, 4H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,74-5,64 (m, 1H), 5,58 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 5,09-4,99 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,33-2,16 (m, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -114,91 (m).

25 Etapa 3

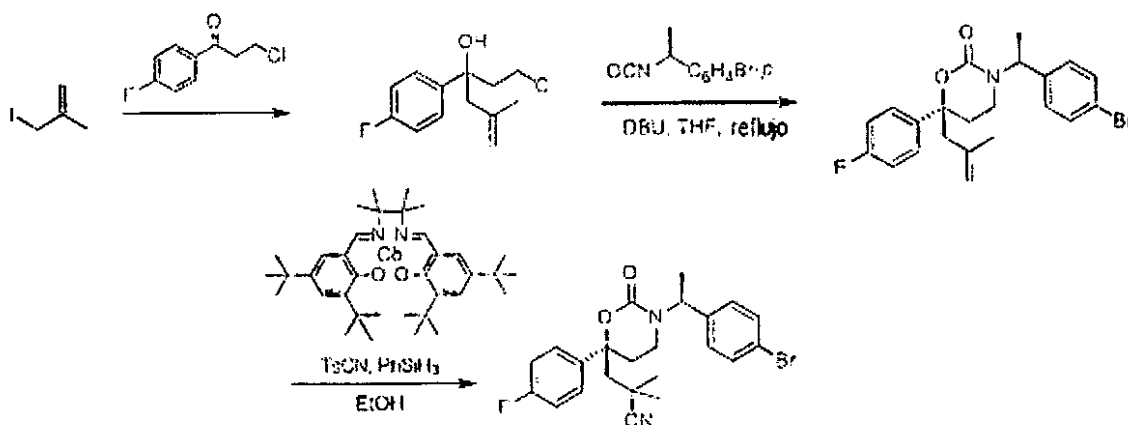
Una mezcla de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,067 g, 2,55 mmol, 1,0 equiv.), el catalizador de cobalto (II) descrito en la Preparación 3 (0,016 g, 0,0264 mmol, 0,010 equiv.), TsCN (0,555 g, 3,06 mmol, 1,2 equiv.) y PhSiH₃ (0,294 g, 2,72 mmol, 1,07 equiv.) en EtOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo para producir 1,0130 g (89%) de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropanonitrilo en forma de un sólido. LC-MS t_R = 1,83, 1,86 min en cromatografía de 3 min, m/z 445, 447 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,22 (m, 4H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 2H), 5,60-5,56 (m, 1H), 3,00-1,94

(m, 7H), 1,51-1,49 (m, 3H), 1,35-1,32 (m, 1,5H), 1,27-1,24 (m, 1,5H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -113,08 (m), -113,69(m).

Etapa 4

- 5 A una solución de 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropanonitrilo (0,332 g, 0,746 mmol) y MeI (1,40 g, 13 equiv.) en THF (12 ml) a -78°C se le añadieron 2,4 ml (2,4 mmol, 3,2 equiv.) de una solución 1,0 M de LiHMDS en THF. La mezcla resultante se agitó durante una noche, aumentando lentamente la temperatura hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (1 ml), se diluyó con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 x 50 mm, CH_3CN al 10%→90%/H₂O, CF_3COOH al 0,1% durante 8 min y después CH_3CN al 90%/H₂O, CF_3COOH al 0,1% durante 2 min, caudal 20 ml/min) para producir 0,255 g (74%) de 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,89 min, m/z 459, 461 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,41 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 4H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -116,50 (m).

Método 2



25 Etapa 1

Una solución de 3-cloro-1-(4-fluorofenil)-propan-1-ona (18,6 g, 0,1 mol) en THF (50 ml) se añadió a una suspensión bien agitada de polvo de cinc (13 g, 0,2 mol) en una mezcla de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (260 ml) y THF (65 ml). Se añadió gota a gota una solución de 3-yodo-2-metilprop-1-eno (36,4 g,

0,2 mol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción era ligeramente exotérmica, y comenzó el reflujo espontáneamente. Después de que cesara el reflujo, la mezcla se agitó durante 1 h. El análisis por TLC mostró que la 3-cloro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona no había reaccionado completamente. Se añadió una
 5 solución de 3-yodo-2-metilprop-1-eno (18,2 g, 0,1 mol) en THF (30 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1→30:1→5:1 de éter de petróleo/EtOAc, para dar 1-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-
 10 metilhex-5-en-3-ol (17 g, rendimiento del 76%) en forma de un aceite.

Etapa 2

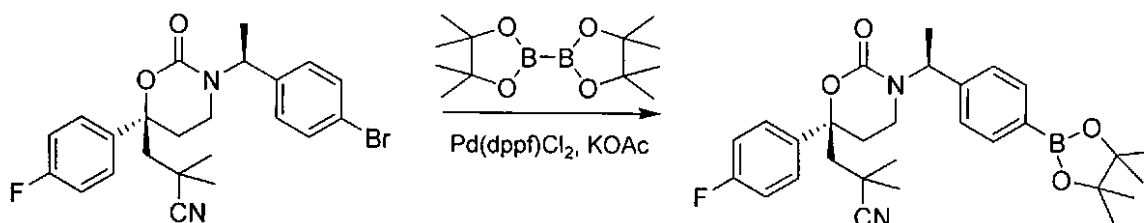
Una mezcla de 1-cloro-3-(4-fluorofenil)-5-metilhex-5-en-3-ol (3,15 g, 13 mmol), isocianato de (S)-(-)-1-(bromofenil)etilo (3,5 g, 16 mmol) y DBU (8 g, 33
 15 mmol) en THF (80 ml) se calentó a reflujo durante 25 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el producto en bruto se purificó con una columna para dar (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,13
 20 g, rendimiento: 38%).

Etapa 3

Una mezcla de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,13 g, 4,9 mmol), el catalizador de cobalto (II) descrito en la Preparación 3 (0,032 g, 0,053 mmol), TsCN (1,11 g, 6,12 mmol) y PhSiH₃ (0,6 g, 5,54 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo
 25 (1,84 g, 81,1%).
 30

PREPARACIÓN 6

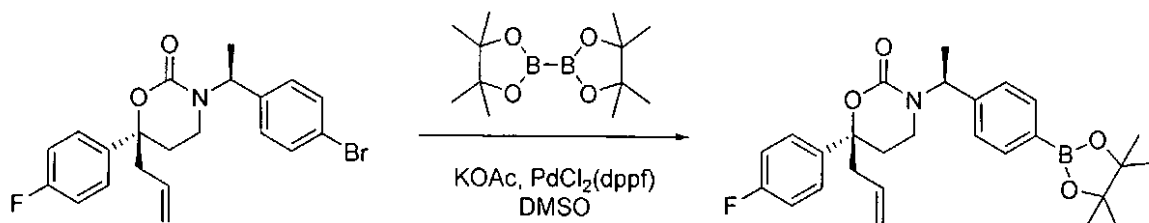
3-((R)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



A una solución de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (730 mg, 1,59 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (480 mg, 1,89 mmol), KOAc (480 mg, 4,89 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,042 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó a 90°C durante 20 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 3-((R)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (191 mg, 23,7%).

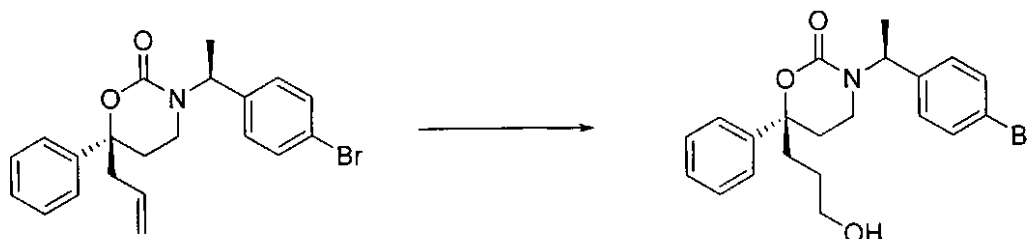
PREPARACIÓN 7

(R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



Una mezcla de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,4910 g, 1,17 mmol, 1,0 equiv.), bis(pinacolato)diboro (0,3925 g, 1,55 mmol, 1,3 equiv.), KOAc (0,3696 g, 3,76 mmol, 3,2 equiv.) y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,0316 g, 0,0386 mmol, 0,033 equiv.) en DMSO (6 ml) se calentó a 90°C en una atmósfera de N₂ durante 20 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo para dar 0,4776 g (87%) de (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona en forma de un sólido de color blanco.

(*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



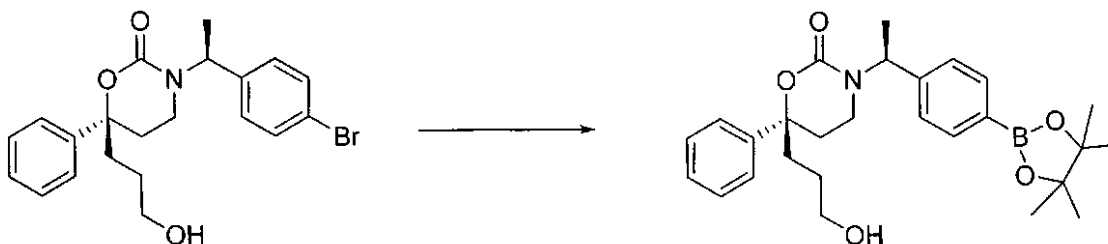
A una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 g, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió BH_3 THF (25 ml, 1 mol/l, 25 mmol) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua. Después, a la mezcla anterior se le añadieron NaOH (3 mol/l, 10 ml) y H_2O_2 (15 ml). Cuando finalizó la reacción, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (2,5 g, 40%). ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,48 (t, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 3H), 3,57 (t, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H).

Se preparó (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

Se preparó (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

PREPARACIÓN 9

(*R*)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



A una solución de ((*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-

1,3-oxazinan-2-ona (2 g, 4,8 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,58 g, 6,3 mmol), KOAc (1,51 g, 15,4 mmol) y PdCl₂ (130 mg, 0,16 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó a 90°C durante 20 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc.

5 La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar (*R*)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,7 g, 77%). ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (t, 1H), 1,33 (s, 11H), 1,43 (m, 2H), 1,48 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 2,1-2,3 (t, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 5,5 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,48 (m, 2H).

10

Se preparó (*R*)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-1,3-oxazinan-2-ona

15 siguiendo un procedimiento análogo.

Se preparó (*R*)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un

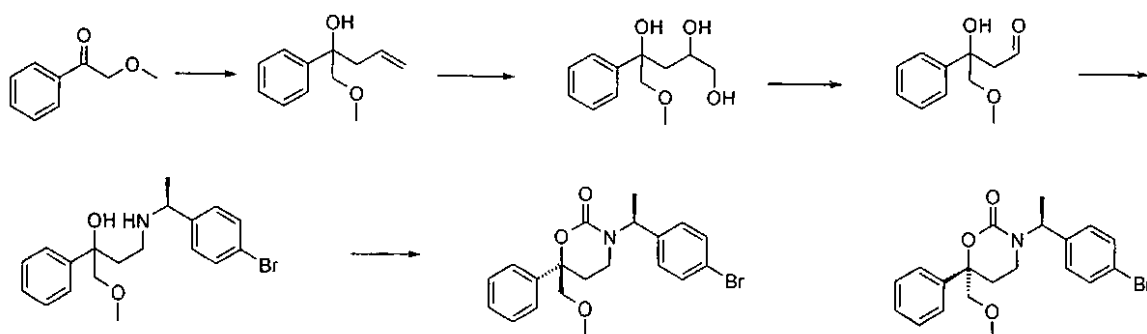
20 procedimiento análogo.

Se preparó (*R*)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un

25 procedimiento análogo.

PREPARACIÓN 10

(*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(metoximetil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapas 1. 1-Metoxi-2-fenil-pent-4-en-2-ol

Se añadió 2-metoxi-1-fenil-etanona (5,00 g) disuelto en tetrahidrofurano (50 ml) a cloruro de alilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (21 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se añadió una solución acuosa al 10% de NH_4Cl (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con terc-butil metil éter (3 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 6,40 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 175$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$

10

Etapa 2. 5-Metoxi-4-fenil-pentano-1,2,4-triol

Se añadió OsO_4 (al 4% en agua, 2 ml; como alternativa, puede usarse K_2OsO_4) seguido de N-óxido de N-metil-morfolina (5,20 g) a una solución de 1-metoxi-2-fenil-pent-4-en-2-ol (1,10 g) en tetrahidrofurano (10 ml) enfriada en un baño de hielo. El baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió una solución acuosa al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h más. Después de la retirada del disolvente orgánico a presión reducida, la mezcla restante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4). El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título con buena pureza (aprox. 95%). Rendimiento: 1,20 g (96% del valor teórico). Espectro de masas (ESI^-): $m/z = 225$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$

15

20

25 Etapa 3. 3-Hidroxi-4-metoxi-3-fenil-butiraldehído

Se añadió NaIO_4 (5,20 g) a una mezcla de 5-metoxi-4-fenil-pentano-1,2,4-triol (1,10 g), diclorometano (10 ml) y agua (5 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó vigorosamente mientras se calentaba a temperatura ambiente en el baño de refrigeración y se agitó adicionalmente a esta temperatura durante una noche. Después, se añadieron agua (20 ml) y diclorometano (50 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron (MgSO_4). Después de la retirada del disolvente, se produjo el compuesto del título que se sometió directamente a la siguiente etapa de reacción (escisión de glicol).

30

35

Rendimiento: 0,94 g (cuantitativo)

Etapla 4. 4-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etilamino]-1-metoxi-2-fenil-butan-2-ol

Se añadieron (S)-1-(4-bromo-fenil)-etilamina (0,93 g), NaB(OAc)₃ (0,98 g) y ácido acético (0,27 ml) en el orden dado a una solución de 3-hidroxi-4-metoxi-3-fenil-butiraldehído (0,90 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a aprox. 10-15°C. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadieron agua (50 ml) y una solución acuosa 1 M de NaOH (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min más. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. Después del secado (MgSO₄), el disolvente se retiró para dar el compuesto del título que se sometió a la etapa de reacción posterior sin purificación adicional. Rendimiento: 1,80 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 378/380 (Br) [M+H]⁺

Etapla 5. 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(R)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona y 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(S)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

Se añadió trifosgeno (157 mg) a una solución enfriada con hielo de 4-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etilamino]-1-metoxi-2-fenil-butan-2-ol (mezcla diastereomérica 1:1, 200 mg) y EtN*i*Pr₂ (91 µl) en diclorometano (5 ml). La solución resultante se agitó con refrigeración durante 2 h y a temperatura ambiente durante una noche. Después, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC sobre fase inversa (MeCN/H₂O/NH₃) para producir los compuestos del título en fracciones separadas.

Isómero 1: 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(R)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona. Rendimiento: 45 mg (21% del valor teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 404 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,19 (td, *J* = 11,2, 5,2 Hz, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,49 (d, B parte de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,53 (d, A parte de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,34 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,80 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,42 (m, 5H).

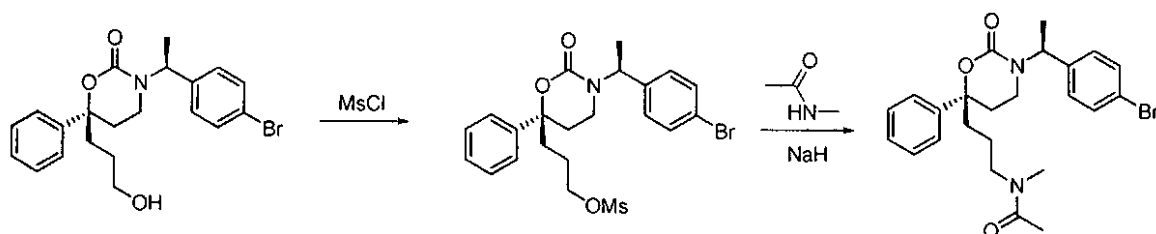
Isómero 2: 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(S)-6-metoximetil-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona. Rendimiento: 45 mg (21% del valor teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 404 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,48 (d, B parte de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,55 (d, A parte de una señal AB, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,35 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (dm, *J* =

8,4 Hz, 2H), 7,32-7,45 (m, 5H), 7,53 (dm, $J = 8,4$ Hz, 2H).

PREPARACIÓN 11

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-N-metilacetamida

5



Etapa 1

A una solución de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 0,48 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadieron Et_3N (240 mg, 2,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (164 mg, 1,4 mmol) a 0°C . La solución de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con H_2O y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se concentró para dar metanosulfonato de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propilo (234 mg, 98%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

A una solución de metanosulfonato de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propilo (234 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió NaH (82 mg, 3,4 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, a la mezcla anterior se le añadió N-metilacetamida (204 mg, 2,8 mmol). La mezcla formada se agitó a 80°C durante 5 h. Después de que finalizara la reacción, la reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-N-metilacetamida (150 mg, 68%). tR del Método 2 de LC-MS = 1,50 min, $m/z = 497, 495, 475, 473$, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,41$ (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 2H), 2,01 (m, 3H), 2,1-2,3 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 3H).

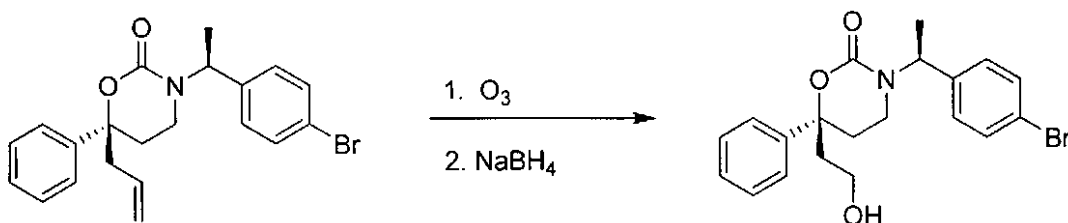
Se preparó (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-6-

fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo usando pirrolidin-2-ona en la Etapa 2.

5

PREPARACIÓN 12

(S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



10

Una solución de (R)-6-allyl-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (3 g, 7,5 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se trató con O_3 a -78°C hasta que la mezcla se volvió de color azul. Después, a la solución se le añadió NaBH_4 (285 mg, 75 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con H_2O y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (S)-3-((S)-1-(4-bromo- fenil)etil)-6-(2-hidroxietil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (2,5 g, 84%). ^1H RMN (CDCl_3): 1,48 (t, 3H), 2,05-2,41 (m, 4H), 2,71-2,92 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,23-7,45 (m, 6H).

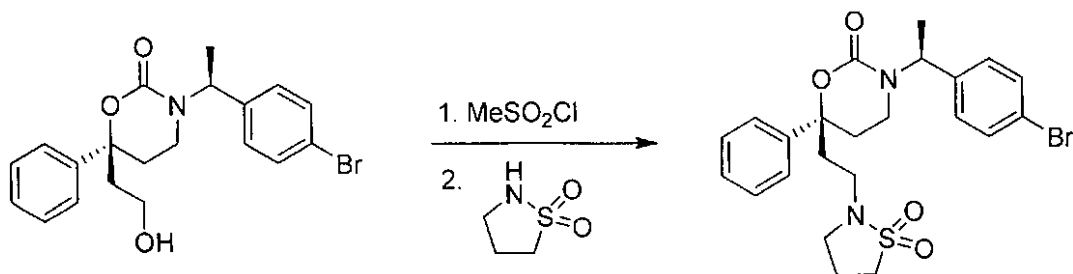
20

Se preparó (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(2-hidroxietil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (R)-6-allyl-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito justo antes.

25

PREPARACIÓN 13

(S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 1

A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxietil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (300 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron Et₃N (390 mg, 3,75 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (256 mg, 2,25 mmol) a 0°C. La solución de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con H₂O y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró para dar 2-((S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)etil-metano sulfonato (352,8 mg, 98%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Etapa 2

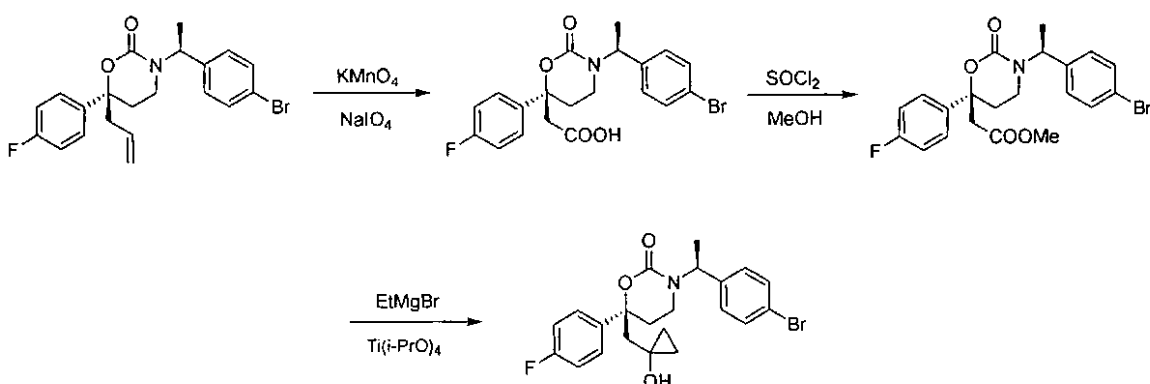
A una solución de 2-((S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)etil-metanosulfonato (360 mg, 0,75 mmol) y K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 1,1-dióxido de isotiazolidina (121 mg, 4,6 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (2,43 mg, 1%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,37 min, m/z = 509, 507, ¹H RMN (CDCl₃): 1,48 (t, 3H), 2,05-2,41 (m, 7H), 2,71-2,92 (m, 2H), 3,11 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,23 (m, 3H); 7,35 (m, 3H).

Se preparó (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo.

25

PREPARACIÓN 14

(S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-((1-hidroxiciclopropil)metil)-1,3-oxazinan-2-ona



30

Etapa 1

A una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3 -
 oxazinan-2-ona (450 mg, 1,01 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió una
 5 solución de KMnO_4 (190 mg, 1,2 mmol) y NaIO_4 (1,5 g, 7,2 mmol) en agua (10
 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 0°C. La mezcla se filtró y el filtrado se
 ajustó a pH 5-6 con una solución acuosa 1 N de HCl ac. La mezcla se extrajo
 con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4
 anhidro y se concentró para dar ácido 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-
 10 fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético (540 mg, en bruto), que se usó para
 la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2

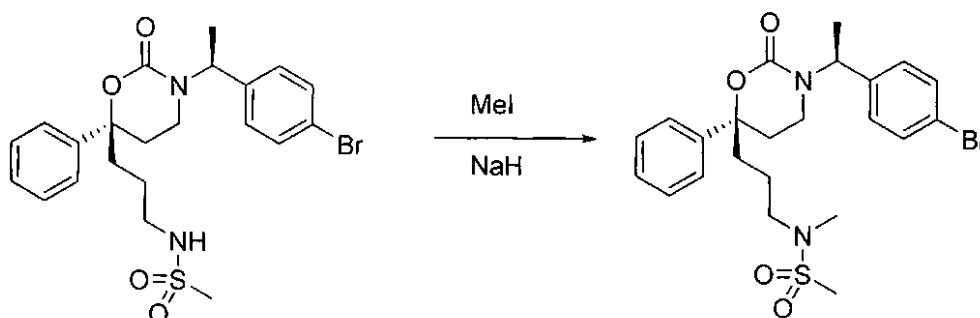
A una solución de ácido 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-
 15 oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético (540 mg, 1,24 mol) en MeOH (20 ml) se le añadió
 SOCl_2 (5 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla
 de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 2-
 ((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-etil)-2-
 oxo-1,3-oxazinan-6-il)acetato de metilo (150 mg, 27%). ^1H RMN (CDCl_3): δ =
 20 1,49 (d, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,77-3,08 (m, 3H), 3,51 (s,
 3H), 5,52 (m, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,98 (t, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,28 (m, 2H).

Etapa 3

A una solución de 2-((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-
 25 dihidropiridin-3-il)fenil)-etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acetato de metilo (150 mg,
 0,33 mmol) y tetraisopropoxititanio (189 mg, 0,66 mmol) en THF (20 ml) se le
 añadió bromuro de etilmagnesio 3,0 M (4 ml, 12 mmol) a ta en una atmósfera de
 nitrógeno. Después, la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió
 con una solución acuosa de NH_4Cl y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con
 30 EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre
 Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por
 HPLC preparativa para dar (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-((1-
 hidroxiciclopropil)metil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,51 mg, 2%). ^1H RMN (CDCl_3):
 0,03 (m, 1H), 0,18 (m, 1H), 0,49 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 2,08 (s,
 35 2H), 2,26 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,97 (t,
 2H), 7,16 (m, 2H), 7,26 (m, 2H).

PREPARACIÓN 15

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-N-metilmetanosulfonamida



5

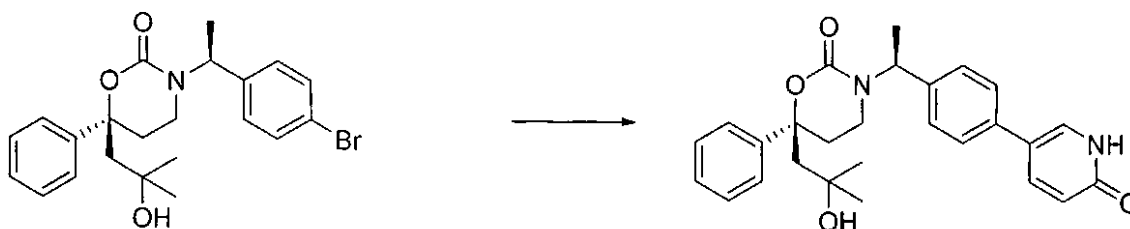
A una solución de metanosulfonato de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propilo (180 mg, 0,36 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (14,6 mg, 0,36 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a ta durante 30 min.

Después, a la mezcla anterior se le añadió yodometano (153 mg, 1,1 mmol). La mezcla formada se agitó a 40°C durante 3 h. Después de que finalizara la reacción, la reacción se interrumpió con una solución de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)-N-metilmetanosulfonamida (100 mg, 55%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,41 min, m/z = 511, 509. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,83-1,97 (m, 3H), 2,1-2,2 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 5,5 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 3H).

20

EJEMPLO 1

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



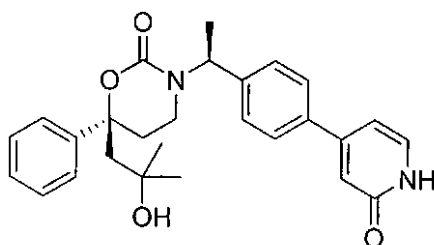
25

A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (112 mg, 0,259 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico (55 mg, 0,40 mmol),

seguido de Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0,015 mmol) y una solución ac. de Cs₂CO₃ (0,48 ml, 2 M en H₂O). Se acopló un condensador de reflujo y el aparato se desgasificó y se lavó abundantemente tres veces con N₂. La reacción se calentó a 90°C durante 24 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. para producir los compuestos del título (21,6 mg) en forma de un aceite. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,25 min, m/z = 447, 389; ¹H RMN (CD₃OD) 0,96 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,57 (d, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 5,57 (c, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,25-7,40 (7H), 7,66 (s, 1H), 7,90 (d, 1H).

EJEMPLO 2

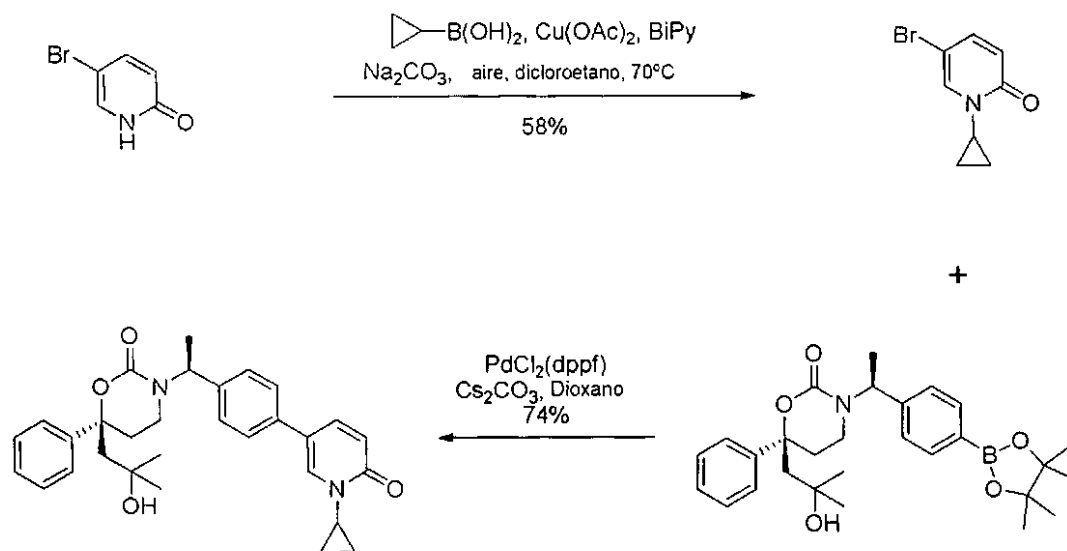
(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-an-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,23 min, m/z = 389, 447 (M+1); ¹H RMN (CD₃OD) 7,40 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29-7,20 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,57-6,52 (m, 2H), 5,49 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

EJEMPLO 3

(S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 1, 5-bromo-1-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-2-hidroxipiridina (0,8300 g, 4,77 mmol, 1,0 equiv.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,902 g, 4,96 mmol, 1,04 equiv.), bipyridina (0,785 g, 5,03 mmol, 1,05 equiv.), ácido ciclopropilborónico (0,846 g, 9,85 mmol, 2,06 equiv.) y Na_2CO_3 (1,110 g, 10,47 mmol, 2,20 equiv.) en dicloroetano (30 ml) se agitó a 70°C durante 22 h en una atmósfera de aire. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat., se diluyó con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para producir 0,585 g (58%) de 5-bromo-1-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,05 min, m/z 214, 216 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 9,7, 2,9$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 162,58, 142,29, 137,00, 121,77, 97,92, 32,83, 6,93.

Etapa 2. (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,729 g, 1,52 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se le añadieron 5-bromo-1-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona (0,323 g, 1,51 mmol), Cs_2CO_3 ac. 2 M (4 ml) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,079 g, 0,0964 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó, en una atmósfera de nitrógeno, a 120°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación de los disolventes, el residuo

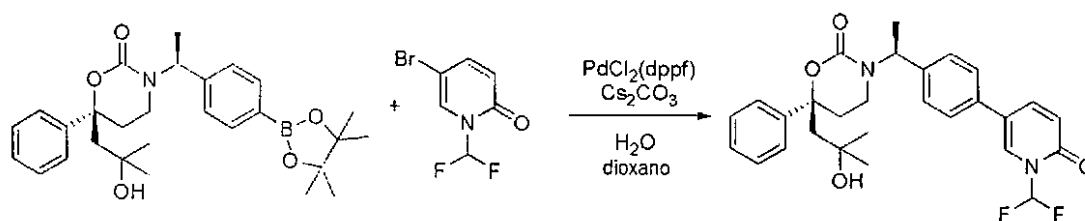
se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ para producir 0,543 g (74%) de (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-

dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona.

t_R del Método 1 de LC-MS = 1,41 min, m/z 487 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66-7,64 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 7H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,48 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,10-1,05 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 5H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 165,59, 155,82, 144,08, 141,05, 139,60, 136,60, 136,30, 129,77, 128,86, 128,64, 126,83, 126,15, 121,93, 120,53, 85,33, 71,67, 55,18, 54,78, 37,46, 34,10, 33,04, 31,79, 30,00, 15,60, 7,49, 7,47.

EJEMPLO 4

(S)-3-((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

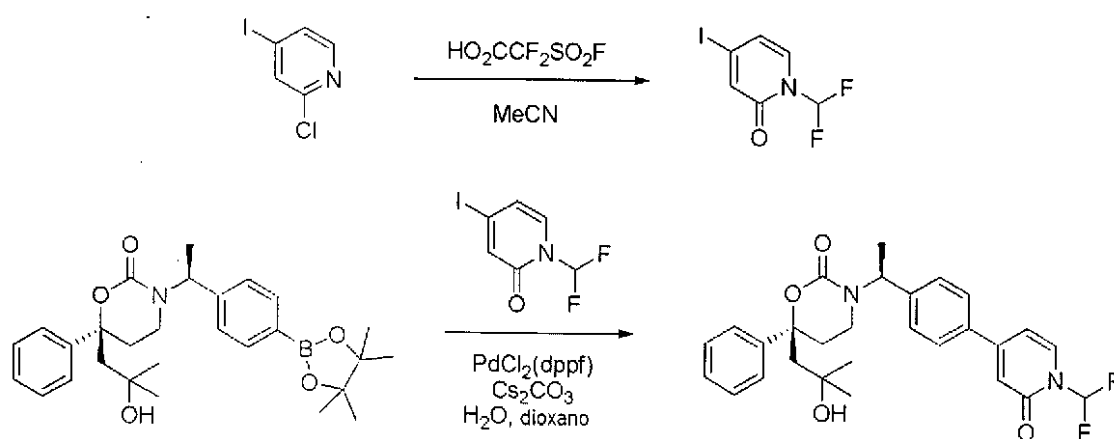


Un vial para microondas equipado con una barra de agitación "pulga" se cargó con (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (20 mg, 0,047 mmol), 5-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona (25 mg, 0,113 mmol), Cs₂CO₃ (27 mg, 0,083 mmol), H₂O (0,1 ml) y dioxano seco (1 ml). La mezcla se roció con N₂ durante 10 min y se calentó a 110°C en el microondas durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con HOAc glacial (0,1 ml) y MeOH (0,5 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por HPLC prep. para producir (S)-3-((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (11,8 mg, 57%) en forma de un aceite. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,55 min, m/z = 497, 248; ¹H RMN (CDCl₃) 1,13 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 2,15-2,35 (s, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 5,71 (c, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,30-7,40 (5H), 7,52 (1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (t, 1H).

Se preparó 5-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona como se describe en Ando, M.; Wada, T.; Sato, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3805-3808.

EJEMPLO 5

- 5 (S)-3-((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



10 Etapa 1

- Una mezcla agitada de 2-cloro-4-yodopiridina (1,33 g, 5,6 mmol) y NaHCO₃ en polvo (935 mg, 11,2 mmol) en MeCN (2 ml) se calentó a 40°C en un baño de aceite y se añadió gota a gota una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (0,57 ml, 5,6 mmol) en MeCN (10 ml) durante 10 min. La
- 15 mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. El análisis por LC-MS mostró la conversión parcial en el producto deseado. Se añadió NaHCO₃ en polvo (935 mg, 11,2 mmol) seguido gota a gota de una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (0,57 ml, 5,6 mmol) en MeCN (10 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ ac. sat.
- 20 (25 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (90 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un aceite de color ámbar (1,14 g). La cromatografía sobre un cartucho de 40 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-40% en hexanos, produjo 1-(difluorometil)-4-yodopiridin-
- 25 2(1H)-ona (255 mg, rendimiento del 16%, pureza estimada del 45%) en forma de un aceite de color amarillo. *t_R* del Método 1 de LC-MS = 1,23 min, *m/z* = 272. El material se usó sin purificación adicional.

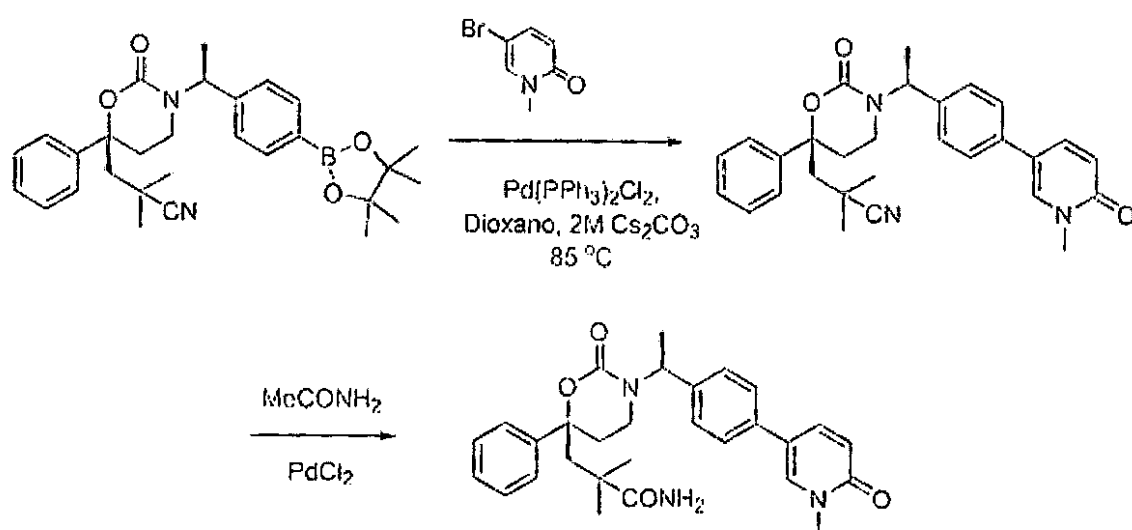
Etapa 2

Un vial para microondas equipado con una barra de agitación "pulga" se cargó con (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (52 mg, 0,11 mmol), 1-(difluorometil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona (29 mg, 0,11 mmol), Cs₂CO₃ (71 mg, 0,22 mmol), H₂O (0,1 ml) y dioxano seco (1 ml). La mezcla se roció con N₂ durante 5 min y se añadió PdCl₂(dppf) (5 mg, 0,007 mmol). La mezcla se roció con N₂ durante 5 min y se calentó a 110°C en el microondas durante 1 h. La mezcla se diluyó con HCl ac. al 5% (0,2 ml) y MeOH (2 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por HPLC prep. para producir un aceite de color pardo (16,2 mg) que se aplicó a un cartucho SPE de 2 g de sílice que se eluyó secuencialmente con EtOAc al 25 y 50% en hexanos (15 ml de cada) y EtOAc (3 x 15 ml) para producir cinco fracciones. Las fracciones 3 y 4 se combinaron y se concentraron para producir (S)-3-((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (13,4 mg, 25%) en forma de un aceite incoloro. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,57 min, m/z = 497, 439; ¹H RMN (CD₃OD) 0,96 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,40-2,60 (2H), 3,08 (m, 1H), 5,59 (c, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,30-7,40 (5H), 7,45 (d, 2H), 7,77 (1H), 7,79 (t, 1H).

20

EJEMPLO 6

2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida



25

Etapa 1

Una mezcla de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (392

mg, 0,775 mmol), 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (220 mg, 1,5 equiv.), una solución ac. 2 M de Cs_2CO_3 (900 μl), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (40 mg, 7% en mol) y 1,4-dioxano anhidro (8,5 ml) se desgasificó y se recargó 3 veces con gas N_2 . Después, la mezcla se calentó durante una noche a 85°C con protección de gas N_2 . Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por Gilson para producir 34 mg del producto (9% de rendimiento). LC-MS (método de 3 min) $t_R = 1,44$ min, m/z 470 ($M+1$). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,68 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,31 (c, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,07 (t, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,66 (c, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,99 (dt, 1H), 2,47 (dd, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,13 (s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

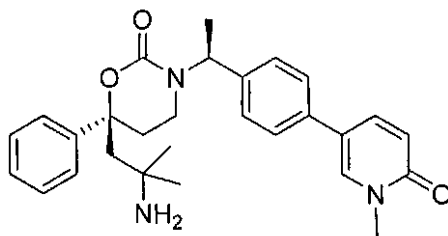
15 Etapa 2

Una solución en THF: H_2O (2 ml, 3:1) de 2,2-dimetil-3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (55 mg, 0,12 mmol), acetamida (177 mg, 3 mmol) y PdCl_2 (21 mg, 0,12 mmol) se agitó durante una noche. El disolvente se retiró y el material en bruto se disolvió de nuevo en CH_3CN . El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para producir 2,2-dimetil-3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida (28 mg). t_R del Método 1 de LC-MS = 1,25 min, $m/z = 488$ ($M+1$); ^1H RMN (CDCl_3) 7,55 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7,29 (m, 4H), 7,14 (d, 2H, 8 Hz), 7,00 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 5,66 (c, 1H, $J = 8$ Hz), 3,62 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,5 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 2,26-2,1 (m, 3H), 2,2 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 2,5 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 2,26-2,10 (m, 3H), 2,2 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 1,53 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)

30

EJEMPLO 7

(*S*)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

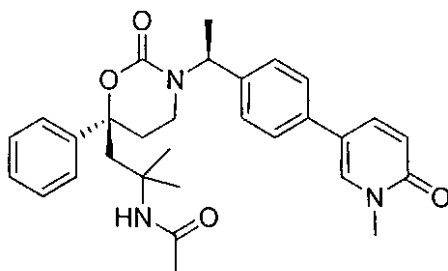


Un matraz recubierto con papel de aluminio y cargado con 2,2-dimetil-3-
 ((*R*)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-
 5 oxazinan-6-il)propanamida (20 mg, 0,04 mmol) en 1:1 de CH₃CN/H₂O (1 ml) se
 trató con PhI(O₂CCF₃)₂ (31 mg, 0,07 mmol). La reacción se completó después
 de 24 h. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por HPLC prep.
 para producir (*S*)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-
 dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (16 mg). LC/MS ES+ = 460
 10 (M+1). *t_R* del Método 1 de LC-MS = 1,06 min, *m/z* = 460 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃)
 7,60 (dd, 1H, *J* = 9 Hz, 2 Hz), 7,46 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,20 (d,
 2H, *J* = 7 Hz), 7,1 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,78 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 5,61 (c, 1H, *J* = 7 Hz),
 3,65 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,80 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 2,23 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 2,19-
 2,08 (m, 3H), 1,54 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1,41 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

15

EJEMPLO 8

N-(2-metil-1-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-
 6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)acetamida



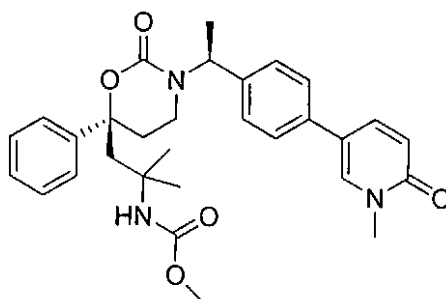
20

Una solución en CH₂Cl₂ (1 ml) de (*S*)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-
 (4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5
 mg, 0,009 mmol) se trató con DMAP (5 mg, 0,04 mmol), *i*-Pr₂NEt (10 gotas) y
 anhídrido acético (20 gotas). La reacción se agitó durante una noche. La
 25 solución de reacción se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó y el
 material en bruto se purificó por HPLC prep., produciendo *N*-(2-metil-1-((*S*)-3-
 ((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-
 oxazinan-6-il)propan-2-il)acetamida (0,88 mg). *t_R* del Método 1 de LC-MS = 1,3
 min, *m/z* = 502 (M+1).

EJEMPLO 9

2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-ilcarbamato de metilo

5

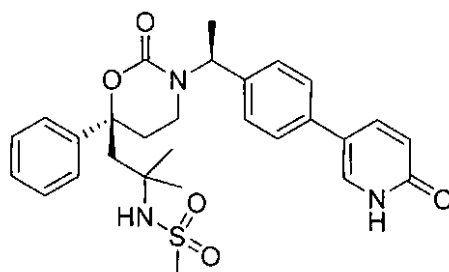


Una solución en CH₂Cl₂ (1 ml) de (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 mg, 0,009 mmol) se trató con DMAP (5 mg, 0,04 mmol), i-Pr₂NEt (10 gotas) y cloroformiato de metilo (20 gotas). La reacción se agitó durante una noche. La solución de reacción se purificó por HPLC prep., produciendo 2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-ilcarbamato de metilo (2,58 mg). t_R del Método 1 de LC-MS = 1,45 min, m/z = 518 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) 7,66 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,35-7,27 (m, 5H), 7,15 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,67 (c, 1H, J = 7 Hz), 3,69 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,54 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,46- 1,36 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

20

EJEMPLO 10

N-(2-metil-1-((S)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida



25

El compuesto del título se preparó a partir de N-(1-((S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropan-2-

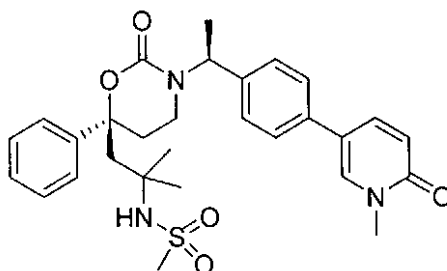
il)metanosulfonamida y ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,3 min, m/z = 524 ($M+1$); ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,81 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,63 (s a, 1H), 7,39-7,31 (m, 5H), 7,18 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 7 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,67 (c, 1H, J = 6 Hz), 2,93 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,49 (d, 1H, J = 15 Hz), 2,32 (d, 1H, J = 15 Hz), 2,28-2,18 (m, 3H), 1,54 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,36 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Se preparó N-(1-((S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropan-2-il)metanosulfonamida a partir de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo por aplicación secuencial de procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6 Etapa 2, Ejemplo 7 y Ejemplo 11.

15

EJEMPLO 11

N-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida



20

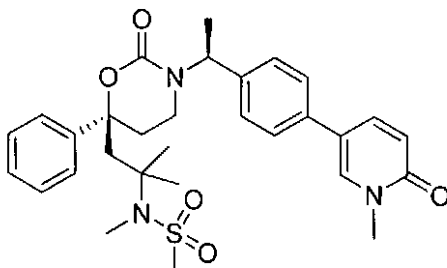
Una solución en CH_2Cl_2 (1 ml) de (S)-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (5 mg, 0,009 mmol) se trató con DMAP (5 mg, 0,04 mmol), $i-Pr_2NEt$ (10 gotas) y $MsCl$ (20 gotas). La reacción se agitó durante una noche. La solución de reacción se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó y el material en bruto se purificó por HPLC prep., produciendo N-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida (3,30 mg). t_R del Método 1 de LC-MS = 1,39 min, m/z = 538 ($M+1$); ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,61 (dd, 1H, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,40-7,27 (m, 5H), 7,17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,67 (c, 1H, J = 7 Hz), 3,66 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 2H), 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

30

EJEMPLO 12

N-metil-N-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida

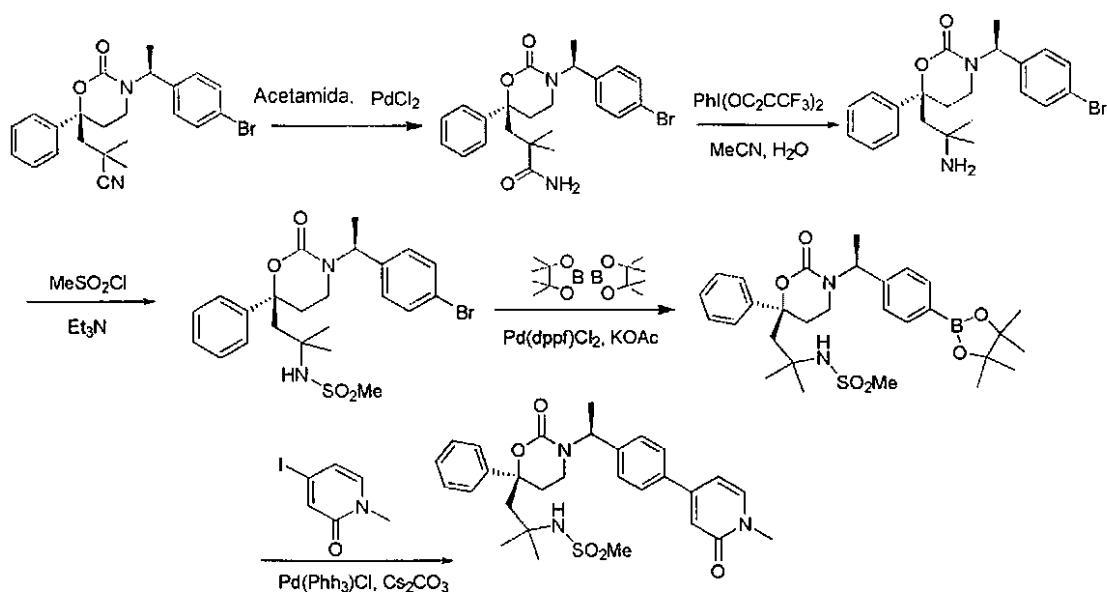
5



A una solución a ta de *N*-(2-metil-1-((S)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida (7 mg, 0,013 mmol) en THF se le añadió NaH (10 mg, 0,20 mmol) seguido de yoduro de metilo (30 μ l, 0,080 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 5 h. El matraz se enfrió a ta y después a 0°C antes de inactivarse con NH₄Cl ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por HPLC prep. para producir *N*-metil-*N*-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida (4,63 mg). *t_R* del Método 1 de LC-MS = 1,45 min, *m/z* = 552 (*M*+1); ¹H RMN (CDCl₃) 7,55 (dd, 1H, *J* = 9 Hz, 3 Hz), 7,41 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,35 -7,27 (m, 5H), 7,13 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,98 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,79 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 6,55 (c, 1H, *J* = 7 Hz), 3,62 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,73 (d, 1H, *J* = 15 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,46 (d, 1H, *J* = 15 Hz), 2,39 -2,36 (m, 2H), 2,25-21,6 (m, 1H), 1,53 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1,53 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

EJEMPLO 13

N-(2-metil-1-((S)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metanosulfonamida



Etapa 1

A una solución de 3-(*R*-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (1 g, 2,27 mmol) en una mezcla de THF/H₂O (3:1, 10 ml) se le añadieron acetamida (3,35 g, 56,75 mmol) y PdCl₂ (0,402 g, 2,27 mmol). La reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por TLC para producir 3-(*R*-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanamida (0,745 g, 71,6%).

10

Etapa 2

A una solución de 3-(*R*-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanamida (0,74 g, 1,612 mmol) en una mezcla de CH₃CN/H₂O (20 ml, 1:1) se le añadió PhI(OC₂CCF₃)₂ (1,178 g, 2,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró para producir *S*-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (0,6 g, 87%).

15

Etapa 3

A una solución de *S*-6-(2-amino-2-metilpropil)-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (0,6 g, 1,39 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió Et₃N (0,84 g, 8,34 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió MsCl (0,48 g, 4,17 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se evaporó para producir el producto en bruto. El residuo se purificó mediante una columna para producir *N*-1-*S*-3-*S*-1-(4-bromofenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-

25

metilpropan-2-il)-metil-sulfonamida (0,5 g, 70,4%).

Etapa 4

A una solución de *N*-1-*S*-3-*S*-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2-metilpropan-2-il)-metil-sulfonamida (0,5 g, 0,98 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (0,399 g, 1,57 mmol) en DMSO seco (15 ml) se le añadieron KOAc (0,31 g, 3,14 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,025 g, 0,03 mmol) en una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a 90°C durante una noche. Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se retiró por filtración. Se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir *N*-(2-metil-1-*S*-2-oxo-6-fenil-3-*S*-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)-metil-sulfonamida (0,2 g, rendimiento: 37%).

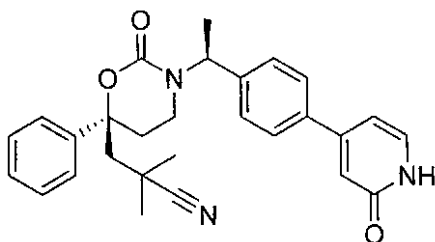
Etapa 5

A una solución de *N*-(2-metil-1-*S*-2-oxo-6-fenil-3-*S*-1-4-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)-metil sulfonamida (150 mg, 0,27 mmol) y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en 1,4-dioxano seco (5 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (0,3 ml, 6 mmol) y Pd(PPh₃)Cl₂ (20 mg). Después de la adición, la mezcla se calentó a 110°C durante 2 min. Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se retiró por filtración. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar *N*-2-metil-1-*S*-3-*S*-1-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-fenil)-etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propan-2-il)metil sulfonamida (20 mg, 14%). *t_R* del Método 2 de LC-MS = 1,154 min, *m/z* = 538,1; ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,25 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,55 (d, 3H), 2,50 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,54 (a, 1H), 5,67 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,30-7,50 (m, 8H).

35

EJEMPLO 14

2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo



5

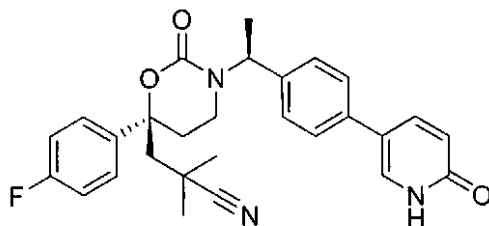
El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo y 4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,36 min, m/z = 456(M+1); ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,77 (d, 1H), 7,43-7,32 (m, 7H), 7,01 (t, 4H), 5,67 (c, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,57-2,43 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

10

EJEMPLO 15

3-((R)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo

15



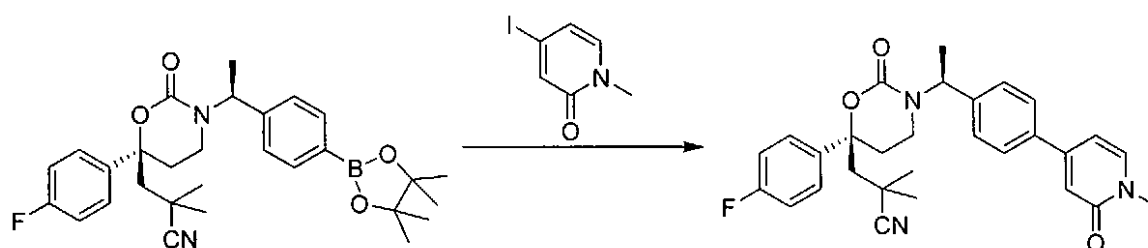
El compuesto del título se preparó a partir de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo y ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,37 min, m/z = 474(M+1); ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,97, (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 6,98 (m, 3H), 5,67 (c, 1H), 3,00 (dt, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,13 (s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

20

25

EJEMPLO 16

3-((R)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



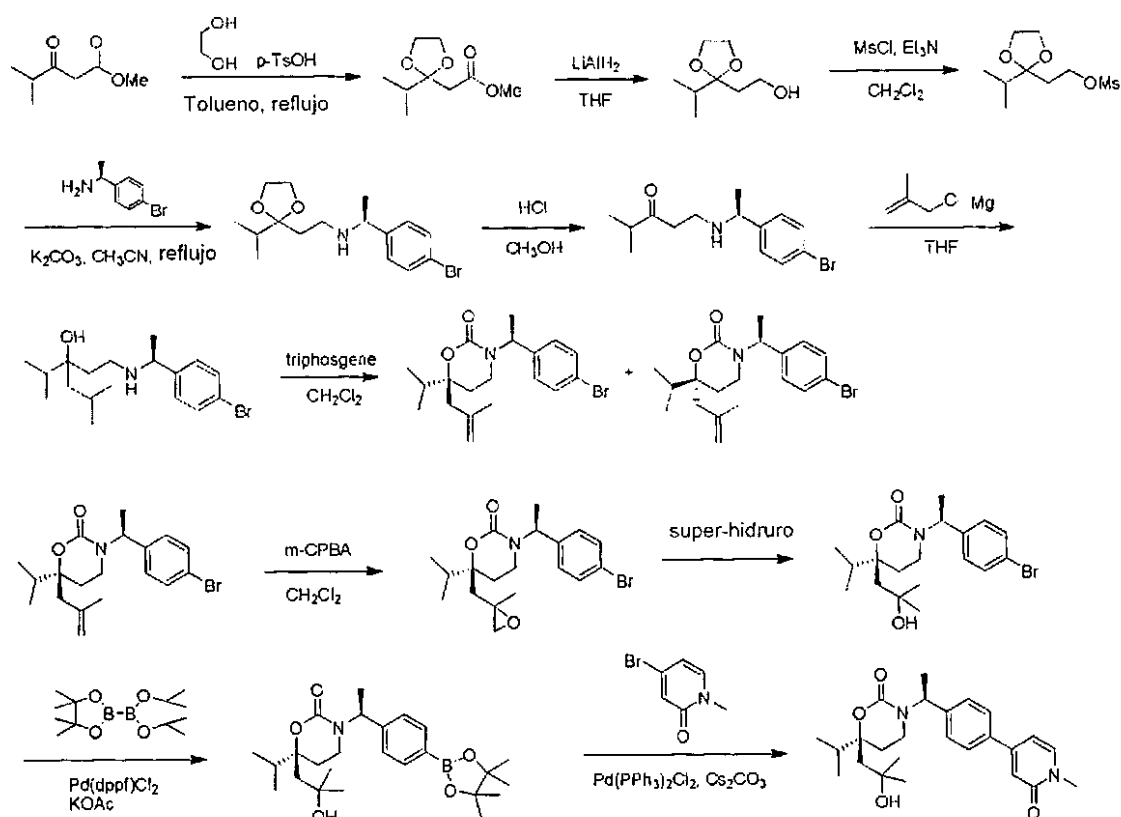
Una mezcla de 3-((R)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-

- 5 dimetilpropanonitrilo (100 mg, 0,21 mmol) y 4-yodo-1-metil-1H-piridin-2-ona (40 mg, 0,17 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg) y una solución ac. de Cs_2CO_3 (2,0 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La fase orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar 3-((R)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (55 mg, 66%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,096 min, m/z = 488,3; ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,27 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 2,06 (s, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 5,60 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,99 (t, 2H), 7,26 (m, 5H).
- 10

15

EJEMPLO 17

6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



Etapas 1

A una solución de 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (72 g, 0,5 mol) y etilenglicol (56 g, 1 mol) en tolueno (500 ml) se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (1,9 g, 0,01 mol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo con un purgador Dean-Stark para retirar el agua. La mezcla de reacción se lavó con una pequeña cantidad de agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)-acetato de metilo en bruto (67 g 71% de rendimiento), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2

En un matraz de tres bocas secado a la llama equipado con un embudo de adición, barra de agitación magnética, tapón de goma y una entrada de nitrógeno, se pusieron LiAlH_4 (3,12 g, 82,1 mmol) y THF (700 ml). Después de enfriar a 0°C , se añadió gota a gota una solución de 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de metilo (12 g, 63,8 mmol) en THF (160 ml) con agitación. La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 24 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de agua (5 ml), NaOH acuoso al 15% (10 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para

producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)-etanol (6,8 g, 67%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,87-1,96 (m, 3H), 2,81 (a, 1H), 3,69-3,72 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 4H).

5

Etapa 3

A una solución de 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)-etanol (8,0 g, 50 mmol) y trietilamina (23,5 ml, 170 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (120 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (11,6 ml, 150 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta hasta que terminó la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el metanosulfonato de 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)etilo en bruto (12 g, en bruto), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 4

A una solución de metanosulfonato de 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)etilo (12 g, 50 mmol) y (S)-1-(4-metoxifenil)-etil amina (19,9 g, 100 mmol) en CH_3CN (250 ml) se le añadió K_2CO_3 (8 g, 58 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar (S)-1-(4-bromofenil)-N-(2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)etil)etanamina (6,5 g, 38% de rendimiento).

Etapa 5

25 A una solución de (S)-1-(4-bromofenil)-N-(2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il)etil)etanamina (6,5 g, 19 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió HCl conc. (60 ml). La mezcla se agitó a 65°C hasta que finalizó la reacción. La mezcla se enfrió a 0°C y el pH de la mezcla se ajustó a 7 mediante la adición de NaHCO_3 ac. sat. La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml).
30 La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar (S)-1-(1-(4-bromofenil)etilamino)-4-metilpentan-3-ona (5,5 g, 97% de rendimiento), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,89 (a, 1H), 2,54-2,62 (m, 4H), 2,66-2,69 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,41-
35 7,44 (m, 2H).

Etapa 6

A una suspensión de Mg (11 g, 458 mmol) e I₂ (0,5 g) en THF anhidro (50 ml) se le añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (1 ml) para iniciar la reacción. Se añadió THF (300 ml) y se añadió por goteo más cantidad de solución de 3-cloro-2-metilprop-1-eno (15 ml) en THF (20 ml) en la reacción a 0°C en una atmósfera de N₂ durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de (S)-1-(1-(4-bromofenil)-etilamino)-4-metilpentan-3-ona (5 g) en THF (50 ml) a -78°C durante 45 min. La reacción se agitó a ta durante 2 h, se interrumpió cuidadosamente con NH₄Cl ac. sat. y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar 1-(S-1-(4-bromofenilamino)-3-isopropil-5-metilhex-5-en-3-ol (6,4 g, 90% de rendimiento), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7

A una solución de 1-(S-1-(4-bromofenilamino)-3-isopropil-5-metilhex-5-en-3-ol (6,4 g, 16,8 mmol) y trietilamina (5,34 g, 52 mmol) en CH₂Cl₂ (260 ml) se le añadió trifosgeno (2,52 g, 8,5 mmol) a 0°C en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar dos isómeros de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona.

Isómero 1: (1,85 g, 27% de rendimiento) ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,83 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,20-2,34 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,68-5,77 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Isómero 2: (1,25 g, 18% de rendimiento) ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,78-2,05 (m, 1H), 2,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,70-5,75 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Etapa 8

A una solución del isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-

(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona (500 mg, 1,32 mmol) en CH_2Cl_2 seco (64 ml) se le añadió *m*-CPBA (455 g, 2,64 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó hasta que se consumió el material de partida (se controló por TLC). La mezcla se diluyó con $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$ (70 ml), se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 30% y NaHCO_3 ac. (3 x), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-1,3-oxazinan-2-ona (520 mg, 99%), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 9

A una solución del isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-((2-metiloxiran-2-il)metil)-1,3-oxazinan-2-ona (520 mg, 1,32 mmol) en THF (32 ml) se le añadió gota a gota LiEt_3BH (Super-Hidruro, 13,6 ml, 13,6 mmol) a 0°C en una atmósfera de N_2 durante 30 min y la solución resultante se agitó a $10-13^\circ\text{C}$ durante 21,5 h. A la mezcla se le añadió H_2O_2 (40 ml). La solución resultante se diluyó con $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$ (380 ml) y se lavó con agua, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. al 30% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir el isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (320 mg, 61%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 10,0$ Hz, 3H), 1,61 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,91 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,36 (a, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 1H), 5,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H).

25

Etapa 10

A una solución del isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (315 mg, 0,793 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadieron 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (602 mg, 2,38 mmol), $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ (770 mg, 79,3 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,06 mmol) en una atmósfera de N_2 y la reacción se agitó a 90°C durante 4 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl , se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar el isómero 1 de 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (250

35

mg, 71%).

Etapas 11

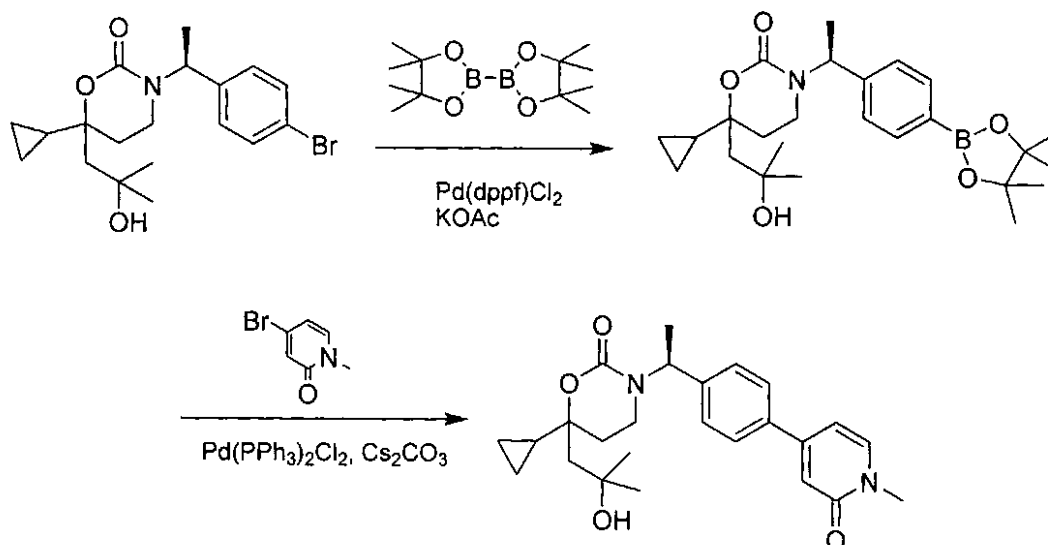
A una solución del isómero 1 de 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-
 5 ((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona
 (250 mg, 0,39 mmol), 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (127 mg, 0,68 mmol) y
 Cs₂CO₃ (2 N, 4 ml) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (54 mg,
 0,056 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a reflujo
 durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se
 10 lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se
 concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa y
 HPLC preparativa para producir el isómero 1 de 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-
 isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-
 2-ona (79 mg, 47% de rendimiento). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,023 min, m/z
 15 = 427,6; ¹H RMN (CDCl₃) 0,85 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,28 (s, 3H),
 1,54 (m, 4H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,04 (a, 1H), 2,01-2,18 (m, 2H), 2,75 (m, 1H),
 3,10 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 5,80 (t, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,28 (m, 1H),
 7,25-7,37 (m, 2H), 7,50 (m, 2H).

20 Se preparó el isómero 2 de 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((S)-1-
 (4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir del
 isómero 2 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-
 2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 8 - 11
 anteriores. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,023 min, m/z = 427,6; ¹H RMN (CDCl₃)
 25 0,79 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,58 (d, 1H),
 1,73-1,81 (m, 1H), 1,88 (d, 1H), 2,0 (a, 1H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,65-2,68 (m,
 1H), 3,04-3,07 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 5,75 (t, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,74 (m, 1H),
 7,21-7,35 (m, 3H), 7,51 (m, 2H).

30

EJEMPLO 18

6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-
 dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



Los dos diastereómeros de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona se prepararon a partir de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 Etapas 1 - 7. El compuesto del título se preparó como se indica a continuación.

Etapas 1

A una solución del isómero 1 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (230 mg, 0,58 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadieron 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (450 mg, 1,77 mmol), $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ (800 mg, 8,16 mmol) y $\text{Pd}(\text{pddf})_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,06 mmol) en una atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a 90°C durante 34 h, se interrumpió con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar el isómero 1 de 6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (140 mg, 54,3%).

Etapas 2

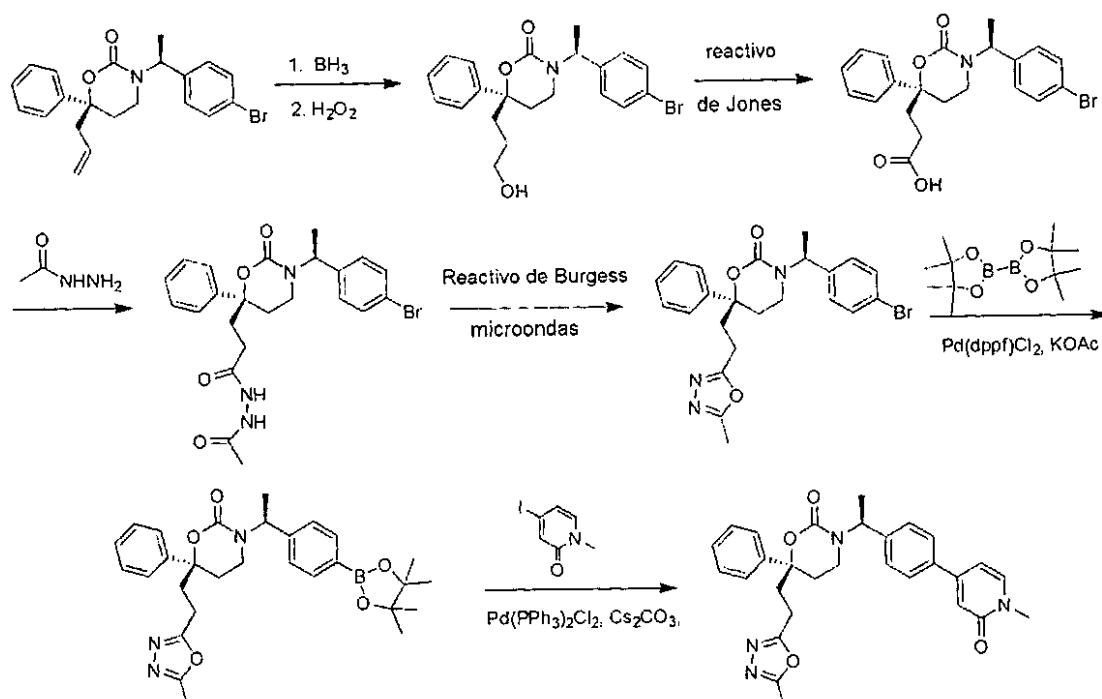
A una solución del isómero 1 de 6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (140 mg, 0,316 mmol), 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (74,3 mg, 0,316 mmol) y Cs_2CO_3 ac. 2 M (3 ml) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0,043 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se calentó a reflujo

durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa y HPLC preparativa para producir el isómero 1 de 6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (49,5 mg, 37,7%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,016 min, m/z = 367,2; ¹H RMN (CDCl₃) 0,50 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 1,32 (m, 6H), 1,58 (d, 3H), 1,97 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,85 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)

Se preparó el isómero 2 de 6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir del isómero 2 de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-ciclopropil-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 1 y 2 inmediatamente anteriores. t_R del Método 2 de LC-MS = 0,99 min, m/z = 367,1; ¹H RMN (CDCl₃) 0,02 (m, 3H), 0,23 (m, 1H), 0,51 (m, 1H), 0,96 (s, 6H), 1,17 (d, 3H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,18 (m, 2H)

EJEMPLO 19

(R)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 4

A una solución de N'-acetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanohidrazida (0,1 g, 0,21 mmol) en THF (2 ml) se le añadió Reactivo de Burgess (75 mg, 0,315 mmol). El vial cerrado herméticamente se irradió en el microondas a 100°C durante 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para producir (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (58 mg, rendimiento: 59%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,49-1,51 (m, 3H), 2,23-2,26 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,43-2,45 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 1H), 5,61-5,63 (m, 1H), 6,76-6,78 (d, 2H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 3H).

Etapa 5

A una solución de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg, 1,04 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (424 mg, 1,67 mmol) en DMSO seco (20 ml) se le añadieron KOAc (326 mg, 3,33 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (25,3 mg, 0,031 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h. Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se retiró por filtración, se añadieron agua

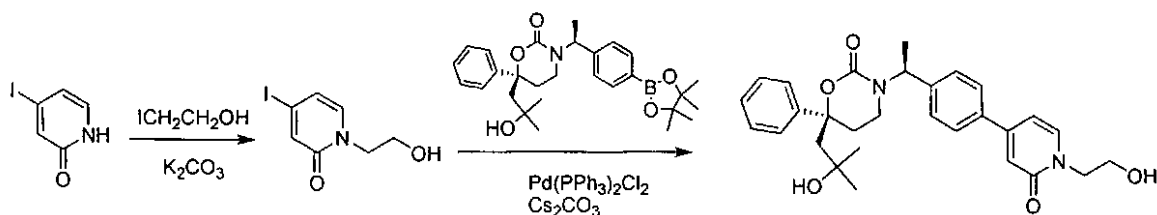
(50 ml) y EtOAc (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para producir (R)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,395 g, rendimiento: 73,6%).

Etapas 6

A una solución de (R)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (60 mg, 0,12 mmol) y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (33 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (2 M, 1 ml) y Pd(PPh₃)Cl₂ (7,7 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h en una atmósfera de N₂, el sólido se retiró por filtración y la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. para producir (R)-6-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (25 mg, rendimiento: 41,8%). t_R del Método 2 de LC-MS = 0,984 min, m/z = 499,1; ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,48-1,50 (m, 3H), 2,16-2,20 (m, 1H), 2,23-2,26 (m, 1H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,87-2,90 (m, 1H), 2,98-3,01 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,62-5,64 (m, 1H), 6,45-6,48 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,92-6,94 (d, 2H), 7,20-7,24 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H).

EJEMPLO 20

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapas 1

A la mezcla de 4-yodopiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,213 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron 2-yodoetanol (73 mg, 0,426 mmol), K₂CO₃ (88 mg, 0,638 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 2 h a ta. Después de que finalizara la

reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC para proporcionar 1-(2-hidroxietil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona (60 mg 100%).

5

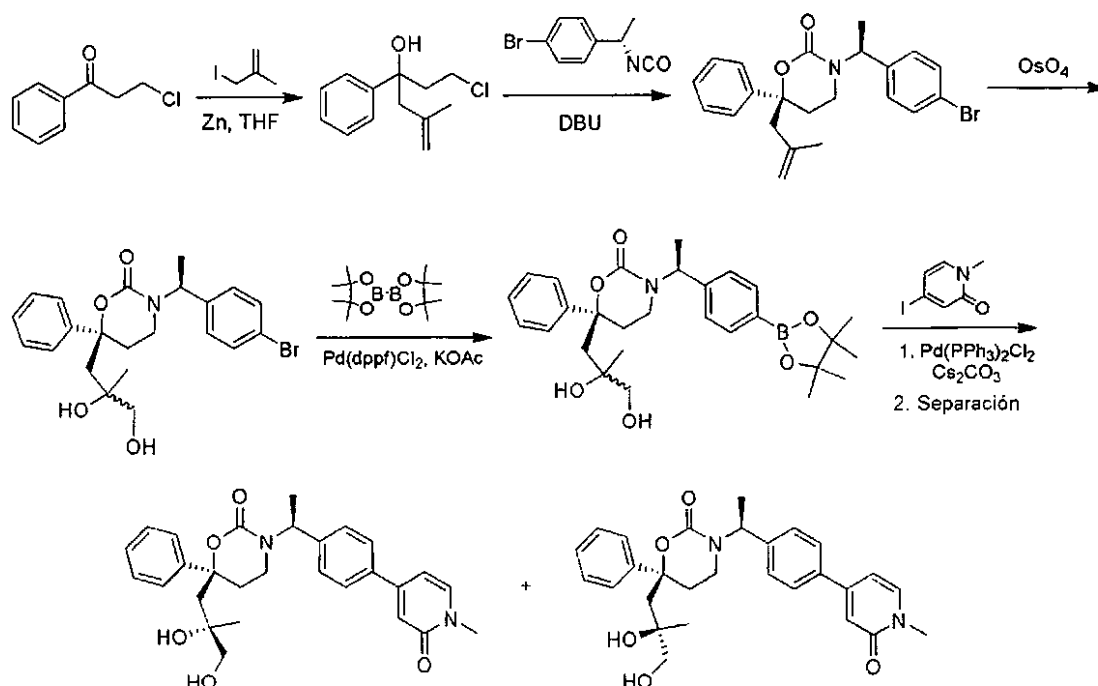
Etapas 2

Una mezcla de los compuestos (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-(((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (72 mg 0,150 mmol), 1-(2-hidroxietil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona (48 mg 0,181 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (14 mg, 0,020 mmol) y Cs_2CO_3 (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de que finalizara la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC para proporcionar el compuesto (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(((S)-1-(4-(1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (19,7 mg, 28%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,065 min, m/z = 491,2; ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,10 (d, 6H), 1,50 (d, 3H), 2,20 (m, 5H), 2,35 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,35 (m, 8H).

20

EJEMPLO 21

(6S)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-(((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapas 1

Una solución de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (16,8 g, 0,1 mol) en THF (50 ml) se añadió a una suspensión bien agitada de polvo de cinc (13 g, 0,2 mol) en una mezcla de una solución ac. sat. de NH_4Cl (260 ml) y THF (65 ml). Se añadió gota a gota una solución de 3-yodo-2-metilprop-1-eno (36,4 g, 0,2 mol) en THF (50 ml). La reacción era ligeramente exotérmica y la mezcla comenzó el reflujo espontáneamente. Después de que cesara el reflujo, la mezcla se agitó durante 1 h. El análisis por TLC mostró que la 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona no había reaccionado completamente. Se añadió una solución de 3-yodo-2-metilprop-1-eno (18,2 g, 0,1 mol) en THF (30 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1→30:1→5:1 de éter de petróleo/EtOAc, para dar 1-cloro-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (17 g, rendimiento del 76%) en forma de un aceite. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,28 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,68 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (m, 4H).

20

Etapas 2

Una mezcla de 1-cloro-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (2,9 g, 13 mmol), (S)-1-bromo-4-(1-isocianatoetil)benceno (3,5 g, 16 mmol) y DBU (8 g, 33 mmol) en THF (80 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se diluyó con

EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (1,62 g, rendimiento: 30%).

Etapas 3

A una solución de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (300 mg, 0,726 mmol), 4-óxido de 4-metilmorfolina (195 mg, 1,44 mmol) en una mezcla de H₂O (6 ml), THF (30 ml) y *t*-BuOH (12 ml) se le añadió óxido de osmio (VIII) (al 4%, 0,231 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se inactivó con NaHSO₃ al 3% (15 ml x 3) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (242 mg, 74,5%).

Etapas 4

A una solución de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (235 mg, 0,524 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron KOAc (771,6 mg, 7,86 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (40 mg) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para producir (*S*)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (121 mg, 46,6%).

Etapas 5

Una mezcla de (*S*)-6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (105 mg, 211,9 mmol), 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (65 mg, 275,5 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) en una solución ac. de Cs₂CO₃ (3 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de que finalizara la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para producir dos isómeros de (6*S*)-6-(2,3-dihidroxi-2-

metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

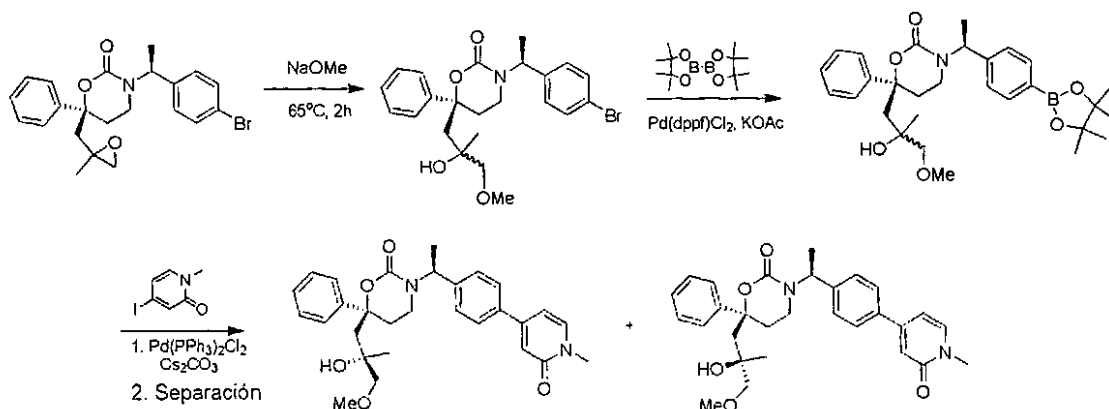
Isómero 1 (6,11 mg, 6%): t_R del Método 2 de LC-MS = 0,84 min, m/z = 477,4; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 0,97 (s, 3H), 1,55 (d, 3H), 2,27 (m, 3H), 2,38 (m, 3H),
5 2,91 (m, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,68 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,36 (m, 8H).

Isómero 2 (6,78 mg, 6,7%): t_R del Método 2 de LC-MS = 0,832 min, m/z = 477; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 1,14 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,14 (m, 2H),
10 2,31 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,50 (s, 3H), 5,62 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,27 (m, 8H).

EJEMPLO 22

(6S)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

15



Etapas 1

Se añadió sodio (90 mg) a MeOH (5 ml). Cuando desapareció el sodio, a
20 la mezcla se le añadió una solución de 6(S)-3-(S-1-(4-bromofenil)etil)-6-((2-metiloxiran-2-il)-metil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (500 mg, 1,16 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante 5 h. La mezcla se añadió H_2O y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (2:1 de PE/EtOAc) para producir (S)-3-(S-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (227 mg, 42,3%).
25

Etapas 2

A una solución de (S)-3-(S-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (205 mg, 0,443 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron KOAc (435,13 mg, 4,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de
 5 reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (EP:AE =1:2) para producir (S)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (113 mg, 50%).

10

Etapas 3

Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 196,29 mmol), 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (60,49 mg, 255,2 mmol),
 15 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) y una solución ac. de Cs₂CO₃ (2 mol/l, 3 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de que finalizara la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para producir dos isómeros de (6S)-
 20 6-(2-hidroxi-3-metoxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona.

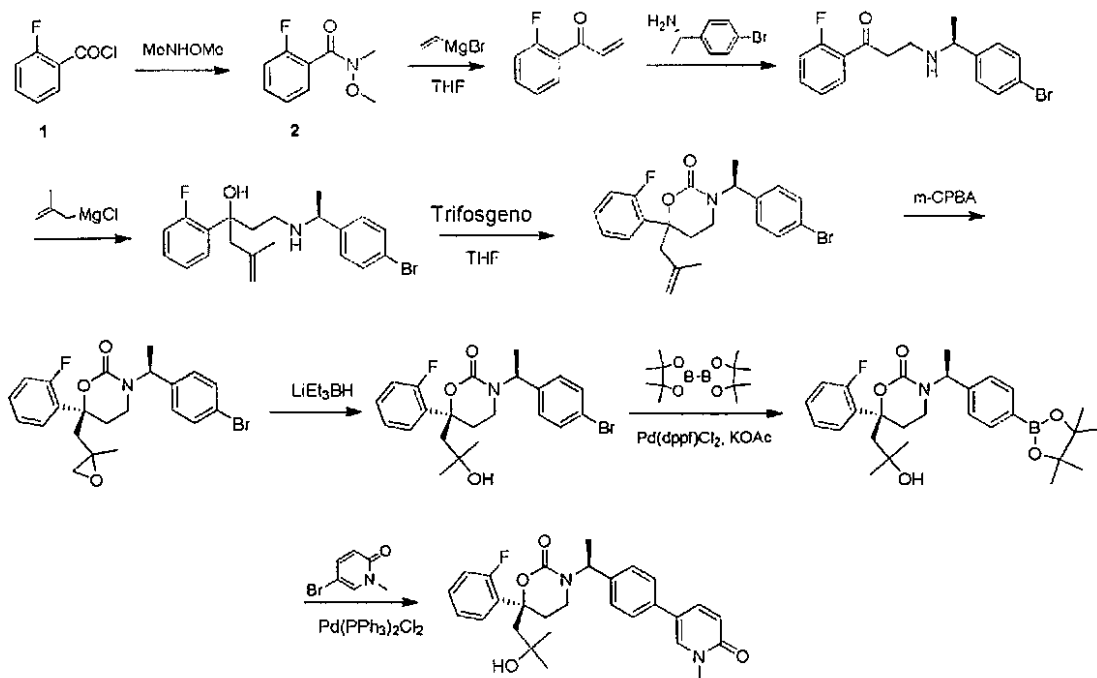
Isómero 1 (5,25 mg, 5,6%): t_R del Método 2 de LC-MS = 0,921 min, m/z = 403,2; ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,94 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 2,28 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,25 (d, 1H), 3,50 (s, 3H), 5,62 (m, 1H),
 25 6,27 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,25 (m, 8H).

Isómero 2 (5,40 mg, 5,8%): t_R del Método 2 de LC-MS = 0,923 min, m/z = 513,1; ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,18 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,81 (d, 2H), 2,96 (d, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 5,62 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,26 (m, 8H).

30

EJEMPLO 23

(S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



Etapas 1

A una solución de cloruro de 2-fluorobenzoilo (50 g, 0,31 mol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se le añadieron *N,O*-dimetilhidroxilamina (46 g, 0,47 mol) y una solución de trietilamina (127 g, 1,26 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó lentamente a *ta* y se agitó durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (48 g, rendimiento: 84,6%).

Etapas 2

Una solución de 2-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (16 g, 87,4 mmol) en THF (150 ml) se enfrió a -78°C . Se añadió lentamente bromuro de vinilmagnesio (120 ml, 120 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, se calentó lentamente a *ta* y se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se inactivó con HCl ac. 1 N (100 ml) a 0°C . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir 1-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (7,6 g, rendimiento: 58,4%) en forma de un aceite incoloro.

Etapas 3

A una solución de 1-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (5,6 g, 37,3 mmol) en CH₃CN (50 ml) se le añadió (S)-1-(4-bromofenil)-etilamina (7,4 g, 37 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a 40°C. La solución se concentró para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar (S)-3-(1-(4-bromofenil)-etilamino)-1-(2-fluorofenil)-propan-1-ona (4 g, rendimiento: 30,7%) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 4

A una suspensión de Mg (2,5 g, 104 mmol) e I₂ (0,1 g) en THF anhidro (15 ml) se le añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (0,6 ml, 6 mmol). Después, se añadió por goteo una solución de 3-cloro-2-metilprop-1-eno (9 ml, 90 mmol) en THF (120 ml) a 0°C en una atmósfera de N₂ durante 30 min. Se añadió gota a gota (S)-3-(1-(4-bromofenil)-etilamino)-1-(2-fluorofenil)-propan-1-ona (3 g, 8,6 mmol) en THF (50 ml) a -78°C durante 45 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar 1-(S-1-(4-bromofenil)-etilamino)-3-(2-fluorofenil)-5-metilhex-5-en-3-ol (3,3 g, rendimiento: 94,5%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 5

A una mezcla de 1-(S-1-(4-bromofenil)etilamino)-3-(2-fluorofenil)-5-metilhex-5-en-3-ol (2 g, 5 mmol) en una solución de trietilamina (1,5 g, 15 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se le añadió trifosgeno (1,46 g, 5 mmol) a 0°C en una atmósfera de N₂ y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el producto en bruto (2,1 g, rendimiento: 99%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Etapa 6

A una solución de (S)-3-(1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona (3,2 g, 7,4 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) se le añadió *m*-CPBA (2,6 g, 14,8 mmol) a ta y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con (CH₃)₃COCH₃ (100 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ ac. al 30% y NaHCO₃ ac., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 3-(S-1-(4-

bromofenil)-etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-metiloxiran-2-il-metil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,8 g, rendimiento: 84,3%), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa 7

A una solución de 3-(S-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-metiloxiran-2-il)-metil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,2 g, 4,92 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota LiEt_3BH (Super-hidruro, 50 ml, 50 mmol) a 0°C en una atmósfera de N_2 durante 30 min y la mezcla resultante se agitó a $2-3^\circ\text{C}$ durante 10 1,5 h y se agitó durante 2,5 h a $10-13^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota H_2O_2 (20 ml) y la mezcla de reacción se diluyó con $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$ (280 ml). La mezcla se lavó con agua, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. al 30% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir (S)-3-(S-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (550 mg, 23,9%) en 15 forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,03 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,21-2,22 (m, 1H), 2,31 (dd, $J = 0,8, 15,2$ Hz, 1H), 2,77-2,81 (m, 1H), 5,56 (c, $J = 2,8$ Hz, 2 H), 6,82-6,83 (m, 2H), 6,85-6,94 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 20 7,26-7,40 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H).

Etapa 8

A una solución de (S)-3-(S-1-(4-bromofenil)-etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (540 mg, 1,2 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadieron 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano 25 (900 mg, 3,3 mmol), $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ (1,5 g, 16 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (108 mg, 0,13 mmol) en una atmósfera de N_2 y la reacción se agitó a 90°C durante 2,5 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (90 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se 30 concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para producir (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (360 mg, 62%) en forma de un líquido amarillo.

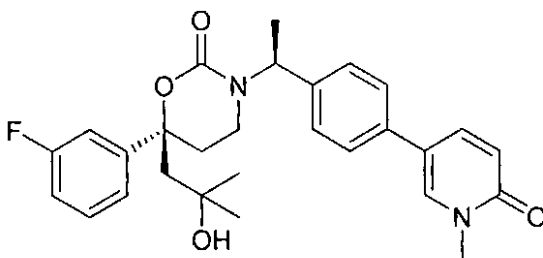
35 Etapa 9

A una solución de (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-

(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (120 mg, 0,24 mmol), 5-bromo-1-metilpiridin-2-(1H)-ona (54 mg, 0,28mmol) y Cs_2CO_3 ac. 2 N (2 ml) en dioxano (8 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (17 mg, 0,024 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa y HPLC preparativa para producir (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (14 mg, rendimiento:10%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,2 min, m/z = 473,9; ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,21 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,15-2,26 (m, 3H), 2,33 (dd, J = 11,2, 26,4 Hz, 1H), 2,43-2,46 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 5,62 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2 H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,48-7,70 (m, 2H).

EJEMPLO 24

(S)-6-(3-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



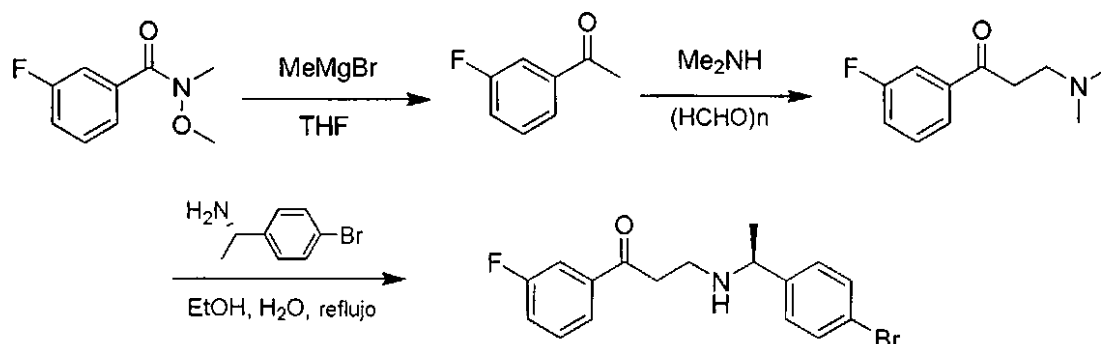
20

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-(1-(4-bromofenil)etilamino)-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 4-9 en el Ejemplo 23. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,416 min, m/z = 500,9; ^1H RMN (CDCl_3) 1,18 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 2,05-2,28 (m, 4H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,64 (c, 1H), 6,57-6,59 (m, 1H), 6,88-7,19 (m, 5H), 7,21-7,25 (m, 2 H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H)

Se preparó (S)-3-(1-(4-bromofenil)etilamino)-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona como se indica a continuación.

30

128



Etapa 1

Una solución de 3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (16 g, 87,4 mmol) en THF (150 ml) se enfrió a -78°C . Se añadió lentamente bromuro de vinilmagnesio (120 ml, 120 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y a ta durante 3 h y se inactivó mediante la adición de HCl ac. 1 N (100 ml) a 0°C . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir 1-(3-fluorofenil)etanona (9,7 g, rendimiento: 75%) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

Se suspendieron 1-(3-Fluorofenil)etanona (17 g, 0,123 mol), dimetilamina (13,7 g, 0,172 mol) y paraformaldehído (5,5 g, 0,185 mol) en etanol (50 ml) y se añadió una solución conc. de HCl (0,3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se lavó con EtOAc (3 x) para dar 3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona (20,7 g, 88%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

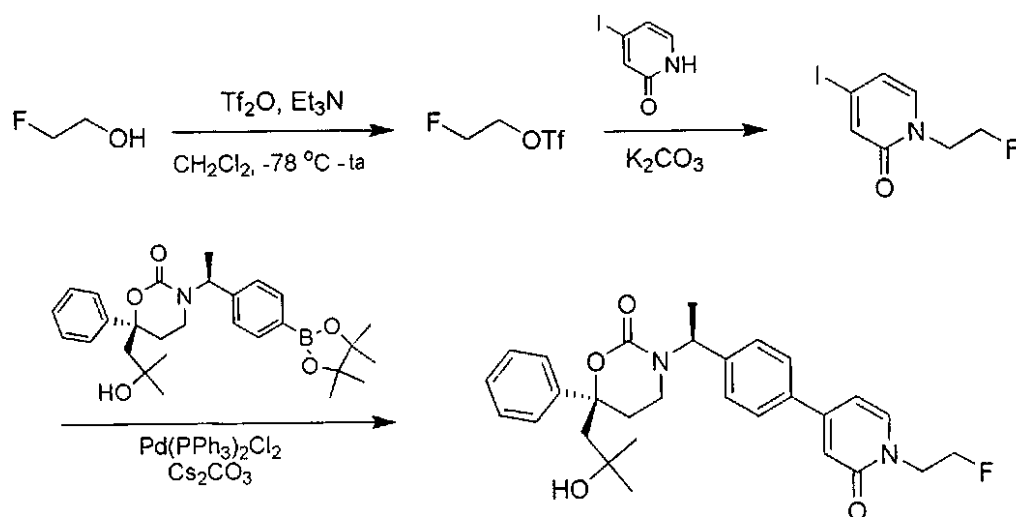
Etapa 3

Una solución de 3-dimetilamino-1-(3-fluoro-fenil)-propan-1-ona (17 g, 0,087 mol) y (S)-1-(4-bromofenil)-etanamina (17 g, 0,087 mol) en una mezcla de EtOH (50 ml) y H_2O (50 ml) se calentó a reflujo a 80°C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir (S)-3-(1-(4-bromofenil)-etilamino)-1-(3-fluorofenil)-propan-1-ona (6,2 g, 20%).

EJEMPLO 25

(S)-3-((S)-1-(4-(1-(2-fluoroetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-

2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

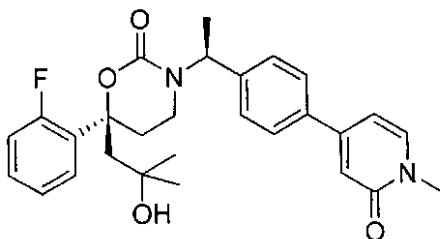


Se preparó 1-(2-fluoroetil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona a partir de 4-yodopiridin-2(1H)-ona y 2-fluoroetil trifluorometanosulfonato siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 20 Etapa 1.

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 1-(2-fluoroetil)-4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,09 min, m/z = 515, 493, 475, 435.

EJEMPLO 26

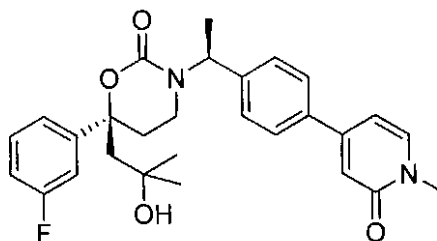
(S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 Etapa 9. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,58 min, m/z = 501, 479, 421.

EJEMPLO 27

(S)-6-(3-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

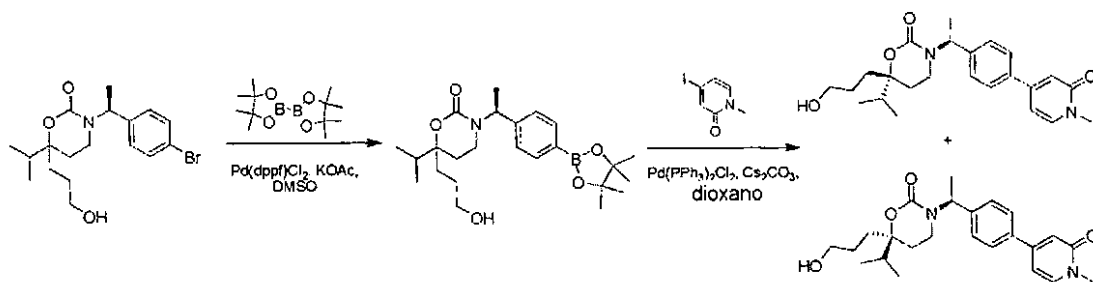


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(3-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 Etapa 9. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,57 min, m/z = 501, 479, 421.

10

EJEMPLO 28

6-(3-hidroxiopropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



15

Etapa 1

A una mezcla de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxiopropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,26 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (198 mg, 0,783 mmol) y acetato potásico (256 mg, 2,61 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,0261 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 85°C durante 3 h y se trató con EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa para dar 6-(3-hidroxiopropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 35%),

25

Etapa 2

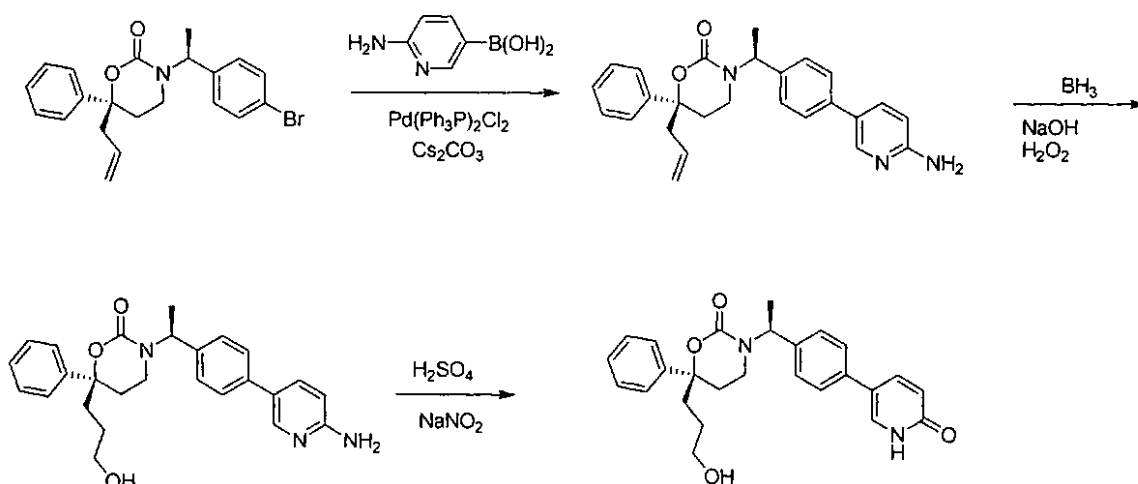
Una mezcla de 6-(3-hidroxipropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 0,092 mmol), 4-yodo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (20 mg, 0,085 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6 mg, 0,0085 mmol) y Cs₂CO₃ (2 N, 0,425 ml, 0,85 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) y la capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar dos isómeros.

Isómero 1: (2,20 mg, 6%). *t_R* del Método 2 de LC-MS = 1,06 min, *m/z* = 413; *m/z* = ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,00 (m, 6H), 1,62 (m, 7H), 1,82 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 5,71 (c, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,75 (m, 3H).

Isómero 2: (2,10 mg, 6%) *t_R* del Método 2 de LC-MS = 1,03 min, *m/z* = 413; ¹H RMN (CD₃OD): δ 0,86 (m, 6H), 1,53 (m, 5H), 1,71 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,49 (t, 2H), 3,52 (s, 3H), 5,59 (c, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,63 (m, 3H).

EJEMPLO 29

(*R*)-6-(3-hidroxipropil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapas 1

Una mezcla de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (150 mg, 0,375 mmol) y ácido 6-aminopiridin-3-ilborónico (56 mg, 0,45 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg) y una solución acuosa de Cs₂CO₃ (0,5 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La fase orgánica

se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (90 mg, 60%).

5 Etapa 2

A una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (90 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió BH_3 THF (3,0 ml, 1 mol/l, 4 mmol) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua. Después, a la mezcla anterior se le añadieron NaOH (2 ml, 3 mol/l) y H_2O_2 (1 ml). Cuando finalizó la reacción, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 41%).

15

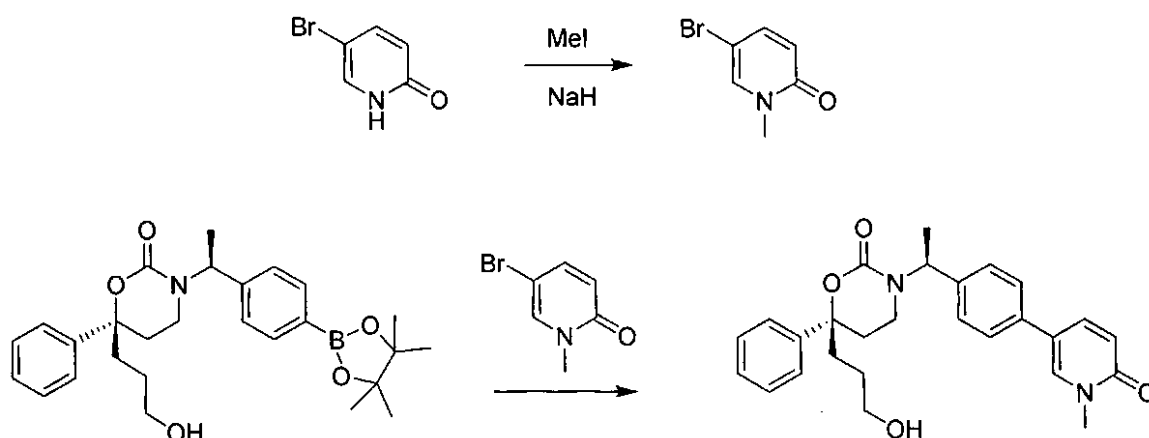
Etapa 3

Se disolvió (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (40 mg, 0,09 mmol) en H_2SO_4 3,5 M (10 ml) y se añadió NaNO_2 2 M (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se trató con una solución de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir el residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar (*R*)-6-(3-hidroxipropil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (10 mg, 20%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,66, min, m/z = 433, 455; ^1H RMN (CDCl_3): 1,36 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,18-7,32 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 7,62 (m, 1H).

25

EJEMPLO 30

30 (*R*)-6-(3-hidroxipropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 1

A una suspensión de NaH (4,8 g, 0,2 mol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (8,6 g, 0,05 mol) en THF (120 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se añadió CH₃I (35,5 g, 0,25 mol). La mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (8,9 g, 96,78%). ¹H RMN (CDCl₃): δ = 3,5 (s, 3H), 6,52 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,45 (m, 1H).

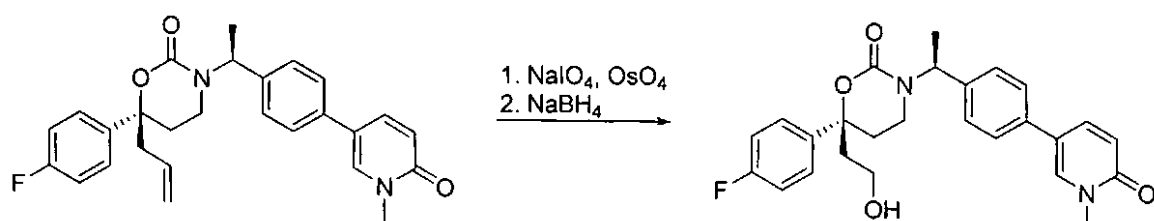
Etapa 2

Una mezcla de (*R*)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,7 g, 3,7 mmol) y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (816 mg, 4,4 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (200 mg) y una solución ac. de Cs₂CO₃ (4 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. Cuando finalizó la reacción, la mezcla se lavó con agua, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (*R*)-6-(3-hidroxipropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (614 mg, 37%). *t_R* del Método 2 de LC-MS = 1,075 min, *m/z* = 447,1; ¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,38 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 5,63 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 6H), 7,48 (m, 1H).

EJEMPLO 31

(*S*)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-

3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



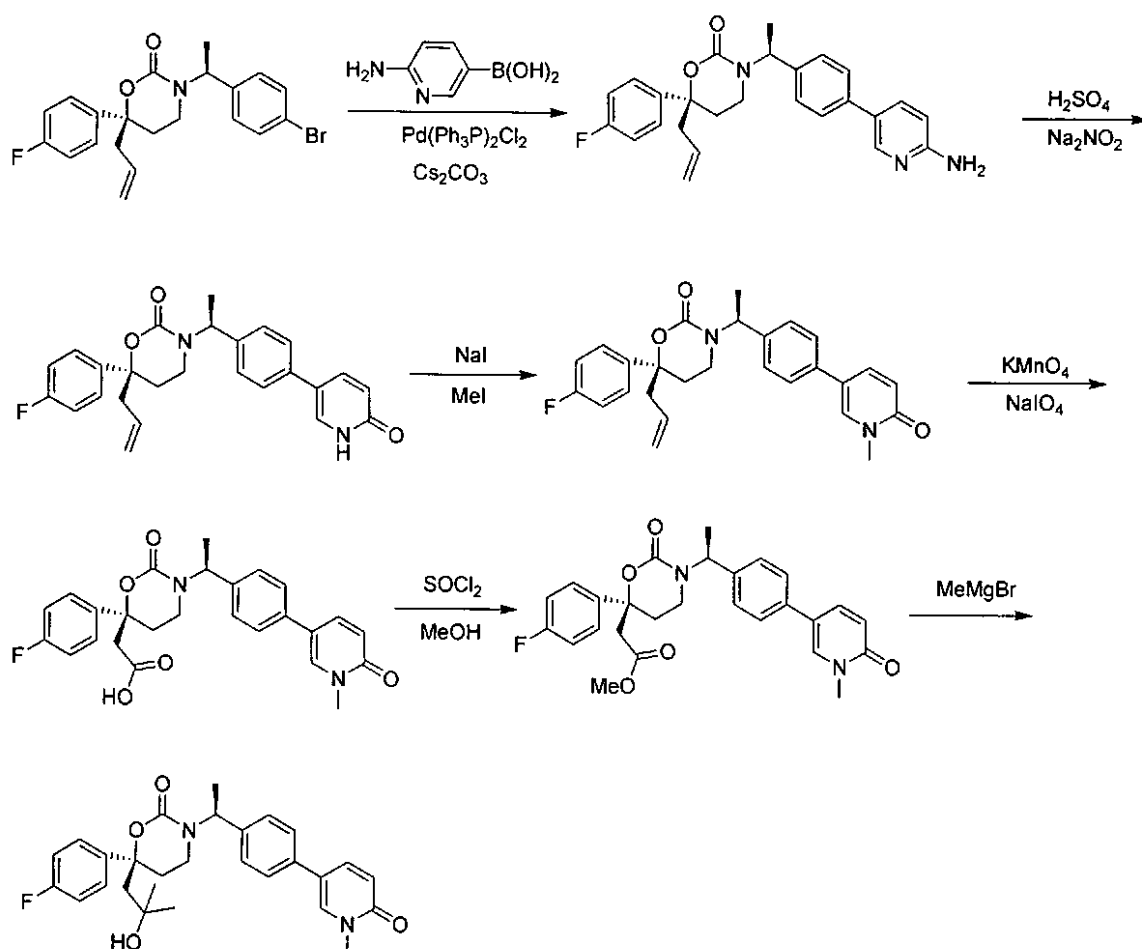
- 5 A una solución de (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,064 g, 0,144 mmol, 1,0 equiv.) en THF-H₂O (1:1, 6 ml) se le añadieron NaIO₄ (0,145 g, 0,678 mmol, 4,7 equiv.) y OsO₄ (solución al 2,5% en peso en *t*-BuOH, 0,048 g, 0,0047 mmol, 0,033 equiv.) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se
- 10 secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió NaBH₄ (0,100 g). Después de agitar la mezcla durante 0,5 h a ta, se añadió acetona. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se trató con salmuera saturada, se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. Después del disolvente se evaporó, el residuo se purificó por HPLC de fase
- 15 inversa (columna SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 μm 19 x 50 mm, 10%→90% de CH₃CN/H₂O, CF₃COOH al 0,1% durante 8 min y después CH₃CN al 90%/H₂O, CF₃COOH al 0,1% durante 2 min, caudal 20 ml/min) para producir (*S*)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona. *t_R* del Método 1 de LC-MS = 1,21 min, *m/z* = 451 (*M*+1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 4H), 7,00-6,92 (m, 4H), 6,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,45 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -117,19 (m).

25

EJEMPLO 32

(*S*)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

30 Método 1



Etapas 1

Una mezcla de (*R*)-6-allyl-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,6 g, 3,84 mmol), ácido 6-aminopiridin-3-ilborónico (1,0 g, 4,61 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (150 mg) y una solución ac. de Cs₂CO₃ (3,84 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (150 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar (*R*)-6-allyl-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,5 g, 90%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,51 (d, 3H), 2,17-2,31 (m, 3H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,99-5,09 (m, 2H), 5,65-5,71 (m, 2H), 6,54 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,03 (t, 2H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Etapas 2

A una solución de (*R*)-6-allyl-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,5 g, 3,47 mmol) en 3,5 M H₂SO₄ (25 ml) se le añadió NaNO₂ 2 M (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se trató con una solución acuosa de NaOH (8%) y la

mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (891 mg, 59%). ^1H RMN (CDCl_3): δ = 1,52 (d, 3H), 2,15-2,38 (m, 3H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 4,99-5,11 (m, 2H), 5,65-5,74 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,20-7,27 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,77 (m, 1H).

10 Etapa 3

A una suspensión de NaH (330 mg, 8,24 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (891 mg, 0,174 mmol) en THF (30 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió CH_3I (2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NH_4Cl . La fase orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (634 mg, 69%). ^1H RMN (CDCl_3): δ = 1,52 (d, 3H), 2,16-2,35 (m, 3H), 2,52-2,64 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 5,00-5,11 (m, 2H), 5,66-5,74 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,02 (t, 2H), 7,11-7,14 (d, 2H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,53 (m, 1H).

Etapa 4

25 A una solución de (*R*)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (320 mg, 0,717 mmol) en acetona (20 ml) se le añadieron KMnO_4 acuoso y una solución de NaIO_4 (15 ml). Después, la mezcla formada se agitó durante 30 min a 0°C . La mezcla se filtró y el filtrado se ajustó a pH = 5-6 con una solución ac. 1 N de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar ácido 2-((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético.

35 Etapa 5

A una solución de ácido 2-((*S*)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-

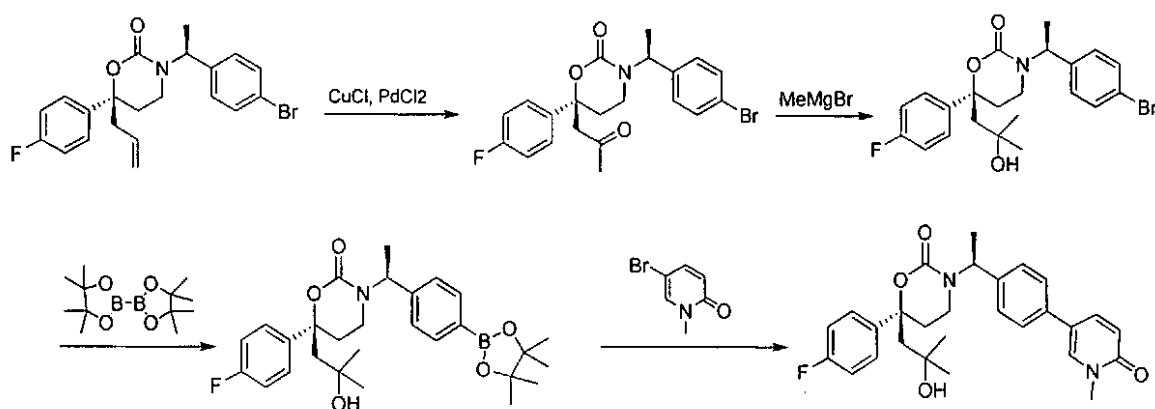
1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acético (290 mg, 0,625 mol) en MeOH (20 ml) se le añadió SOCl_2 (2 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, que se purificó por TLC preparativa para dar 2-((S)-6-(4-fluorofenil)-3-
 5 ((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acetato de metilo (130 mg, 43,5%). ^1H RMN (CDCl_3): δ = 1,52 (d, 3H), 2,36-2,55 (m, 3H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,90-3,04 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,66 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,03 (t, 2H), 7,13-7,15 (d, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,56 (m, 1H).

10

Etapas 6

A una solución de 2-((S)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)acetato de metilo (130 mg, 0,22 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió MeMgBr (2 ml) a -78°C y la mezcla
 15 se agitó en una atmósfera de N_2 a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-
 20 oxazinan-2-ona (24 mg, 30%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,116 min, m/z = 479,1; ^1H RMN (CDCl_3): 1,1 (m, 6H), 1,18 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,21 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,18 (m, 4H).

25 Método 2



Etapas 1

A una solución de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-
 30 1,3-oxazinan-2-ona (5 g, 12 mmol) y CuCl (2,75 g, 27,8 mmol) en DMF seca (50

ml) se le añadieron H₂O (20 ml) y PdCl₂ (950 mg, 3,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó vigorosamente en un globo de oxígeno durante 24 h. Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se retiró por filtración. Se añadieron agua (200 ml) y EtOAc (50 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-oxopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (5,25 g, 92%), que se purificó por cromatografía en columna. ¹H RMN (CDCl₃): 1,47 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,10-2,36 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,19-7,33 (m, 4H).

Etapas 2

A una solución de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-oxopropil)-1,3-oxazinan-2-ona (5,25 g, 12,1 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (20 ml, 60 mmol) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con NH₄Cl acuoso. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral para producir (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,5 mg, 46%). ¹H RMN (CDCl₃): 1,08 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,48 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,15-7,28 (m, 5H).

Etapas 3

Una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona (640 mg, 1,42 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (470 mg, 1,85 mmol), PdCl₂dppf (40 mg, 0,047 mmol) y KOAc (490 mg, 4,97 mmol) en DMSO (8 ml) se calentó a 90°C durante 20 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para producir (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (700 mg, 99%). ¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,08 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,32 (s,

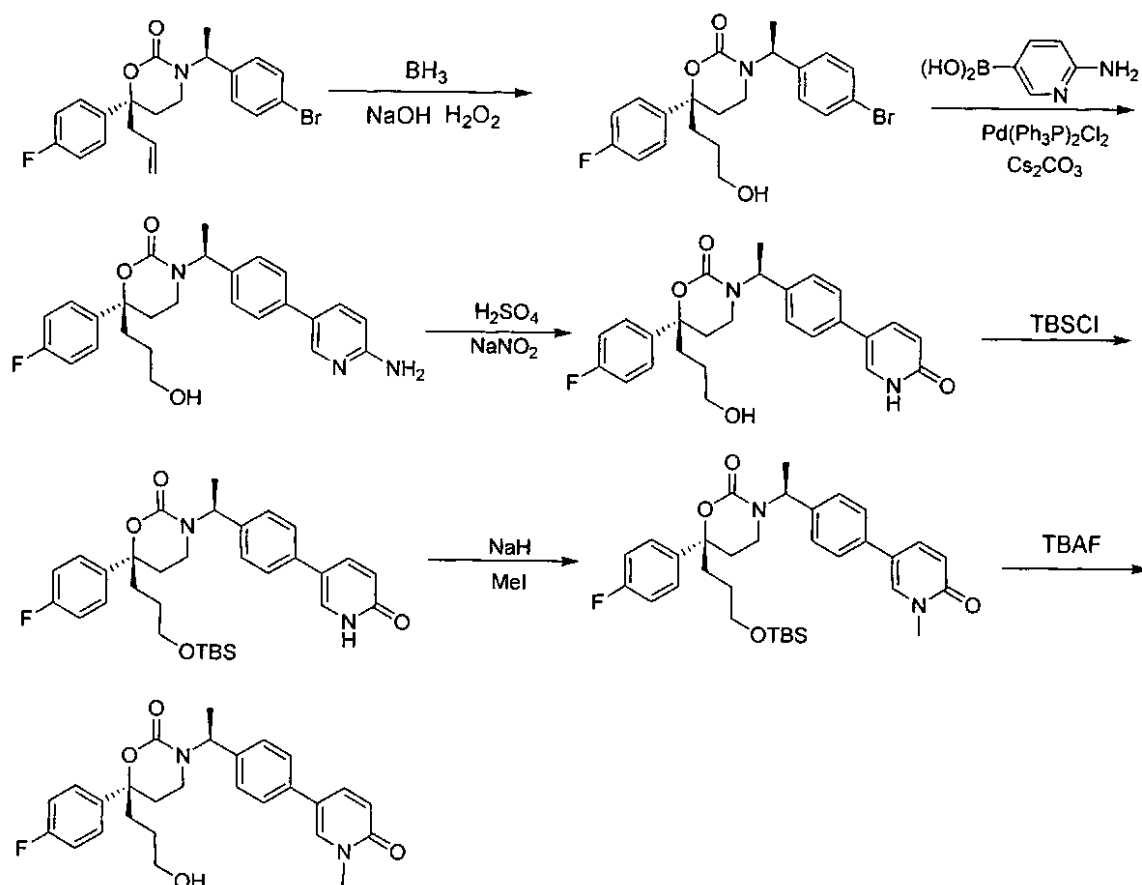
12H), 1,51 (t, 3H), 1,94 (m, 2H), 2,16 (m, 5H), 2,33 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 6,99 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,61 (m, 2H).

Etapa 4

- 5 Una mezcla de (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (700 mg, 1,41 mmol), 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (398 mg, 2,12 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (70 mg) y Cs₂CO₃ (1,5 ml, 3,0 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua.
- 10 La fase orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para producir (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (150 mg, 22%). ¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,12 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,51 (t, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,63 (s, 3H),
- 15 5,69 (c, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,99 (m, 4H), 7,18 (m, 2H) δ 7,27 (m, 2H) δ 7,42 (m, 1H), 7,52 (m, 1H).

EJEMPLO 33

- (R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona
- 20



Etapa 1

A una solución de (*R*)-6-allyl-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,19 g, 2,8 mmol) en THF (30 ml) se le añadió BH_3 THF (8,5 ml, 1 mol/l, 8,5 mmol) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla formada se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua. Después, a la mezcla anterior se le añadieron NaOH (1 mol/l, 6 ml) y H_2O_2 (5 ml). Cuando finalizó la reacción, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,13 g, 92%).

Etapa 2

Una mezcla de (*R*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-1,3-oxazinan-2-ona (520 mg, 1,2 mmol), ácido 6-aminopiridin-3-ilborónico (280 mg, 1,44 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (100 mg) y una solución ac. de Cs_2CO_3 (3 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La fase orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-1,3-oxazinan-2-ona (400

mg,74%).

Etapas 3

Se disolvió (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-1,3-oxazinan-2-ona (400 mg, 0,88 mmol) en 3,5 M H₂SO₄ (10 ml) y se añadió NaNO₂ 2 M (6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de NaOH (al 8%) y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (*R*)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (350 mg, 0,78 mmol). ¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,10-1,25 (m, 8H), 1,37 (m, 1H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,78-1,93 (m, 2H), 2,10-2,38 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,31-3,97 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 5,53-5,63 (m, 1H), 6,85-7,15 (m, 3H), 7,35-7,55 (m, 1H), 7,75-7,89 (m, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H).

Etapas 4

Una mezcla de (*R*)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,78 mmol), imidazol (142,8 mg, 2,1 mmol) y *terc*-butilclorodimetilsilano (350 mg, 2,34 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (*R*)-6-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propil)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona en bruto (120 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 5

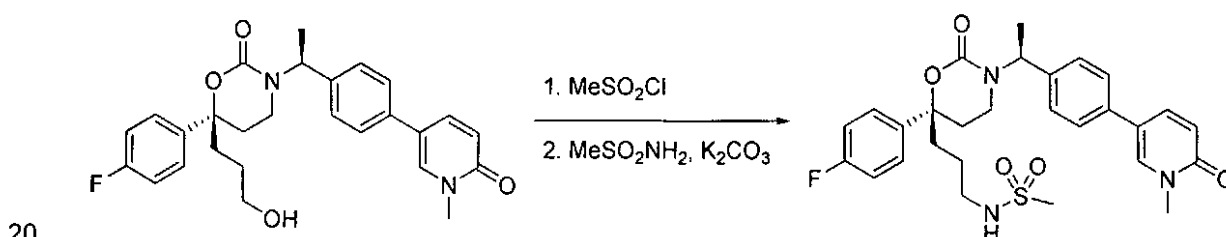
A una suspensión de NaH (18 mg, 0,72 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió una solución de (*R*)-6-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propil)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,18 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después, se añadió CH₃I (613 mg, 43,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución ac. de NH₄Cl. La fase orgánica se separó y se concentró para dar (*R*)-6-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propil)-6-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (104 mg,100%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6

Una mezcla de (R)-6-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 0,35 mmol) y TBAF (182 mg, 0,7 mmol) en CH₃CN se agitó y se calentó a reflujo durante 15 min. Cuando finalizó la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (5,01 mg, 4%). *t_R* del Método 2 de LC-MS = 1,065 min, *m/z* = 464,21; ¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,38 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 5,63 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,87-6,98 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,55 (m, 1H).

EJEMPLO 34

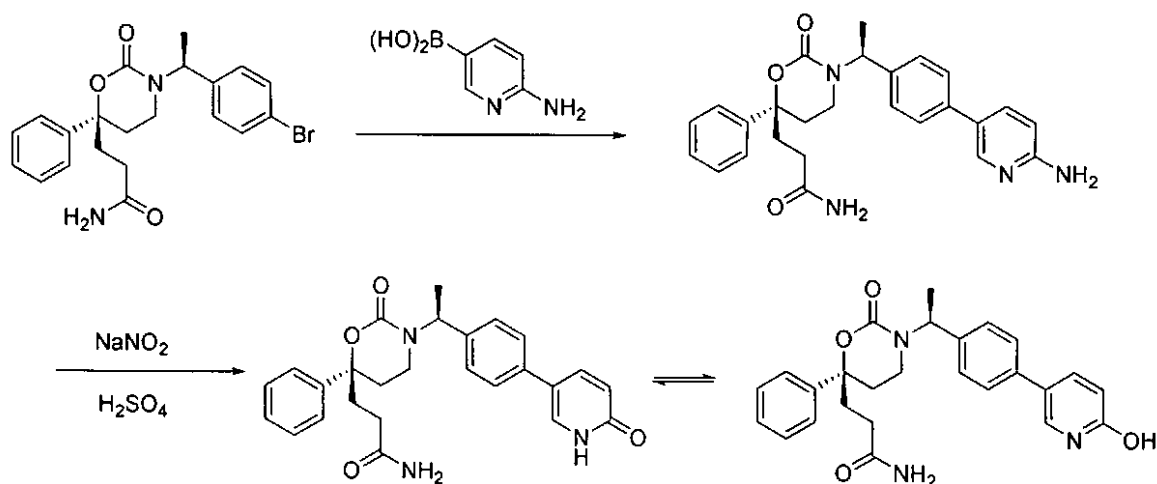
N-(3-((R)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propil)metanosulfonamida



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona por tratamiento con (i) MeSO₂Cl y (ii) MeSO₂NH₂. *t_R* del Método 2 de LC-MS = 1,02 min, *m/z* = 542,3; ¹H RMN (CDCl₃) 1,35 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,17-2,33 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,38 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,99 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,63 (d, 1H).

EJEMPLO 35

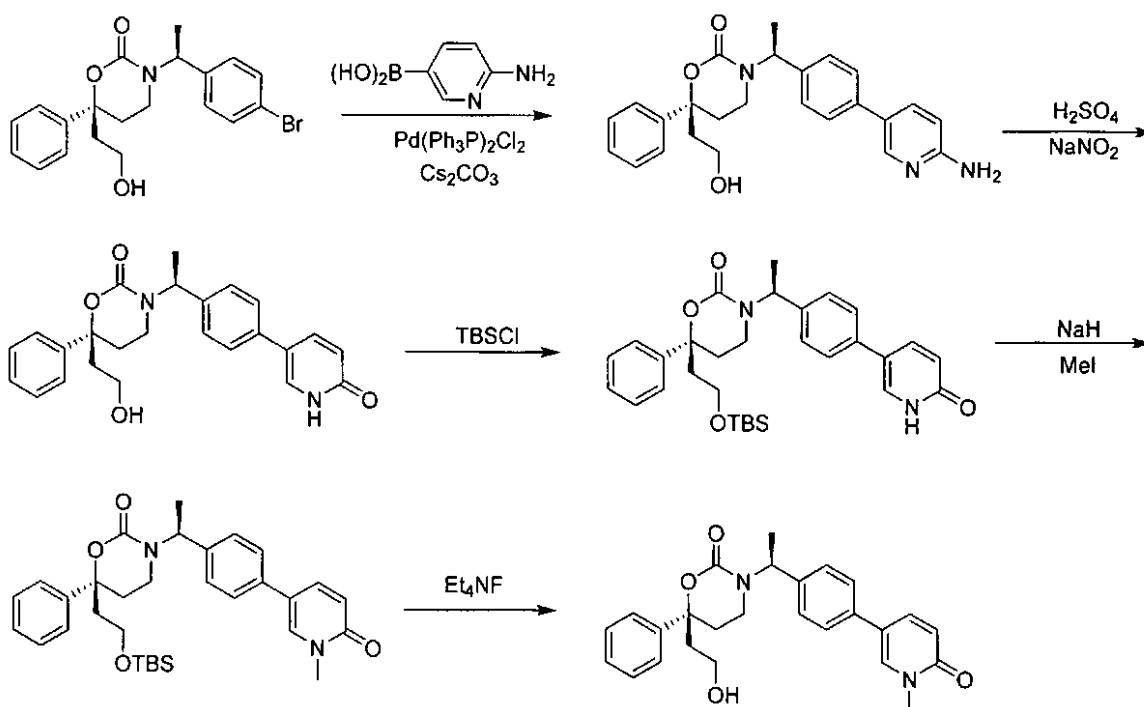
30 3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 33 Etapas 2 y 3. t_R del Método 2 de LC-MS = 0,999 min, m/z = 446,1; ^1H RMN (CD_3OD) 1,53 (d, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,18-2,34 (m, 4H), 2,35-2,51 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,24-7,44 (m, 7H), 7,59 (m, 1H), 7,87 (m, 1H).

EJEMPLO 36

(S)-6-(2-hidroxietil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxietil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 33 Etapas 2 a 6. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,038 min, m/z = 433,1; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,48 (d, 3H), 2,06-2,19 (m,

2H), 2,11-2,31 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 7,47 (d, 1H).

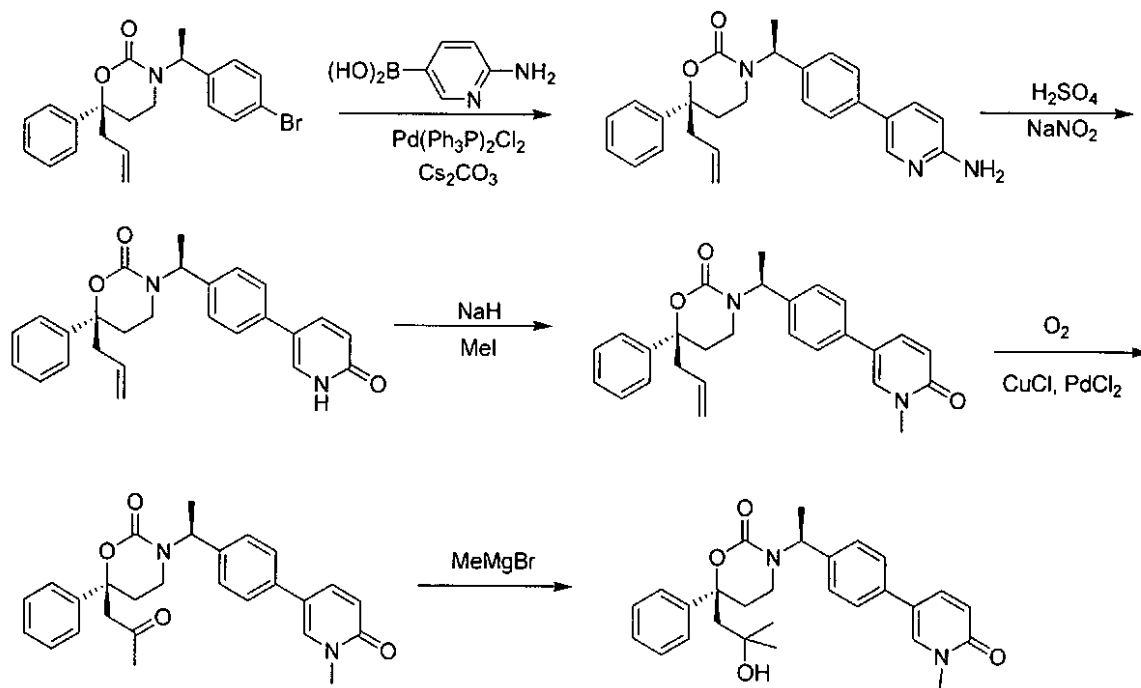
5

EJEMPLO 37

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

Método 1

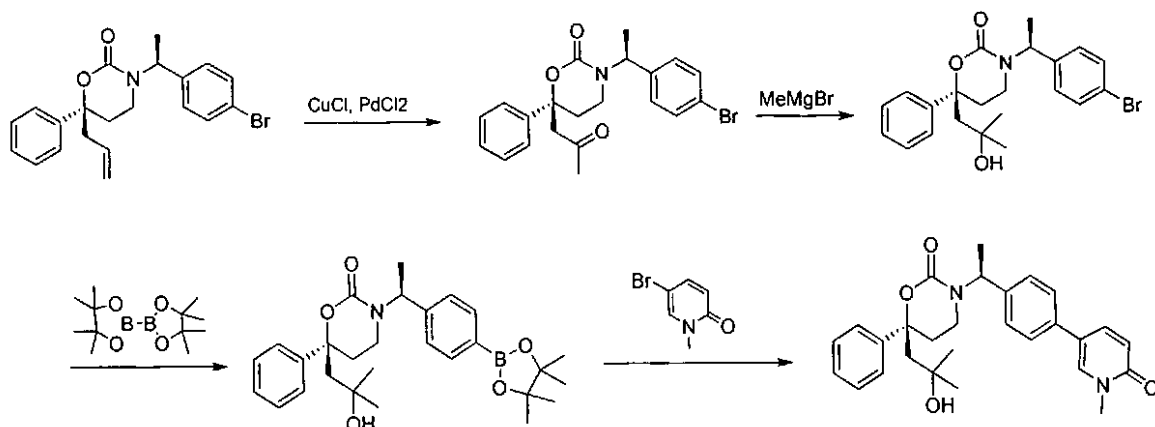
10



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 33 Etapas 2, 3 y 5, seguido de procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 1 Método 1 Etapas 4 y 6. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,116 min, m/z = 461,1; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,09 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,51 (m, 3H), 2,05-2,20 (4H), 2,40 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 5,64 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 7,50 (m, 1H).

20

Método 2



Etapa 1

A una solución de (*R*)-6-alil-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (20 g, 50 mmol) y CuCl (12,4 g, 125 mmol) en DMF seca (50 ml) se le añadieron H₂O (12 ml) y PdCl₂ (2,66 g, 15 mmol) a 0 ~ -5°C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a ta gradualmente durante 48 h en una atmósfera de O₂. Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se retiró por filtración. Se añadieron agua (200 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna para dar (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (12 g, 58%).

Etapa 2

A una solución de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-oxopropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (12 g, 28,8 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (48 ml, 144 mmol) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl (50 ml) en un baño de agua enfriada con hielo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral para producir (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6,6 g, 53%).

Etapa 3

A una solución de (*S*)-3-((*S*)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-

metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6,6 g, 15,2 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,1 g, 24,3 mmol) en DMSO seco (20 ml) se le añadieron KOAc (4,8 g, 48,6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (372 mg, 0,46 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 100°C durante 20 h.

5 Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se retiró por filtración. Se añadieron agua (60 ml) y EtOAc (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por

10 cromatografía en columna para dar (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-an-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (4,4 g, 60%).

Etapa 4

15 A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,2 g, 4,58 mmol) y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,37 g, 7,33 mmol) en 1,4-dioxano seco (4 ml) se le añadió una solución acuosa de CsCO₃ (10 ml, 10 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (967 mg, 1,38 mmol). Después de la adición, la mezcla se

20 calentó a 110°C durante 30 min en un microondas. Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida había desaparecido, el sólido se retiró por filtración. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró

25 para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (730 mg, 35%). ¹H RMN (CDCl₃): 1,09 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,51 (m, 3H), 2,05-2,20 (4H), 2,40 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 5,64 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,48 (m,

30 1H), 7,50 (m, 1H). El compuesto se recristalizó por dos métodos.

Método de Recristalización A

Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (aprox. 2,94 g) y acetato de isopropilo (160 mL) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente o

35 se calentó a 50°C hasta que se disolvió la mayor parte del sólido. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de HPLC y después el filtrado se agitó

lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a *ta* a alto vacío para producir 1,43 g (49%) de un sólido cristalino. P.f. 95-101°C. Se determinó que esta forma era un hidrato que liberó un 3,6% en peso de agua tras el calentamiento. La cristalografía por rayos X de un solo cristal, realizada por procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 48 y 75 mostró que esta forma era un monohidrato.

Método de Recristalización B

Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (aprox. 10,03 g) y acetato de isopropilo (600 ml) se calentó a reflujo en un baño de aceite a 130°C hasta que se disolvió completamente el sólido para formar una solución homogénea. El calentamiento se interrumpió y la solución resultante se agitó lentamente mientras se enfriaba lentamente a temperatura ambiente en el baño de aceite durante una noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a *ta* a alto vacío para producir 7,30 g (73%) de un sólido cristalino. P.f. 180~181°C. Se determinó que esta forma era anhidra.

Determinación de la Estructura por rayos X del Monohidrato del Ejemplo 37

El monohidrato del Ejemplo 37, $C_{28}H_{32}N_2O_4 \cdot H_2O$, cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1$ (ausencias sistemáticas 0k0: k=impar) con $a=13,3180(13)\text{\AA}$, $b=6,4263(6)\text{\AA}$, $c=14,6616(14)\text{\AA}$, $\beta=94,671(3)^\circ$, $V=1250,7(2)\text{\AA}^3$, $Z=2$ y $d_{\text{calc}}=1,271\text{ g/cm}^3$. Los datos de intensidad de rayos X se recogieron en un detector de área Rigaku Mercury CCD empleando radiación Mo- K_α de grafito-monocromado ($\lambda=0,71073\text{ \AA}$) a una temperatura de 143K. La indización preliminar se realizó a partir de una serie de doce imágenes de rotación de $0,5^\circ$ con exposiciones de 30 segundos. Se recogió un total de 458 imágenes de rotación con una distancia del cristal al detector de 35 mm, un ángulo de giro 2θ de -12° , anchuras de rotación de $0,5^\circ$ y exposiciones de 45 segundos: la exploración N° 1 era una exploración- ϕ de 135° a 315° a $\omega = 10^\circ$ y $\chi = 20^\circ$; la exploración N° 2 era una exploración- ω de -20° a 5° a $\chi = -90^\circ$ y $\phi = 45^\circ$; la exploración N° 3 era una exploración- ω de -14° a 10° a $\chi = -90^\circ$ y $\phi = 0^\circ$. Las imágenes de rotación se procesaron usando CrystalClear (CrystalClear: Rigaku Corporation, 1999,), produciendo un listado de valores F^2 y $\sigma(F^2)$ no promediados que después se hicieron pasar al paquete de programas CrystalStructure (CrystalStructure: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku

Corp. Rigaku/MS (2002)) para procesamiento adicional y solución de la estructura en un ordenador Dell Pentium III. Se midió un total de 7348 reflexiones dentro de los intervalos $5,58 \leq 2\theta \leq 50,02^\circ$, $-14 \leq \eta \leq 15$, $-6 \leq \kappa \leq 7$, $-17 \leq \lambda \leq 15$ produciendo 3878 reflexiones únicas ($R_{\text{int}} =$
 5 0,0164). Los datos de intensidad se corrigieron para los efectos de Lorentz y polarización y para absorción usando REQAB (transmisión mínima y máxima 0,844, 1,000).

La estructura se resolvió por métodos directos (SIR97 (SIR97: Altomare, A., M. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A.
 10 Moliterni, G. Polidori & R. Spagna (1999). *J. Appl. Cryst.*, **32**, 115-119)). El refinamiento fue por mínimos cuadrados de matriz completa, basado en F^2 usando SHELXL-97 (SHELXL-97: Programa para el Refinamiento de Estructuras Cristalinas, Sheldrick, G.M. (1997), Universidad de Göttingen, Alemania). Todas las reflexiones se usaron durante el refinamiento (las F^2 que
 15 fueron experimentalmente negativas se reemplazaron por $F^2 = 0$). El esquema de ponderación usado era $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + 0,0507P^2 + 0,0056P]$ donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno se refinaron isotrópicamente. El refinamiento convergió a $R_1 = 0,0327$ y $wR_2 = 0,0741$ para 3641 reflexiones, para las cuales $F > 4\sigma(F)$ y
 20 $R_1 = 0,0356$, $wR_2 = 0,0770$ y GOF = 1,071 para las 3878 reflexiones únicas, distintas de cero, y 453 variables:

$$R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$$

$$wR_2 = \{ \sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w (F_o^2)^2 \}^{1/2}$$

$$25 \quad \text{GOF} = \{ \sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (n - p) \}^{1/2}$$

donde n = el número de reflexiones y p = el número de parámetros refinados. El máximo Δ/σ en el ciclo final de mínimos cuadrados era 0,000 y los dos picos más prominentes en la diferencia de Fourier final eran +0,126 y -0,156 e/Å³.

30 Tabla A. enumera información de celda, parámetros de recogida de datos, y datos de refinamiento. Los parámetros posicionales finales y térmicos isotrópicos equivalentes se dan en la Tabla B. Los parámetros térmicos anisotrópicos están en la Tabla C.

Tabla A. Resumen de Determinación de Estructura del Monohidrato del Ejemplo 37

	Fórmula:	$C_{28}H_{22}N_2O_4 \cdot H_2O$
5	Peso fórmula:	478,57
	Clase cristalina:	monoclínico
	Grupo espacial:	$P2_1$ (#4)
	Z	2
	Constantes de celda:	
10	a	13,3180(13)Å
	b	6,4263(6)Å
	c	14,6616(14)Å
	β	94,671(3)°
	V	1250,7(2)Å ³
15	μ	0,87 cm ⁻¹
	tamaño del cristal, mm	0,34 x 0,12 x 0,07
	D _{calc}	1,271 g/cm ³
	F(000)	512
	Radiación:	Mo-K α (λ =0,71073Å)
20	Intervalo 2 θ	5,58 – 50,02 °
	hkl recogido:	-14 ≤ η ≤ 15; -6 ≤ κ ≤ 7; -17 ≤ λ ≤ 15
	Nº reflexiones medidas:	7348
	Nº reflexiones únicas:	3878 (R _{int} =0,0164)
25	Nº reflexiones observadas	3641 (F>4 σ)
	Nº reflexiones usadas en el refinamiento	3878
	Nº parámetros	453
	Índices R (F>4 σ)	R ₁ =0,0327 wR ₂ =0,0741
30	Índices R (todos los datos)	R ₁ =0,0356 wR ₂ =0,0770
	GOF:	1,071
	Picos de Diferencia Final, e/Å ³	+0,126, -0,156

Tabla B. Parámetros Posicionales Refinados para el Monohidrato del Ejemplo 37

Átomo x y z U _{eq} , Å ²				
C1	0,26084(12)	0,6441(3)	0,04394(11)	0,0257(4)
C2	0,18059(11)	0,7202(3)	0,18228(11)	0,0256(4)
C3	0,24317(13)	0,3609(3)	0,15652(11)	0,0273(4)
C4	0,23141(13)	0,4175(3)	0,05530(12)	0,0279(4)
C5	0,20783(13)	0,4862(3)	0,31228(11)	0,0265(4)
C6	0,31214(12)	0,4069(3)	0,34628(11)	0,0257(4)
C7	0,33149(12)	0,2036(3)	0,37391(11)	0,0275(4)
C8	0,42946(12)	0,1350(3)	0,39698(12)	0,0285(4)
C9	0,51160(12)	0,2672(3)	0,39040(11)	0,0259(4)
C10	0,49143(14)	0,4714(3)	0,36273(13)	0,0332(4)
C11	0,39419(13)	0,5402(3)	0,34183(13)	0,0337(4)
C12	0,61661(12)	0,1894(3)	0,40629(10)	0,0261(4)
C13	0,69391(12)	0,3119(3)	0,44100(12)	0,0288(4)
C14	0,81872(12)	0,0435(3)	0,42781(11)	0,0322(4)
C15	0,73791(13)	-0,0848(3)	0,39052(13)	0,0347(4)
C16	0,64152(13)	-0,0148(3)	0,38095(13)	0,0316(4)
C17	0,11974(13)	0,3459(3)	0,33161(13)	0,0308(4)
C18	0,8723(2)	0,3836(4)	0,4866(2)	0,0448(6)
C19	0,36756(12)	0,6953(3)	0,08492(10)	0,0252(4)
C20	0,38835(13)	0,8848(3)	0,12700(12)	0,0322(4)
C21	0,48576(14)	0,9382(4)	0,16024(13)	0,0365(5)
C22	0,56470(14)	0,8013(4)	0,15183(13)	0,0376(5)
C23	0,54480(14)	0,6122(4)	0,11008(13)	0,0394(5)
C24	0,44725(13)	0,5584(3)	0,07634(12)	0,0327(4)
C25	0,25008(13)	0,7270(3)	-0,05467(12)	0,0296(4)
C26	0,16219(13)	0,6620(3)	-0,12314(12)	0,0330(4)
C27	0,1729(2)	0,7843(4)	-0,21160(14)	0,0426(5)
C28	0,0585(2)	0,7030(4)	-0,09002(14)	0,0431(5)
N1	0,20819(10)	0,5306(2)	0,21329(9)	0,0249(3)
N2	0,79116(10)	0,2432(3)	0,45199(9)	0,0309(4)
O1	0,18963(8)	0,7664(2)	0,09316(7)	0,0269(3)
O2	0,14620(9)	0,8564(2)	0,22967(8)	0,0331(3)

Átomo x y z Ueq, Å ²				
O3	0,90880(9)	-0,0090(3)	0,43797(9)	0,0431(4)
O4	0,17736(10)	0,4451(2)	-0,13975(9)	0,0378(3)
H3a	0,3181(13)	0,331(3)	0,1766(12)	0,028(5)
H3b	0,2034(14)	0,229(4)	0,1670(12)	0,033(5)
H4	0,129(2)	0,406(5)	-0,189(2)	0,084(9)
H4a	0,158(2)	0,400(3)	0,0311(13)	0,040(5)
H4b	0,272(2)	0,314(4)	0,019(2)	0,048(6)
H5	0,1980(13)	0,625(3)	0,3374(12)	0,028(5)
H7	0,2761(13)	0,104(3)	0,3761(12)	0,029(5)
H8	0,4408(12)	-0,012(3)	0,4184(12)	0,027(5)
H10	0,551(2)	0,567(4)	0,3546(14)	0,044(6)
H11	0,383(2)	0,688(4)	0,3194(14)	0,041(5)
H13	0,6829(13)	0,453(4)	0,4616(12)	0,033(5)
H15	0,7581(14)	-0,231(4)	0,3692(13)	0,038(5)
H16	0,588(2)	-0,102(4)	0,350(2)	0,051(6)
H17a	0,125(2)	0,202(4)	0,299(2)	0,050(6)
H17b	0,1208(13)	0,321(3)	0,3978(14)	0,032(5)
H17c	0,054(2)	0,412(4)	0,3103(13)	0,039(5)
H18a	0,921(2)	0,388(5)	0,445(2)	0,079(8)
H18b	0,840(2)	0,499(6)	0,510(2)	0,092(10)
H18c	0,911(2)	0,315(6)	0,540(2)	0,103(11)
H20	0,333(2)	0,980(5)	0,131(2)	0,065(7)
H21	0,4975(14)	1,079(4)	0,1869(14)	0,043(6)
H22	0,636(2)	0,834(4)	0,1769(14)	0,049(6)
H23	0,600(2)	0,514(4)	0,1029(13)	0,044(6)
H24	0,4343(14)	0,427(4)	0,0444(14)	0,038(5)
H25a	0,2503(13)	0,882(4)	-0,0512(12)	0,030(5)
H25b	0,3131(13)	0,680(3)	-0,0832(11)	0,023(4)
H27a	0,124(2)	0,731(4)	-0,259(2)	0,042(5)
H27b	0,165(2)	0,943(5)	-0,197(2)	0,066(7)
H27c	0,239(2)	0,752(4)	-0,2360(14)	0,044(6)
H28a	0,0495(14)	0,617(4)	-0,030(2)	0,048(6)
H28b	0,052(2)	0,865(5)	-0,076(2)	0,058(7)
H28c	0,004(2)	0,655(4)	-0,141(2)	0,048(6)
O5	-0,04759(10)	0,7816(3)	0,28103(11)	0,0424(4)

Átomo x y z Ueq, Å²				
H5a	0,020(2)	0,821(5)	0,272(2)	0,074(8)
H5b	-0,055(2)	0,834(5)	0,332(2)	0,083(10)
$U_{eq} = \frac{1}{3}[U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}aa^*bb^*\cos\gamma + 2U_{13}aa^*cc^*\cos\beta + 2U_{23}bb^*c^*\cos\alpha]$				

**Tabla C. Parámetros Térmicos Refinados (U's) para el Monohidrato del
Ejemplo 37**

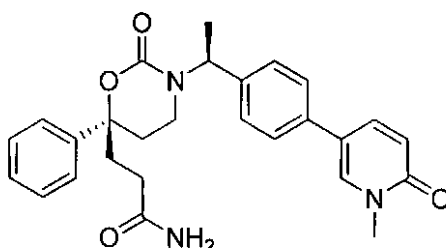
Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C1	0,0236(8)	0,0275(10)	0,0261(9)	-0,0028(8)	0,0023(6)	0,0036(7)
C2	0,0217(8)	0,0252(10)	0,0300(9)	0,0005(8)	0,0018(6)	0,0019(7)
C3	0,0336(9)	0,0215(10)	0,0271(9)	-0,0028(8)	0,0045(7)	0,0033(8)
C4	0,0307(9)	0,0258(10)	0,0267(9)	-0,0023(8)	0,0000(7)	-0,0016(8)
C5	0,0284(9)	0,0259(11)	0,0252(9)	-0,0016(8)	0,0019(6)	0,0054(7)
C6	0,0273(8)	0,0277(10)	0,0220(8)	-0,0030(8)	0,0013(6)	0,0018(7)
C7	0,0247(9)	0,0283(10)	0,0302(9)	0,0040(8)	0,0049(6)	-0,0030(8)
C8	0,0276(9)	0,0263(11)	0,0317(9)	0,0058(8)	0,0027(7)	0,0010(8)
C9	0,0261(8)	0,0281(10)	0,0229(8)	-0,0020(8)	-0,0011(6)	-0,0030(7)
C10	0,0306(9)	0,0254(11)	0,0424(10)	0,0007(9)	-0,0050(7)	-0,0061(8)
C11	0,0348(10)	0,0211(10)	0,0434(11)	-0,0002(9)	-0,0071(7)	-0,0021(8)
C12	0,0262(8)	0,0289(10)	0,0230(8)	0,0008(8)	0,0013(6)	-0,0020(7)
C13	0,0235(9)	0,0348(12)	0,0280(9)	-0,0038(8)	0,0018(6)	-0,0010(8)
C14	0,0297(9)	0,0448(13)	0,0221(8)	0,0032(9)	0,0021(6)	0,0042(9)
C15	0,0328(10)	0,0318(12)	0,0395(10)	0,0026(9)	0,0029(7)	0,0047(9)
C16	0,0284(9)	0,0283(11)	0,0376(10)	0,0025(9)	-0,0001(7)	-0,0011(8)
C17	0,0262(9)	0,0374(12)	0,0292(10)	0,0034(9)	0,0038(7)	0,0032(8)
C18	0,0231(9)	0,062(2)	0,0490(12)	-0,0180(12)	0,0007(9)	-0,0071(10)
C19	0,0268(9)	0,0268(10)	0,0225(8)	-0,0011(8)	0,0047(6)	0,0008(7)
C20	0,0313(9)	0,0317(11)	0,0340(10)	-0,0011(9)	0,0044(7)	0,0019(9)
C21	0,0379(10)	0,0361(12)	0,0354(10)	-0,0036(9)	0,0021(7)	-0,0098(9)
C22	0,0295(10)	0,0527(14)	0,0303(10)	0,0015(10)	0,0011(7)	-0,0058(9)
C23	0,0269(10)	0,0524(14)	0,0393(11)	-0,0022(10)	0,0047(7)	0,0094(10)
C24	0,0335(9)	0,0339(12)	0,0310(10)	-0,0047(9)	0,0039(7)	0,0050(8)
C25	0,0313(9)	0,0306(12)	0,0274(9)	0,0036(8)	0,0056(7)	0,0019(8)
C26	0,0342(10)	0,0346(12)	0,0295(9)	0,0017(9)	-0,0007(7)	0,0043(8)
C27	0,0501(12)	0,050(2)	0,0281(10)	0,0031(10)	0,0021(9)	0,0070(11)
C28	0,0337(10)	0,060(2)	0,0351(11)	0,0011(11)	-0,0005(8)	0,0065(10)
N1	0,0282(7)	0,0225(8)	0,0241(7)	-0,0002(6)	0,0031(5)	0,0034(6)
N2	0,0231(7)	0,0421(11)	0,0273(7)	-0,0062(7)	0,0004(5)	-0,0018(7)
O1	0,0266(6)	0,0277(7)	0,0271(6)	0,0028(5)	0,0051(4)	0,0070(5)
O2	0,0373(6)	0,0269(7)	0,0364(7)	-0,0009(6)	0,0101(5)	0,0095(6)

O3	0,0280(7)	0,0620(11)	0,0387(7)	0,0003(7)	0,0001(5)	0,0109(6)
O4	0,0378(7)	0,0382(8)	0,0358(7)	-0,0046(6)	-0,0064(5)	0,0040(6)
O5	0,0347(8)	0,0494(10)	0,0428(8)	-0,0025(8)	0,0019(6)	0,0070(7)

La forma del parámetro de desplazamiento anisotrópico es:
 $\exp[-2\pi^2(a^2U_{11}h^2+b^2U_{22}k^2+c^2U_{33}l^2+2b^*c^*U_{23}kl+2a^*c^*U_{13}hl+2a^*b^*U_{12}hk)]$.

EJEMPLO 38

3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida



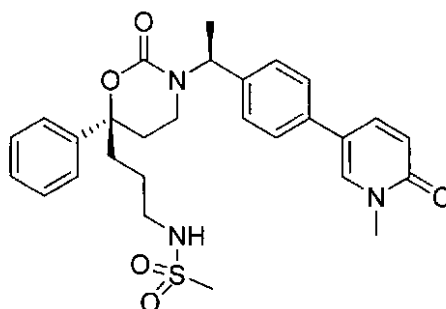
5

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 29 Etapa 2 seguido de tratamiento con (i) reactivo de Jones y (ii) NH₃, EDC y HOBt. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,028 min, m/z = 460,2; ¹H RMN (CDCl₃) 1,53 (d, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,11-2,42 (m, 5H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,95-7,03 (d, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,24-7,41 (m, 5H), 7,52 (m, 1H).

15

EJEMPLO 39

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propil)metanosulfonamida



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona por tratamiento con (i) MeSO₂Cl y (ii) MeSO₂NH₂, K₂CO₃. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,095 min, m/z = 524,1; ¹H RMN (CDCl₃) 1,30-1,41 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 3H), 2,09-2,20 (m, 3H), 2,22-2,32 (m, 2H), 2,88 (s,

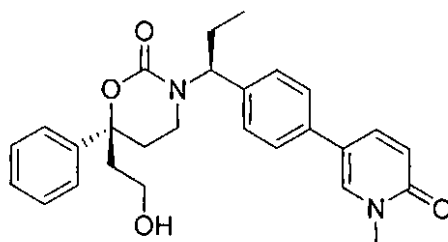
20

156

3H), 3,06 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H).

EJEMPLO 40

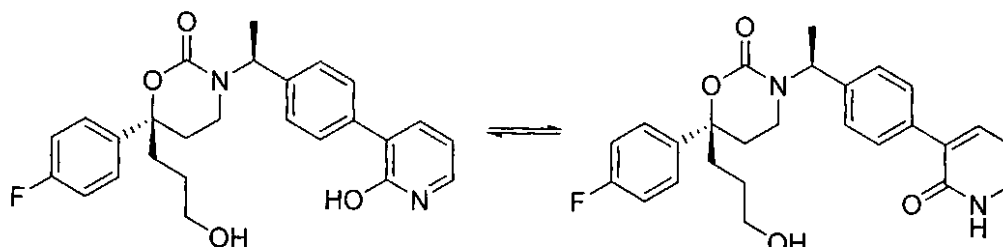
5 (S)-6-(2-hidroxietil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-(2-hidroxietil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un
 10 procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 18 usando 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 2. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,627 min, m/z = 447,1; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,06 (m, 3H), 1,87-2,06 (m, 2H), 2,11-2,28 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 4H), 7,41 (s, 1H),
 15 7,56 (m, 1H).

EJEMPLO 41

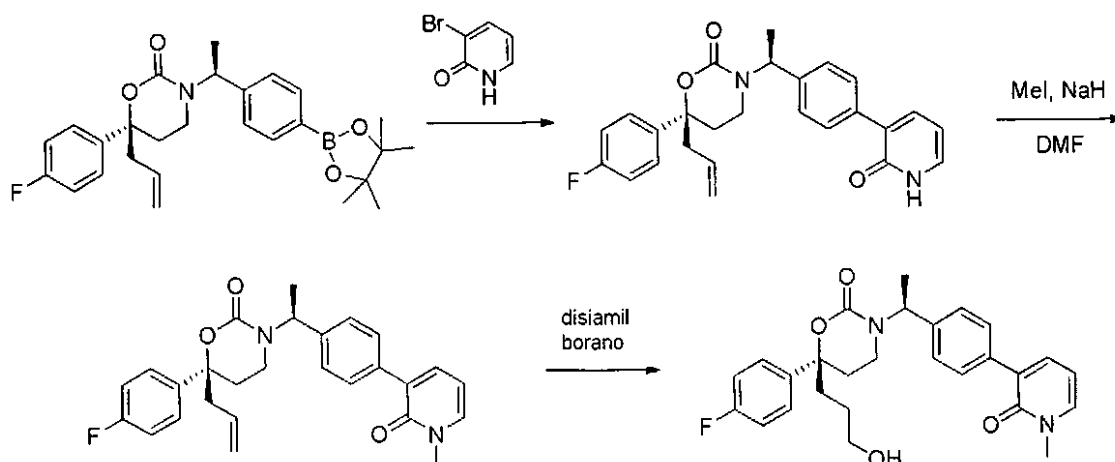
(R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



20 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 3-bromo-2-hidroxipiridina usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3 Etapa 2, seguido de un procedimiento análogo al descrito en el
 25 Ejemplo 29 Etapa 2. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,24, m/z = 452($M+1$); ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,76 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,75 (t, 1H), 5,70 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,54 (d, 3H).

EJEMPLO 42

(R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



5 Etapa 1

Se mezclaron (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (18 mg, 0,039 mmol), 3-bromo-2-hidroxipiridina (14 mg, 2 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (3 mg, al 10% en mol), una solución ac. 2 M de Na₂CO₃ (800 µl) y 1,4-dioxano (1,5 ml). La mezcla se
 10 evacuó y se recargó con gas N₂ (3 x) antes de calentarse durante una noche a 85°C. Después de enfriarse a ta, la mezcla se filtró y se acidificó con una solución ac. al 5% de HCl antes de purificarse por HPLC prep. para producir (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (7,2 mg, 43% de rendimiento). LC-MS Método 1 t_R=1,57 min,
 15 m/z 433 (M+1).

Etapa 2

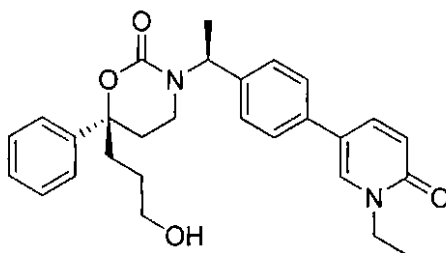
Una solución de (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (15,5 mg, 0,036 mmol) en DMF
 20 seca (1 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 3 mg, 2 equiv.). Después de 20 min, se añadió yodometano (4,5 µl, 2 equiv.). La mezcla se agitó durante 20 min más antes de calentarse lentamente a ta y se agitó durante 2 h. El análisis por LC-MS reveló que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (1 ml) y se purificó por
 25 HPLC prep. para producir (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (13,3 mg, 83% de rendimiento). LC-MS Método 1 t_R=1,63 min, m/z 447 (M+1).

Etapa 3

Una solución de (R)-6-alil-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (13,3 mg, 0,030 mmol) en THF seco (1,5 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió disiamil borano (0,5 M en THF, 500 µl, en exceso). Después de 10 min, la mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C y se inactivó con agua (1 ml) y NaBO₃ (10 mg). La mezcla se concentró y se purificó por HPLC prep. para producir (R)-6-(4-fluorofenil)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (4,2 mg, 30% de rendimiento). t_R del Método 1 de LC-MS = 1,33 min, m/z = 487(M+1); ¹H RMN (CD₃Cl) δ 7,47 (dd, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,39 (t, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,40-2,14 (m, 3H), 1,54 (d, 3H).

EJEMPLO 43

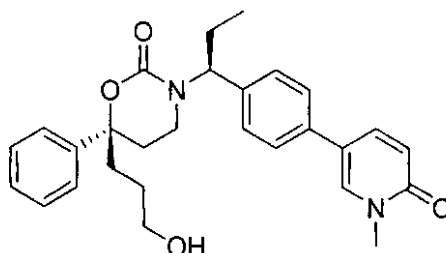
(R)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 30 usando yoduro de etilo en la Etapa 1, para producir 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona que se usó en la Etapa 2. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,297 min, m/z = 461,1; ¹H RMN (CDCl₃) 1,31 (m, 1H), 1,36 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 6,91 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,18-7,33 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,61 (d, 1H).

EJEMPLO 44

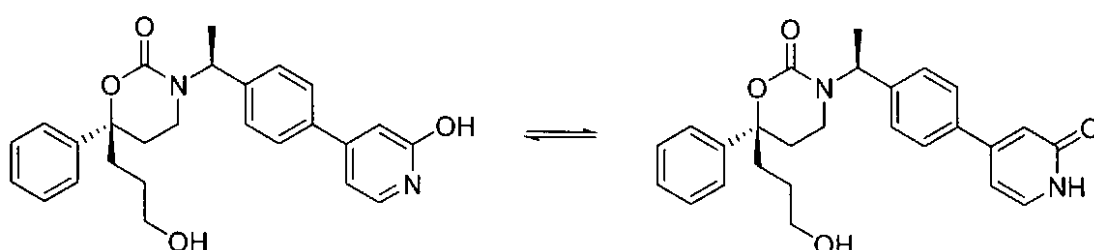
(R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 30 Etapa 2. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,113 min, m/z = 461,1; ^1H RMN ($CDCl_3$) 0,95 (t, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 2H), 2,11-2,32 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (m, 1H).

EJEMPLO 45

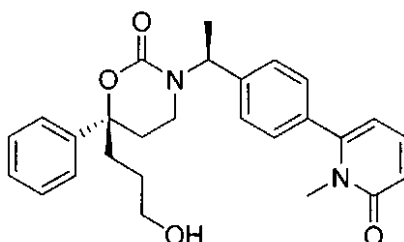
(R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(2-hidroxipiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-2-hidroxipiridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 30 Etapa 2. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,019 min, m/z = 865,4; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,29-1,40 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,83-2,01 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,21-2,37 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 5,63 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,21-7,33 (m, 7H), 7,39 (d, 1H).

EJEMPLO 46

(R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 30 Etapa 2. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,088 min, m/z = 447; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,38 (m, 1H), 1,56 (d, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,95-2,08 (m,

2H), 2,23 (m, 1H), 2,37 (s, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 4H), 7,21-7,39 (m, 5H), 7,53 (t, 1H).

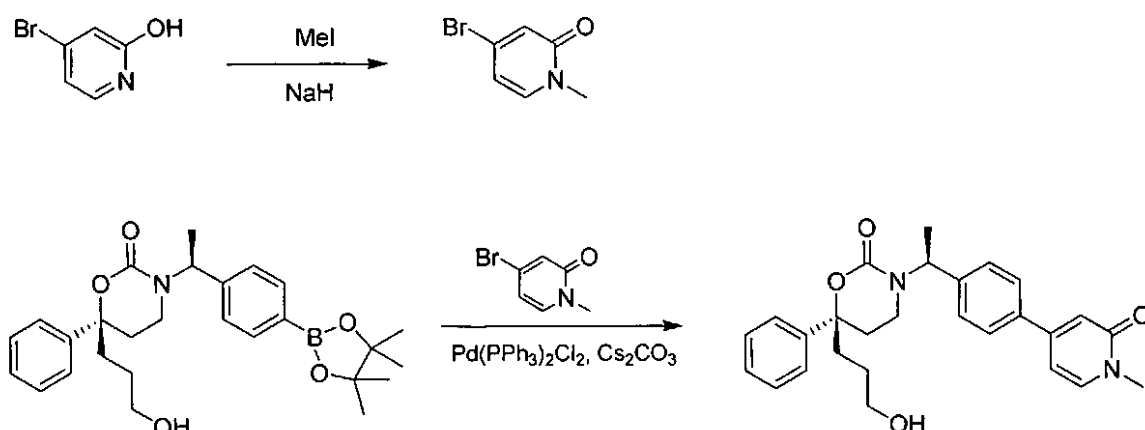
Se preparó 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona a partir de 6-bromopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59

5 Etapa 1.

EJEMPLO 47

(R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-
6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

10



Etapa 1

A una suspensión de NaH (80 mg, 2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 4-bromopiridin-2-ol (80 mg, 0,46 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después, a la mezcla anterior se le añadió CH₃I (355 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante una columna para dar 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (42,3 mg, 50%).

20

Etapa 2

Una mezcla de (R)-6-(3-hidroxipropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (50 mg, 0,11 mmol) y 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (30 mg, 0,16 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg) y una solución ac. de Cs₂CO₃ (4 ml, 2 M) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. Cuando finalizó la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó

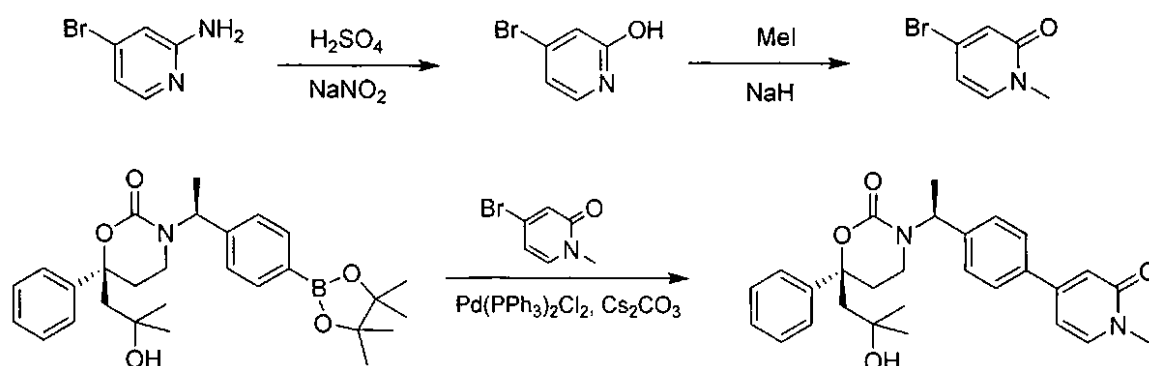
25

por TLC preparativa para dar (R)-6-(3-hidroxipropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (25 mg, 51%). ^1H RMN (CDCl_3): δ = 1,35 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,51 (m, 5H), 5,63 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 8H).

EJEMPLO 48

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

Método 1



Etapa 1

Una solución de 4-bromopiridin-2-amina (600 mg, 3,5 mmol) en una mezcla de H_2SO_4 2 M (20 ml) y Na_2NO_2 2 M (10 ml) se agitó a 0-5°C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 4-bromopiridin-2-ol (303 mg, 50%).

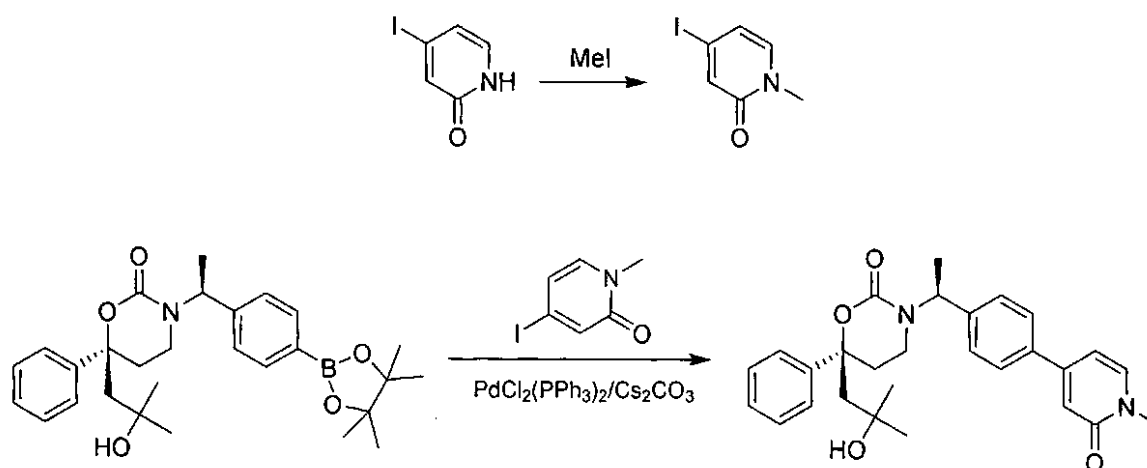
Etapa 2

A una suspensión de NaH (300 mg, 7,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 4-bromopiridin-2-ol (303 mg, 1,73 mmol) a 0°C. Después de agitar la mezcla resultante durante 1 h, se añadió CH_3I (491 mg, 3,46 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NH_4Cl . La fase orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante una columna para dar 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (161 mg, 50%).

Etapa 3

Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (200 mg, 0,42 mmol), 4-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (118 mg, 0,63 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) y una solución ac. 2 M de Cs₂CO₃ (5 ml, 10 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. Cuando finalizó la reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para dar (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (83 mg, 43%). *t_R* del Método 2 de LC-MS = 1,16 min, *m/z* = 921,5; ¹H RMN (CDCl₃) 1,11 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,22 (t, 1H), 1,52 (m, 3H), 2,21 (s, 2H), 2,22-2,34 (m, 2H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,29-7,41 (m, 8H); ¹H RMN (CD₃OD) 0,98 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,58 (d, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,30-7,40 (5H), 7,42 (d, 2H), 7,70 (d, 1H).

Método 2



20

Etapa 1

A una solución de 4-yodopiridin-2(1*H*)-ona (3 g, 0,013 mol) y K₂CO₃ (3,55 g, 0,026 mol) en DMF (30 ml) se le añadió yodometano (4,7 g, 0,033 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 4-yodo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1,6 g, 53%).

Etapa 2

Una mezcla de 4-yodo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0,909 g, 3,76 mmol), (S)-

6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (1,5 g, 3,13 mmol), Cs_2CO_3 ac. 2 M (3 ml, 6 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,201 g, 0,282 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 2 horas. La mezcla de
 5 reacción se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral para obtener
 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (399 mg, 28%). Los
 10 análisis por LC-MS y ^1H RMN (CD_3OD) fueron los mismos que los del producto preparado por el Método 1. El compuesto se recrystalizó usando los siguientes métodos.

El compuesto se obtuvo en forma de un monohidrato cristalino mediante la adición gota a gota de 60 ml de agua a una solución de 7,6 g de compuesto
 15 en 15 ml de metanol. Después de agitar durante 1 h, el sólido se filtró por succión, se lavó con agua y éter dietílico y se secó en un desecador sobre ácido sulfúrico conc./hidróxido potásico. El compuesto también se recrystalizó en agua/etanol (80:20) para producir también el monohidrato. Punto de fusión: 118-122°C.

El compuesto se recrystalizó en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 37 en el Método de Recrystalización B para dar un sólido cristalino con p.f. 106-116°C. El compuesto
 20 también se recrystalizó por este método en EtOAc (p.f. 90-93°C) en EtOAc/ $i\text{Pr}_2\text{O}$ (p.f. 102-122°C), en acetato de isobutilo (p.f. 108-126°C), en EtOH/TBME (p.f. 108-126°C) y en 2-butanona.

Esta forma cristalina puede caracterizarse mediante sus patrones característicos de difracción de rayos X en polvo (XRPD).

La forma cristalina está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 8,71, 12,93 y 19,16 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados
 30 2θ), obteniéndose dicho patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

En particular, dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 8,71, 12,93, 19,16, 19,45 y 21,06 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ), obteniéndose
 35 dicho patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Más específicamente, la forma cristalina está caracterizada por los

- siguientes parámetros de red: simetría ortorrómbica, grupo espacial $P2_12_12_1$ con los parámetros de celda, $a=9,28(1) \text{ \AA}$, $b=11,06(2) \text{ \AA}$, $c=25,52(2) \text{ \AA}$, y volumen de celda $=2616(5) \text{ \AA}^3$ obtenido por indización del diagrama de rayos X en polvo, medido a temperatura ambiente usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, que comprende picos
- 5 a grados 2Θ ($\pm 0,05$ grados 2Θ) como queda reflejado en la Tabla 1.

Tabla 1 Picos de XRPD indizados hasta 30 ° 2Θ incluyendo intensidades (normalizadas) del monohidrato del Ejemplo 48

2Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]	Indización			2Θ _{obs} – 2Θ _{calc} [°]
			h	k	l	
6,90	12,80	13	0	0	2	-0,024
8,71	10,14	100	0	1	1	0,003
10,13	8,73	12	1	0	1	-0,012
10,58	8,36	32	0	1	2	-0,004
11,78	7,51	1	1	0	2	-0,007
12,45	7,10	42	1	1	0	0,004
12,93	6,84	91	1	1	1	0,007
13,86	6,39	29	0	0	4	-0,016
14,26	6,21	52	1	1	2	0,002
16,05	5,52	39	0	2	0	0,035
16,26	5,45	41	1	1	3	0,015
16,42	5,39	49	0	2	1	0,030
17,48	5,07	2	0	2	2	0,014
18,68	4,75	39	1	2	0	0,013
19,16	4,63	76	2	0	0	0,041
19,45	4,56	70	2	0	1	0,010
19,96	4,44	44	1	2	2	0,028
20,37	4,36	52	2	0	2	0,006
20,77	4,27	18	2	1	0	0,016
21,06	4,22	57	2	1	1	0,011
21,43	4,14	38	1	2	3	0,012
21,87	4,06	54	2	1	2	-0,038
22,38	3,97	18	0	1	6	< 0,001
23,36	3,81	4	1	2	4	0,023
23,73	3,75	16	2	0	4	0,027
24,39	3,65	17	1	1	6	0,013
25,18	3,53	13	0	3	2	0,046

166

25,69	3,46	13	0	1	7	-0,023
26,31	3,38	8	0	3	3	-0,026
26,41	3,37	7	0	2	6	-0,009
27,21	3,28	32	2	2	3	0,027
27,48	3,24	5	1	1	7	0,003
28,14	3,17	4	1	2	6	-0,011
28,77	3,10	7	2	2	4	0,030
29,10	3,07	2	3	0	1	0,032
29,34	3,04	5	0	2	7	0,017
29,71	3,00	19	3	0	2	0,004
29,95	2,98	13	3	1	0	-0,037

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se registran, dentro del alcance de la presente invención, usando un difractómetro STOE - STADI P en modo transmisión equipado con un detector sensible a la posición (PSD) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X y un monocromador de germanio (radiación $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40kV, 40mA). En la Tabla 1 anterior los valores " 2θ [°]" denotan el ángulo de difracción en grados y los valores " d_{hkl} [Å]" denotan las distancias especificadas en Å entre los planos de la red. La intensidad mostrada en la Figura 1 se da en unidades de cps (recuentos por segundo).

La forma cristalina está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo, preparado usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos a grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ) como se muestra en la Figura 1.

Para permitir el error experimental, los valores 2θ descritos anteriormente deberían considerarse precisos a $\pm 0,05$ grados 2θ . Es decir, cuando se evalúa si una muestra dada de cristales del compuesto A es la forma cristalina I de acuerdo con la invención, un valor 2θ que se observa experimentalmente para la muestra debería considerarse idéntico con un valor característico descrito anteriormente si cae dentro de $\pm 0,05$ grados 2θ del valor característico.

Determinación de la Estructura por rayos X del Monohidrato del Ejemplo 48

El monohidrato del Ejemplo 48, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_5$, cristaliza en el grupo espacial

ortorrómico $P2_12_12_1$ (ausencias sistemáticas $h00$: $h=\text{impar}$, $0k0$: $k=\text{impar}$, y $00l$: $l=\text{impar}$) con $a=9,2099(11)\text{\AA}$, $b=11,0051(11)\text{\AA}$, $c=25,456(3)\text{\AA}$, $V=2580,1(5)\text{\AA}^3$, $Z=4$ y $d_{\text{calc}}=1,227\text{ g/cm}^3$. Los datos de intensidad de rayos X se recogieron en un detector de área Rigaku Mercury CCD empleando radiación Mo-K_α de grafito-monocromado ($\lambda=0,71073\text{ \AA}$) a una temperatura de 170K. La indización preliminar se realizó a partir de una serie de doce imágenes de rotación de $0,5^\circ$ con exposiciones de 30 segundos. Se recogió un total de 350 imágenes de rotación con una distancia del cristal al detector de 35 mm, un ángulo de giro 2θ de -12° , anchuras de rotación de $0,5^\circ$ y exposiciones de 20 segundos: la exploración N° 1 era una exploración- ϕ de 150° a 300° a $\omega = 10^\circ$ y $\chi = 20^\circ$; la exploración N° 2 era una exploración- ω de -20° a 5° a $\chi = -90^\circ$ y $\phi = 135^\circ$. Las imágenes de rotación se procesaron usando CrystalClear (CrystalClear (CrystalClear: Rigaku Corporation, 1999), produciendo un listado de valores F^2 y $\sigma(F^2)$ no promediados, que después se hicieron pasar al paquete de programas CrystalStructure (CrystalStructure: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corp. Rigaku/MSO (2002)) para procesamiento adicional y solución de la estructura en un ordenador Dell Pentium III. Se midió un total de 11320 reflexiones dentro de los intervalos $5,46 \leq 2\theta \leq 50,04^\circ$, $-8 \leq h \leq 10$, $-13 \leq k \leq 10$, $-30 \leq l \leq 24$ produciendo 4448 reflexiones únicas ($R_{\text{int}} = 0,0192$). Los datos de intensidad se corrigieron para los efectos de Lorentz y polarización y para absorción usando REQAB (transmisión mínima y máxima 0,822, 1,000).

La estructura se resolvió por métodos directos (SIR97) (SIR97: Altomare, A., M. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. Moliterni, G. Polidori & R. Spagna (1999). *J. Appl. Cryst.*, **32**, 115-119). El refinamiento fue por mínimos cuadrados de matriz completa, basado en F^2 usando SHELXL-97 (SHELXL-97: Programa para el Refinamiento de Estructuras Cristalinas, Sheldrick, G.M. (1997), University de Göttingen, Alemania). Todas las reflexiones se usaron durante el refinamiento. El esquema de ponderación usado era $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + 0,0501P^2 + 0,2402P]$ donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno se refinaron usando un modelo "riding". El refinamiento convergió a $R_1=0,0357$ y $wR_2=0,0873$ para 4119 reflexiones, para las cuales $F > 4\sigma(F)$ y $R_1=0,0399$, $wR_2=0,0917$ y $\text{GOF} = 1,080$ para todas las 4448 reflexiones únicas, distintas de cero, y 323 variables:

$$R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$$

$$wR_2 = \{ \sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \}^{1/2}$$

5 $GOF = \{ \sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (n - p) \}^{1/2}$

donde n = el número de reflexiones y p = el número de parámetros refinados.
El máximo Δ/σ en el ciclo final de mínimos cuadrados era 0,000 y los dos picos más prominentes en la diferencia de Fourier final eran +0,142 y -0,137 e/Å³.

10 Tabla 1A. enumera información de celda, parámetros de recogida de datos, y datos de refinamiento. Los parámetros posicionales finales y térmicos isotrópicos equivalentes se dan en la Tabla 1B. Los parámetros térmicos anisotrópicos están en la Tabla 1C.

15 **Tabla 1A. Resumen de Determinación de Estructura del Monohidrato de Ejemplo 48**

	Fórmula:	C ₂₉ H ₃₄ NO ₅
	Peso fórmula:	476,57
	Clase cristalina:	ortorrómbico
20	Grupo espacial:	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)
	Z	4
	Constantes de celda:	
	a	9,2099(11)Å
	b	11,0051(11)Å
25	c	25,456(3)Å
	V	2580,1(5)Å ³
	μ	0,83 cm ⁻¹
	tamaño del cristal, mm	0,32 x 0,22 x 0,20
	D _{calc}	1,227 g/cm ³
30	F(000)	1020
	Radiación:	Mo-K _α (λ=0,71073Å)
	intervalo 2θ	5,46 – 50,04 °
	hkl recogido:	-8≤h ≤10; -13≤k ≤10; -
		30≤l ≤24
35	Nº reflexiones medidas:	11320

Nº reflexiones únicas:	4448 ($R_{\text{int}}=0,0192$)
Nº reflexiones observadas	4119 ($F>4\sigma$)
Nº reflexiones usadas en el refinamiento	4448
Nº parámetros	323
5 Índices R ($F>4\sigma$)	$R_1=0,0357$ $wR_2=0,0873$
Índices R (todos los datos)	$R_1=0,0399$ $wR_2=0,0917$
GOF:	1,080
10 Picos de Diferencia Final, $e/\text{\AA}^3$	+0,142, -0,137

Tabla 1B. Parámetros Posicionales Refinados para el Monohidrato del Ejemplo 48

Átomo	X	Y	Z	Ueq, $\text{\AA}^2$
C1	0,5301(2)	0,5918(2)	0,33496(7)	0,0316(4)
C2	0,7452(2)	0,7096(2)	0,35792(6)	0,0323(4)
C3	0,5174(2)	0,7392(2)	0,40836(7)	0,0367(4)
H3a	0,4759	0,8163	0,4191	0,049
H3b	0,5014	0,6810	0,4364	0,049
C4	0,4434(2)	0,6956(2)	0,35879(7)	0,0351(4)
H4a	0,4365	0,7618	0,3338	0,047
H4b	0,3459	0,6681	0,3669	0,047
C5	0,7598(2)	0,8066(2)	0,44350(7)	0,0374(4)
H5	0,8622	0,8025	0,4332	0,050
C6	0,7410(2)	0,7237(2)	0,49076(7)	0,0352(4)
C7	0,6725(2)	0,7583(2)	0,53701(7)	0,0364(4)
H7	0,6425	0,8384	0,5412	0,048
C8	0,6482(2)	0,6754(2)	0,57705(7)	0,0371(4)
H8	0,6030	0,7011	0,6078	0,049
C9	0,6902(2)	0,5544(2)	0,57218(7)	0,0352(4)
C10	0,7651(2)	0,5206(2)	0,52640(7)	0,0391(4)
H10	0,7984	0,4413	0,5227	0,052
C11	0,7899(2)	0,6036(2)	0,48700(7)	0,0389(4)
H11	0,8403	0,5794	0,4571	0,052

C12	0,6520(2)	0,4631(2)	0,61269(7)	0,0377(4)
C13	0,6253(2)	0,3449(2)	0,59925(8)	0,0424(4)
H13	0,6319	0,3232	0,5640	0,056
C14	0,5880(2)	0,2537(2)	0,63613(7)	0,0405(4)
C15	0,6009(2)	0,4096(2)	0,70166(8)	0,0471(5)
H15	0,5916	0,4315	0,7368	0,063
C16	0,6388(2)	0,4956(2)	0,66659(7)	0,0441(5)
H16	0,6562	0,5749	0,6774	0,059
C17	0,7240(3)	0,9403(2)	0,45250(8)	0,0525(5)
H17a	0,7381	0,9846	0,4204	0,079
H17b	0,7866	0,9725	0,4792	0,079
H17c	0,6247	0,9478	0,4635	0,079
C18	0,5347(3)	0,2018(2)	0,72771(7)	0,0497(5)
H18a	0,5388	0,2382	0,7619	0,075
H18b	0,6008	0,1344	0,7262	0,075
H18c	0,4378	0,1736	0,7210	0,075
C19	0,5527(2)	0,4858(2)	0,37321(7)	0,0337(4)
C20	0,6853(2)	0,4263(2)	0,37745(7)	0,0396(4)
H20	0,7643	0,4537	0,3580	0,053
C21	0,7016(2)	0,3261(2)	0,41037(8)	0,0493(5)
H21	0,7910	0,2872	0,4129	0,066
C22	0,5851(3)	0,2846(2)	0,43922(8)	0,0528(5)
H22	0,5958	0,2181	0,4614	0,070
C23	0,4521(3)	0,3421(2)	0,43508(8)	0,0532(5)
H23	0,3732	0,3139	0,4544	0,071
C24	0,4359(2)	0,4415(2)	0,40230(8)	0,0442(5)
H24	0,3459	0,4792	0,3996	0,059
C25	0,4685(2)	0,5389(2)	0,28381(7)	0,0338(4)
H25a	0,3889	0,4858	0,2936	0,045
H25b	0,5434	0,4875	0,2689	0,045
C26	0,4127(2)	0,6206(2)	0,23918(7)	0,0375(4)
C27	0,3582(3)	0,5387(2)	0,19492(8)	0,0537(6)
H27a	0,2852	0,4847	0,2083	0,081
H27b	0,4377	0,4921	0,1812	0,081

H27c	0,3175	0,5877	0,1674	0,081
C28	0,5254(2)	0,7077(2)	0,21787(8)	0,0465(5)
H28a	0,4840	0,7543	0,1897	0,070
H28b	0,6072	0,6626	0,2050	0,070
H28c	0,5565	0,7615	0,2454	0,070
N1	0,6739(2)	0,75380(12)	0,39953(6)	0,0332(3)
N2	0,5755(2)	0,29203(14)	0,68795(6)	0,0408(4)
O1	0,67306(12)	0,64280(10)	0,32157(4)	0,0337(3)
O2	0,87528(13)	0,72746(12)	0,34976(5)	0,0419(3)
O3	0,2937(2)	0,69479(12)	0,25654(5)	0,0482(3)
H3	0,2391	0,6541	0,2750	0,072
O4	0,5655(2)	0,14473(13)	0,62470(6)	0,0549(4)
O5	1,1026(2)	0,57570(12)	0,32703(7)	0,0597(4)
H5a	1,0135	0,6229	0,3334	0,037
H5b	1,0862	0,5012	0,3412	0,037
$U_{eq} = 1/3[U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}aa^*bb^*\cos\gamma + 2U_{13}aa^*cc^*\cos\beta + 2U_{23}bb^*cc^*\cos\alpha]$				

**Tabla 1C. Parámetros Térmicos Refinados (U's) para el Monohidrato del
Ejemplo 48**

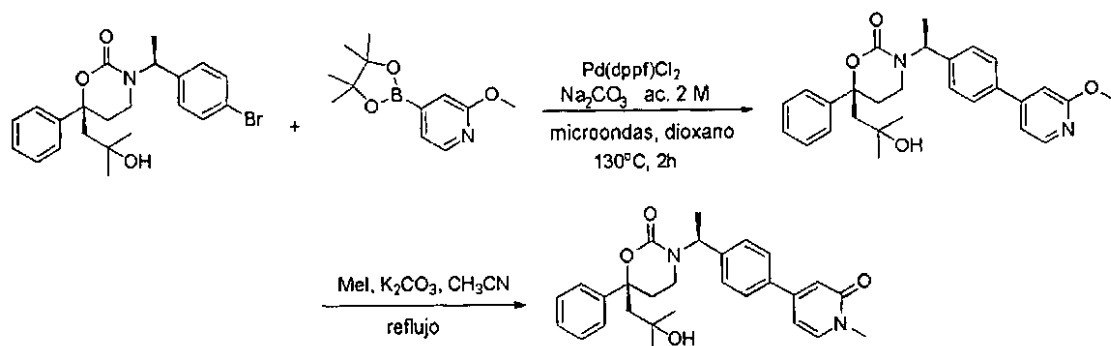
Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C1	0,0268(8)	0,0321(9)	0,0359(9)	-0,0022(7)	0,0012(7)	0,0000(7)
C2	0,0299(9)	0,0324(9)	0,0345(9)	0,0001(7)	-0,0011(8)	0,0013(7)
C3	0,0273(9)	0,0436(10)	0,0392(10)	-0,0095(8)	0,0011(7)	0,0002(7)
C4	0,0290(8)	0,0384(10)	0,0379(10)	-0,0052(8)	-0,0019(7)	0,0035(7)
C5	0,0351(9)	0,0422(10)	0,0350(9)	-0,0019(8)	-0,0048(8)	-0,0074(8)
C6	0,0288(8)	0,0424(11)	0,0345(9)	-0,0039(8)	-0,0049(8)	-0,0037(8)
C7	0,0309(9)	0,0381(10)	0,0402(10)	-0,0053(8)	-0,0036(8)	0,0023(8)
C8	0,0300(9)	0,0455(11)	0,0359(10)	-0,0068(8)	-0,0006(8)	0,0018(8)
C9	0,0322(9)	0,0385(10)	0,0350(9)	-0,0051(8)	-0,0021(8)	-0,0001(8)
C10	0,0398(10)	0,0366(10)	0,0409(10)	-0,0048(8)	-0,0008(8)	0,0049(8)
C11	0,0364(10)	0,0451(11)	0,0354(10)	-0,0072(8)	0,0014(8)	0,0009(8)
C12	0,0329(9)	0,0425(10)	0,0376(10)	-0,0020(8)	-0,0018(8)	0,0021(8)
C13	0,0471(11)	0,0457(11)	0,0344(10)	-0,0038(9)	-0,0001(9)	-0,0022(9)
C14	0,0390(10)	0,0440(11)	0,0385(10)	-0,0010(9)	-0,0012(8)	-0,0004(8)
C15	0,0561(13)	0,0486(12)	0,0365(10)	-0,0047(9)	0,0020(10)	0,0049(10)
C16	0,0517(12)	0,0426(11)	0,0379(10)	-0,0054(9)	0,0006(9)	0,0022(9)
C17	0,0699(14)	0,0414(11)	0,0462(11)	-0,0014(9)	-0,0082(11)	-0,0139(10)
C18	0,0620(14)	0,0480(11)	0,0392(11)	0,0064(9)	0,0059(10)	0,0066(10)
C19	0,0361(9)	0,0336(9)	0,0315(9)	-0,0042(7)	-0,0042(8)	0,0008(8)
C20	0,0400(10)	0,0351(10)	0,0436(10)	-0,0033(8)	-0,0024(9)	0,0037(8)
C21	0,0540(12)	0,0405(11)	0,0535(12)	-0,0036(9)	-0,0105(10)	0,0083(9)
C22	0,075(2)	0,0377(10)	0,0460(11)	0,0038(9)	-0,0098(11)	0,0008(11)
C23	0,0603(13)	0,0492(11)	0,0500(12)	0,0069(10)	0,0089(11)	-0,0064(11)
C24	0,0426(11)	0,0445(11)	0,0455(11)	0,0020(9)	0,0023(9)	0,0016(9)
C25	0,0356(10)	0,0302(9)	0,0356(10)	-0,0023(8)	-0,0005(8)	0,0009(7)
C26	0,0422(11)	0,0372(10)	0,0331(10)	-0,0020(8)	-0,0034(8)	0,0031(8)
C27	0,070(2)	0,0486(12)	0,0426(11)	-0,0030(10)	-0,0159(11)	-0,0034(10)
C28	0,0509(12)	0,0432(11)	0,0454(11)	0,0082(9)	-0,0030(9)	-0,0005(9)
N1	0,0273(7)	0,0387(8)	0,0338(8)	-0,0034(7)	-0,0014(6)	-0,0014(6)
N2	0,0431(9)	0,0445(9)	0,0349(8)	-0,0006(7)	0,0012(7)	0,0038(7)
O1	0,0291(6)	0,0383(7)	0,0338(6)	-0,0045(5)	0,0011(5)	-0,0005(5)
O2	0,0293(7)	0,0523(8)	0,0442(7)	-0,0029(6)	0,0047(5)	-0,0046(6)
O3	0,0423(8)	0,0510(8)	0,0513(8)	0,0028(7)	-0,0043(6)	0,0114(6)

Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O4	0,0706(10)	0,0446(8)	0,0494(8)	-0,0035(7)	0,0011(8)	-0,0096(7)
O5	0,0511(9)	0,0428(8)	0,0850(11)	0,0016(8)	0,0162(8)	0,0038(7)

La forma del parámetro de desplazamiento anisotrópico es:
 $\exp[-2\pi^2(a^2U_{11}h^2+b^2U_{22}k^2+c^2U_{33}l^2+2b^*c^*U_{23}kl+2a^*c^*U_{13}hl+2a^*b^*U_{12}hk)]$.

Para investigar la estabilidad del monohidrato del Ejemplo 48, se realizó un experimento en suspensión. En este estudio, se suspendió una suspensión del monohidrato del Ejemplo 48 en agua durante siete días. Después del
5 tratamiento, las mezclas se filtraron y se midió el patrón de difracción de rayos x en polvo del residuo. No se observó cambio polimórfico para el monohidrato del Ejemplo 48. En contraste, la forma anhidra del Ejemplo 48 no permaneció en el estado anhidro durante la medición por XRPD (30 minutos).

10 Método 3



Etapas 1

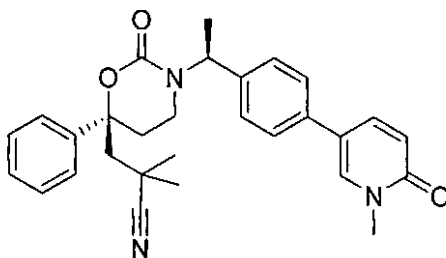
Una mezcla de (S)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,23 mmol), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-
15 1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (68 mg, 1,25 equiv.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19 mg, 10% en mol), Na₂CO₃ ac. 2 M (1 ml), 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó y se recargó 3 veces con gas N₂ antes de ponerse en el horno microondas durante 2 h a 130°C. El análisis por LC-MS reveló que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (8 ml)
20 y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 10% en CH₂Cl₂ para producir (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (112 mg, rendimiento cuant.). t_R del Método 1 de LC-MS = 1,66
25 min, m/z = 461 (M+1).

Etapa 2

Se mezclaron (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (28 mg, 0,061 mmol), carbonato potásico (17 mg, 2 equiv.) y yodometano (40 μ l, 10 equiv.) con acetonitrilo (2,5 ml) y la
 5 mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se acidificó con HCl ac. al 5% y se purificó por HPLC prep. para producir (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (14,4 mg, 52%). Los análisis por LC-MS y ^1H RMN (CD_3OD) fueron los mismos que los del producto preparado a partir del Método
 10 1.

EJEMPLO 49

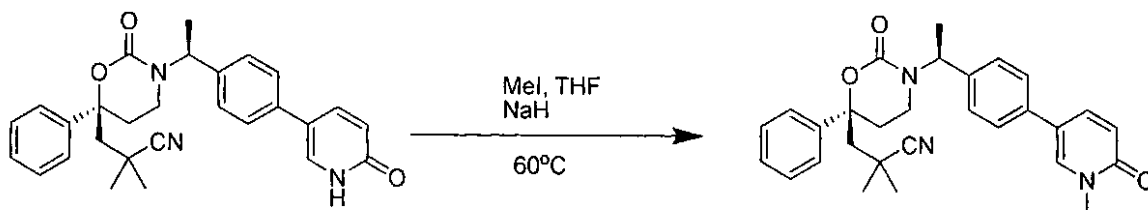
2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo



15

Método 1

El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento
 20 análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,231 min, m/z = 470,1; ^1H RMN (CDCl_3) 1,28 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 5,56 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,43 (m, 1H).

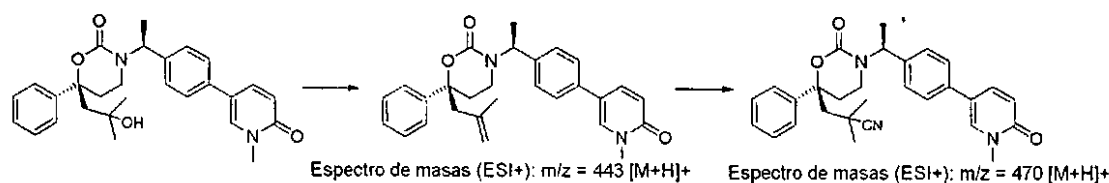
25 Método 2

Una solución de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-

125

dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (202 mg, 0,444 mmol) y MeI (110 μ l, 4 equiv.) en THF seco (5 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 36 mg, 2 equiv.). Después de 10 min, la mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó durante 3 h. El análisis por LC-MS mostró una conversión de aproximadamente el 50%. La mezcla se calentó durante 1 h a 60°C. El análisis por LC-MS reveló que la reacción se había completado. Después de enfriar a ta, la mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (3 ml). Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con HCl ac. al 1% (5 ml) y salmuera (4 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por HPLC prep. para producir el producto 2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (177,4 mg, 85% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro.

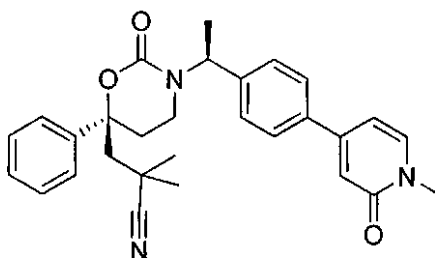
15 Método 3



Se preparó 2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-2-oxo-(S)-6-fenil-[1,3]oxazinan-6-il)-propionitrilo a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos Ejemplo 71 Método 2 para preparar 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo. Se obtiene (S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona a partir del acoplamiento de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona con 5-yodo-1-metil-1H-piridin-2-ona por la acción de Pd(PPh₃)₄ y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ en una mezcla de metanol y dioxano (1:3) a 80°C. El compuesto que se obtuvo en forma de una espuma se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se agitó durante una noche a ta. El sólido se filtró por succión, se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico y se secó. Punto de fusión: 143-145°C.

EJEMPLO 50

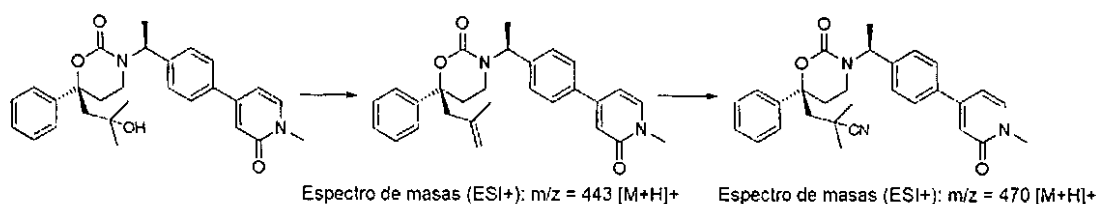
2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo



Método 1

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo y 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,103, m/z = 470,4; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,26 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,31 (m, 6H).

Método 2

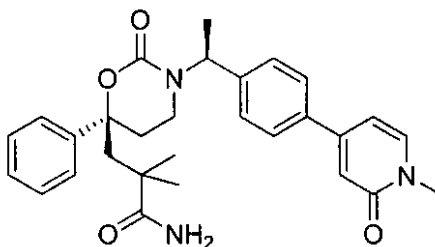


- 15 Se preparó (S)-2,2-dimetil-3-(3-{1-[(S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil}-2-oxo-6-fenil-[1,3]oxazinan-6-il)-propionitrilo a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 71 Método 2 para preparar 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo. El compuesto de partida, (S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona, se obtiene a partir del acoplamiento de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona con 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico empleando las condiciones convencionales, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 , DMF, $90^\circ C$, 2 h. El compuesto que se había obtenido en forma de una resina se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc y se agitó durante una noche a ta. El sólido se filtró por succión, se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico y se secó. Punto

de fusión: 195-198°C.

EJEMPLO 51

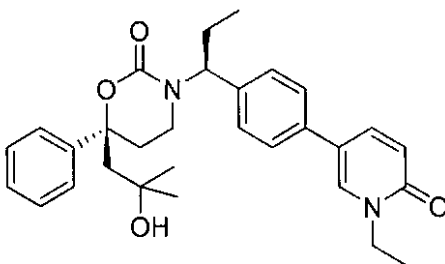
2,2-dimetil-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanamida



El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo y 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1, seguido de tratamiento con H₂O₂, K₂CO₃. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,133 min, m/z = 488,1; ¹H RMN (CDCl₃) 1,12 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 2,09-2,28 (m, 3H), 2,32-2,58 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 5,61 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,97-7,10 (m, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,42 (m, 1H), 7,53 (m, 1H).

EJEMPLO 52

(S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



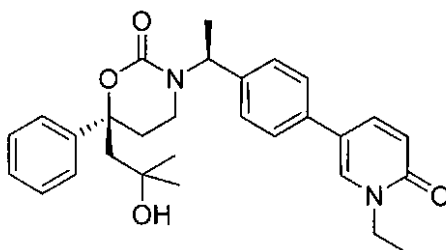
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 32 Método 2 usando 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,732 min, m/z = 475,1; ¹H RMN (CDCl₃) 0,95 (s, 3H), 1,01 (t, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,18-2,31 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,20-7,33 (m, 7H), 7,76 (d, 1H), 7,88 (s, 1H).

EJEMPLO 53

(S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-

135

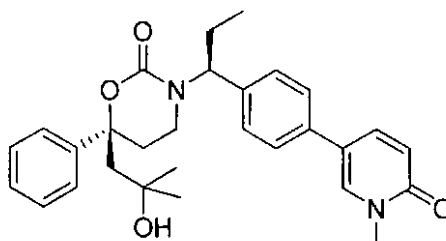
metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,224 min, m/z = 475,1; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,11 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,56 (d, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,36-2,57 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,28-7,51 (m, 6H), 7,50 (d, 1H). La recristalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 37 en el Método de Recristalización B produjo un sólido cristalino con p.f. 167-168°C.

EJEMPLO 54

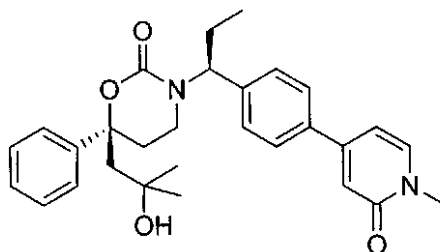
(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 32 Método 2 usando 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,746 min, m/z = 475,2; ^1H RMN (CD_3OD) 1,04 (t, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 5,36 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,10-7,33 (m, 8H), 7,42 (s, 1H), 7,55 (d, 1H).

EJEMPLO 55

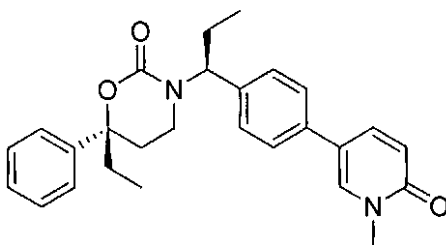
(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 2. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,203 min, m/z = 971,4; ^1H RMN ($CDCl_3$) 0,97 (t, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,79-2,02 (m, 2H), 2,11-2,24 (m, 4H), 2,29-2,42 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 5,40 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 3H).

EJEMPLO 56

(R)-6-etil-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



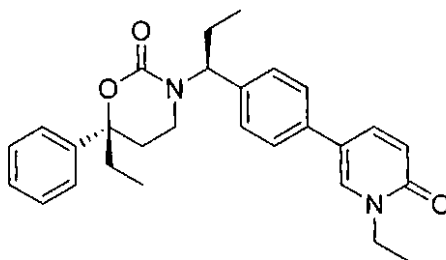
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 32 Método 2 Etapas 3 y 4. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,6 min, m/z = 431 ($M+1$).

Se preparó (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona a partir de 1-cloro-3-fenilpentan-3-ol y (S)-1-(4-bromofenil)propan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 71 Etapa 2.

Se preparó 1-cloro-3-fenilpentan-3-ol a partir de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona y bromuro de etilmagnesio siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 1 Método 1 Etapa 2.

EJEMPLO 57

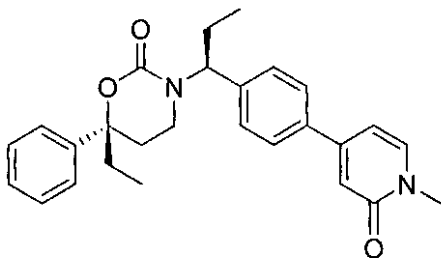
(R)-6-etil-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 32 Método 2 Etapas 3 y 4 usando 5-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,68 min, m/z = 445 (M+1).

EJEMPLO 58

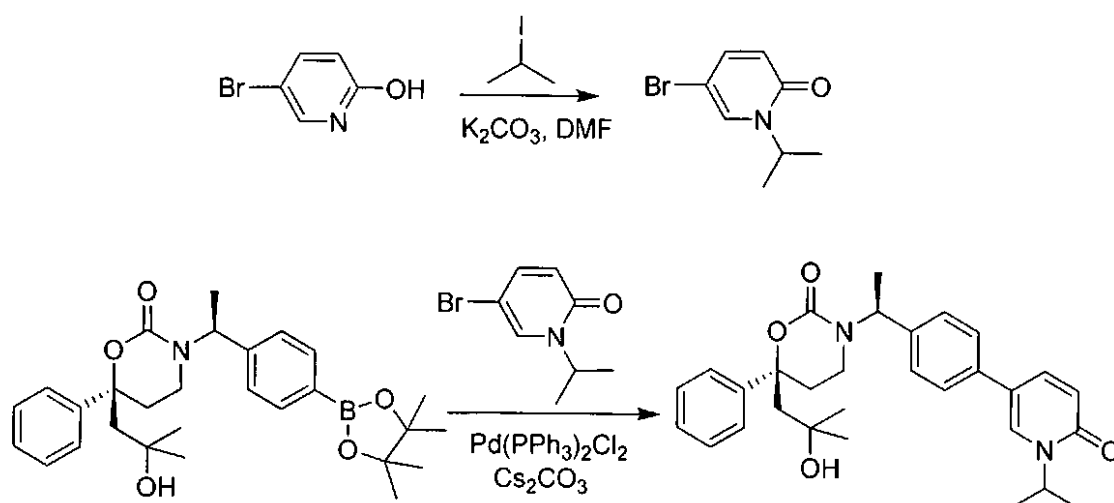
(R)-6-etil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 32 Método 2 Etapas 3 y 4 usando 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,58 min, m/z = 431 (M+1); ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,33 (1H, d, J = 7,03 Hz), 7,29 -7,21 (7H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,20 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,05), 6,39 (1H, dd, J = 2,05, 7,03), 5,48 (1H, dd ap., J = 6,44, 9,66), 3,58 (3H, s), 2,95-2,87 (1H, m), 2,37-2,14 (3H, m), 2,06-1,81 (m, 4H), 1,00 (3H, t, J = 7,32), 0,82 (3H, t, J = 7,61).

EJEMPLO 59

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 1

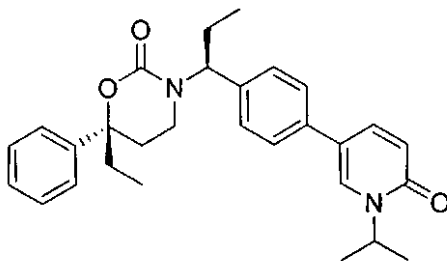
A una solución de 5-bromopiridin-2-ol (1 g, 5,75 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron 2-yodopropano (4,9 g, 28,75 mmol) y K_2CO_3 (4 g, 28,75 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por TLC prep. para dar 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1*H*)-ona (380 mg, 31%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 1,35 (d, 6H), 5,65-5,75 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (d, 1H).

Etapa 2

A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (100 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1*H*)-ona (54,2 mg, 0,25 mmol). Después, se añadieron los catalizadores de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14 mg, 0,02 mmol), Cs_2CO_3 (1 ml, 2 M). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón y se usó en la cavidad del microondas. Se usó irradiación de microondas de 100 W y la temperatura se aumentó de la temperatura ambiente hasta 120°C. Cuando se alcanzó esta temperatura, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Después de enfriar la mezcla a ta, la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml x 4) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (22 mg, 21%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 1,13 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,40 (6H), 1,53 (d, 3H), 2,18-2,30 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,27-7,38 (m, 5H), 7,43 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

EJEMPLO 60

(R)-6-etil-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



5

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-etil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 32 Método 2 Etapas 3 y 4 usando 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,75 min, m/z = 459 (M+1); ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,49, (1H, dd, J = 2,34, 9,37 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,34 Hz), 7,32-7,24 (5H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,20), 7,04 (1H, d, J = 8,49), 6,66 (1H, d, J = 9,37), 5,49 (1H, c ap., J = 6,44, 9,37), 5,33 (1H, m), 2,96-2,91 (1H, m), 2,39-2,32 (1H, m), 2,29-2,17 (2H, m), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,41 (6H, dd, J = 1,17, 6,73), 1,01 (3H, t, J = 7,32 Hz), 0,832 (3H, t, J = 7,32 Hz).

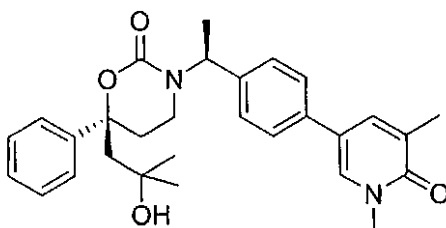
10

15

Se preparó 5-bromo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona y yoduro de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

EJEMPLO 61

(S)-3-((S)-1-(4-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

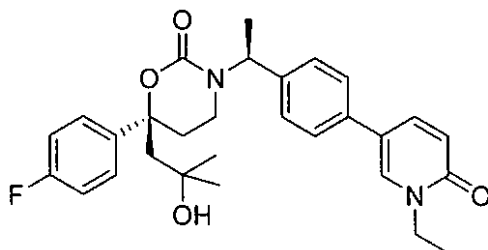


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 usando 1 5-bromo-3-metilpiridin-2(1H)-ona y yoduro de metilo en la Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,197 min, m/z = 475,1; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,04 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,46 (d, 3H), 2,18 (m, 5H), 2,21 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 5,60 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,21-7,40 (m, 7H).

25

EJEMPLO 62

(S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona

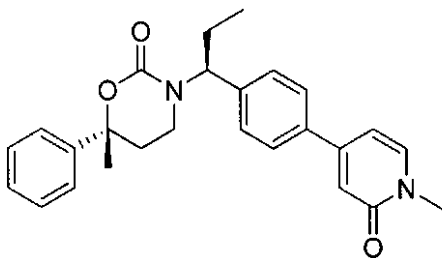


5 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59, usando 5-bromopiridin-2(1H)-ona y yoduro de etilo en la Etapa 1 y (S)-6-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona en la Etapa 2. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,205 min, m/z = 493,2; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,16 (d, 6H),
10 1,39 (t, 3H), 1,52 (d, 3H), 2,19 (s, 4H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,00 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,51 (d, 1H). La recristalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 37 en el Método de Recristalización B produjo un sólido cristalino con p.f. 172-173,6°C.

15

EJEMPLO 63

(R)-6-metil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)propil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



20 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-metil-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 32 Método 2 Etapas 3 y 4 usando 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en la Etapa 4. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,55 min, m/z = 417 ($M+1$); ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,41 (1H, d, J = 7,03 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,20 Hz), 7,29-7,19 (5H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,20), 6,95 (1H, d = 1,76), 6,55 (1H, dd, J = 2, 7,03 Hz), 5,51 (1H, c, J = 6,49, 9,66 Hz), 3,65 (3H, s), 3,00-2,95 (1H, m),
25 2,44-2,36 (1H, m), 2,33-2,15 (2H, m), 2,06-1,86 (2H, m), 1,64 (3H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,32 Hz).

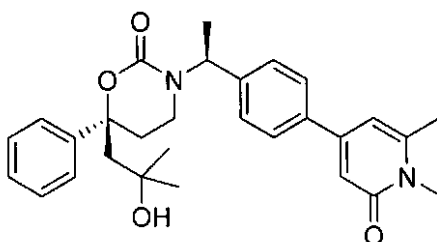
Se preparó (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)propil)-6-metil-6-fenil-1,3-oxazinan-

2-ona a partir de 4-cloro-2-fenilbutan-2-ol y (S)-1-(4-bromofenil)propan-1-amina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 71 Etapa 2.

Se preparó 4-cloro-2-fenilbutan-2-ol a partir de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona y bromuro de metilmagnesio siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 1 Método 1 Etapa 2.

EJEMPLO 64

(S)-3-((S)-1-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



10

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,173 min, m/z = 475,2; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,10 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 2,18 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 5,66 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 7H).

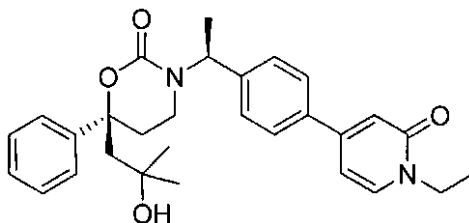
15

Se preparó 4-bromo-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona por mutilación de 4-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona con yoduro de metilo usando K_2CO_3 siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

20

EJEMPLO 65

(S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



25

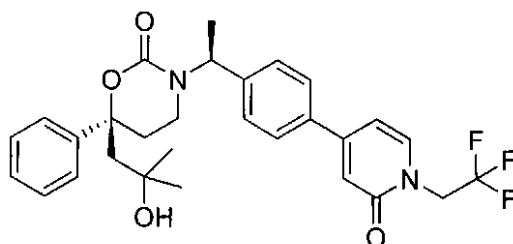
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 1-etil-4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de

LC-MS = 1,228 min, m/z = 971,4; ^1H RMN (CDCl_3) 1,10 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,36 (m, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,32-2,48 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,27-7,38 (m, 8H).

- 5 Se preparó 1-etil-4-yodopiridin-2(1H)-ona a partir de 4-yodopiridin-2(1H)-ona y yoduro de etilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

EJEMPLO 66

- 10 (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



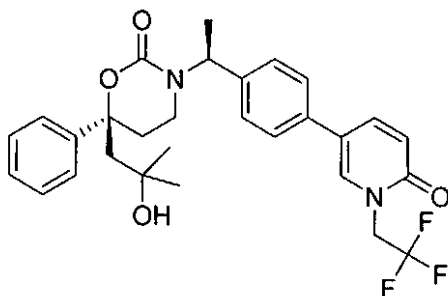
- El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,871 min, m/z = 471,1; ^1H RMN (CDCl_3) 1,11 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,16-2,33 (m, 4H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 4,58-4,70 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,19-7,38 (m, 8H). La recristalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 37 en el Método de Recristalización B produjo un sólido cristalino con p.f. 144-145,5°C.

- Se preparó 4-yodo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona a partir de 4-yodopiridin-2(1H)-ona y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

EJEMPLO 67

- (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

126

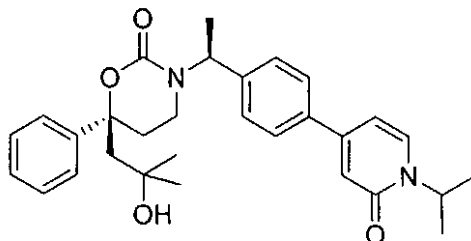


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,323 min, m/z = 471,1; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,13 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,19-2,30 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,29-7,38 (m, 6H), 7,55 (d, 1H).

Se preparó 5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

EJEMPLO 68

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



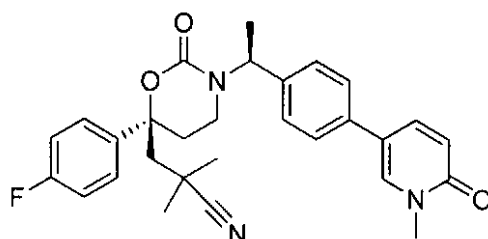
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-yodo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,846 min, m/z = 489,2; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,10 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,39 (d, 6H), 1,52 (d, 3H), 2,17-2,31 (m, 4H), 2,35-2,46 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,29-7,38 (m, 7H), 7,40 (d, 1H). La recristalización en acetato de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 37 en el Método de Recristalización B produjo un sólido cristalino con p.f. 134-139°C.

Se preparó 4-yodo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona a partir de 4-yodopiridin-

2(1H)-ona y yoduro de isopropilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

EJEMPLO 69

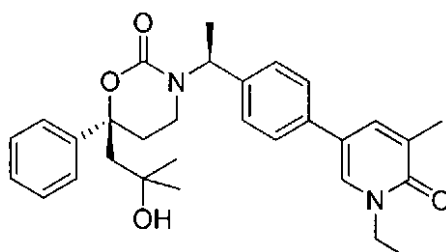
3-((R)-6-(4-fluorofenil)-3-((S)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-((R)-6-(4-fluorofenil)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3 Etapa 2. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,45 min, m/z = 488; ^1H RMN ($CDCl_3$) 7,68 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (c, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,06 (t, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,66 (c, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,99 (dt, 1H), 2,48 (dd, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

EJEMPLO 70

(S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-etil-3-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,314 min, m/z = 489; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,09 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,50 (d, 3H), 2,15-2,25 (m, 7H), 2,35 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 5,66 (c, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,25-7,36 (m, 7H).

Se preparó 5-bromo-1-etil-3-metilpiridin-2(1H)-ona por alquilación de 5-bromo-3-metilpiridin-2(1H)-ona con yoduro de etilo siguiendo un procedimiento

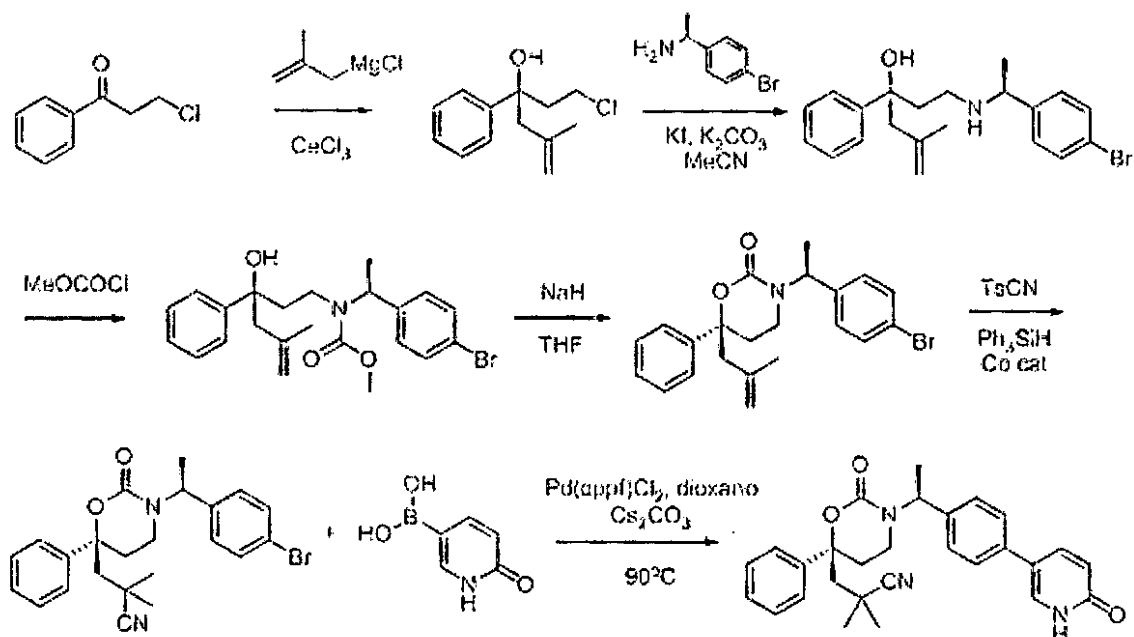
análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

EJEMPLO 71

2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo

5

Método 1



10 Etapa 1

Un matraz de 250 ml se cargó con CeCl_3 anhidro (7,1890 g, 29,2 mmol) y THF (55 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h a ta. Después, la suspensión se enfrió a -78°C y se añadió una solución de cloruro de 2-metilalilmagnesio (0,5 M en THF, 56 ml, 28,0 mmol). Después de agitar durante 15 2 h a -78°C , se añadió una solución de 3-cloropropiofenona (3,350 g, 19,8 mmol) en THF (30 ml) mediante una cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 8°C mientras se agitaba durante una noche (18 h). Después, la reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. sat., se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación de los disolventes, el 1-cloro-5-metil-20 3-fenilhex-5-en-3-ol en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,91 min, m/z 248, 207 ($\text{M}-\text{OH}^+$); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,22 (m, 5H), 4,92 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,29 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 144,55, 141,72, 128,32, 126,88, 125,07, 116,50, 74,44, 51,46, 46,34, 40,19, 25 144,55, 141,72, 128,32, 126,88, 125,07, 116,50, 74,44, 51,46, 46,34, 40,19,

24,22.

Etapa 2

Se mezclaron 1-cloro-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (1,28 g, 5,7 mmol), (S)-
 5 1-(4-bromofenil)etanamina (1,37 g, 1,2 equiv.), KI (995 mg, 1,05 equiv.), K₂CO₃
 (1,57 g, 2 equiv.) con acetonitrilo (15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo (baño
 de aceite a 96°C) durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró,
 se concentró y se purificó por cromatografía sobre una columna de 40 g de gel
 de sílice, eluyendo con MeOH al 0~8% en CH₂Cl₂, para producir 1-((S)-1-(4-
 10 bromofenil)etilamino)-5-metil-3-fenilhex-5-en-3-ol (1,33 g, 60%).

Etapa 3

A una solución de 1-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)-5-metil-3-fenilhex-5-
 en-3-ol (1,33 g, 3,43 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadieron piridina (277 µl, 1
 15 equiv.) y trietilamina (717 µl, 1,5 equiv.). La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió
 lentamente cloroformiato de metilo (397 µl, 1,5 equiv.). Después de 15 min, la
 mezcla se calentó a ta lentamente y se agitó durante 3 h. Después, la mezcla se
 diluyó con éter (200 ml), se lavó con HCl ac. al 5% (2 x 25 ml), NaHCO₃ ac. sat.
 (25 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la
 20 concentración, el (S)-1-(4-bromofenil)etil(3-hidroxi-5-metil-3-fenilhex-5-
 enil)carbamato de metilo en bruto se usó para etapas posteriores sin purificación
 adicional.

Etapa 4

El (S)-1-(4-bromofenil)etil(3-hidroxi-5-metil-3-fenilhex-5-enil)carbamato de
 25 metilo en bruto del procedimiento anterior se disolvió en THF seco (75 ml) y se
 añadió lentamente NaH (al 60% en aceite mineral, 274 mg, 2 equiv.) a ta.
 Después de 10 min, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El análisis por
 LC-MS reveló que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 0°C,
 30 se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (10 ml), se diluyó con éter (100 ml), se lavó con
 HCl ac. al 1% (25 ml) y salmuera (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de
 la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía
 sobre una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10~35% en
 hexanos. El segundo pico activo por UV se recogió para producir (R)-3-((S)-1-(4-
 35 bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg 34,5% de
 rendimiento global para las Etapas 3 y 4).

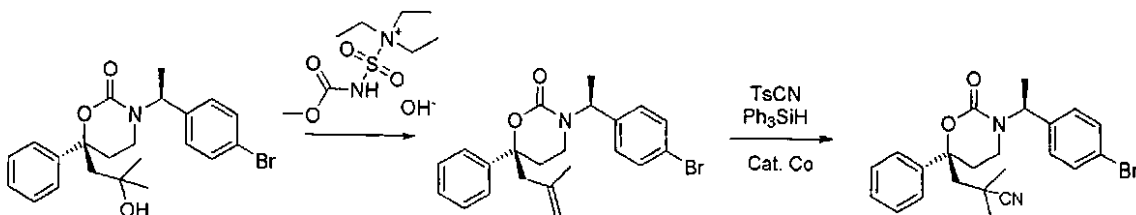
Etapa 5

Una mezcla de (R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (490 mg, 1,18 mmol), TsCN (257 mg, 1,2 equiv.), PhSiH₃ (157 μ l, 1,07 equiv.) y el catalizador de *N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,1,2,2-tetrametiletendiamina cobalto preparado como se ha descrito en la Preparación 3 (7,5 mg, 0,01 equiv.) y etanol (20 ml) se agitó durante 4 h a ta. El análisis por LC-MS reveló que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se purificó por ISCO (columna de 40 g, EtOAc al 25~80% en Hexanos) para producir 267 mg del producto (51% de rendimiento). t_R del Método 1 de LC-MS = 1,89 min, m/z 441, 443 (M+1).

Etapa 6

A una solución de 3-((R)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (208 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadieron ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico (98 mg, 1,5 equiv.), una solución ac. 2,0 M de Cs₂CO₃ (500 μ l) y Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,06 equiv.). La mezcla se desgasificó y se recargó 3 veces con gas N₂, antes de calentarse a 90°C (baño de aceite) durante 3 h. El análisis por LC-MS reveló que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (8 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía (cartucho de 12 g de gel de sílice, MeOH al 0~10% en CH₂Cl₂, pico de UV principal) para producir 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (202 mg, 94%) en forma de un aceite pardo. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,34 min, m/z = 456 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) 8,01 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,36 (dt, 6H), 7,19 (d, 2H), 6,98 (m, 3H), 5,65 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Método 2



Etapa 1. 3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-(S)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

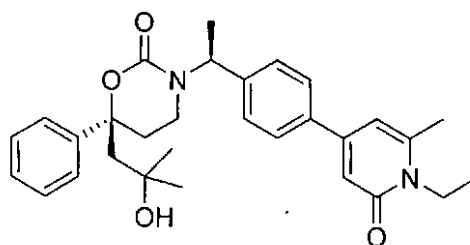
Se añadió hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoi)trietilamonio (1,38 g) a 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (2,0 g) disuelta en tetrahidrofurano (30 ml) y tolueno (15 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y a 75°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró y al residuo se le añadió acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera y se secó (MgSO₄). Se obtuvo el compuesto del título después de la retirada del disolvente. Rendimiento: 1,9 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 414/416 (Br) [M+H]⁺

Etapa 2. 3-{3-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-2-oxo-(S)-6-fenil-[1,3]oxazinan-6-il}-2,2-dimetil-propionitrilo

Se añadieron 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-(S)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (0,21 g), cianuro de p-toluenosulfonilo (143 mg), terc-BuOOH (5,5 M en decano, 27 µl) y fenilsilano (64 µl) en el orden dado a un matraz cargado con una barra de agitación, (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-ciclohexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)cobalto (II) (3 mg) y etanol (15 ml) en una atmósfera de argón. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (60:40->0:100 de ciclohexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de tipo resina. Rendimiento: 0,16 g (70% del valor teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 441/443 (Br) [M+H]⁺

EJEMPLO 72

(S)-3-((S)-1-(4-(1-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



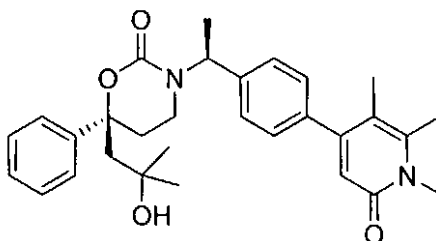
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-

metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,211 min, m/z = 489,2; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,10 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,57 (d, 3H), 2,22 (m, 4H), 2,37 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,68 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

Se preparó 4-bromo-1-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona por alquilación de 4-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona con yoduro de etilo usando K_2CO_3 siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1.

EJEMPLO 73

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(1,5,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona



15

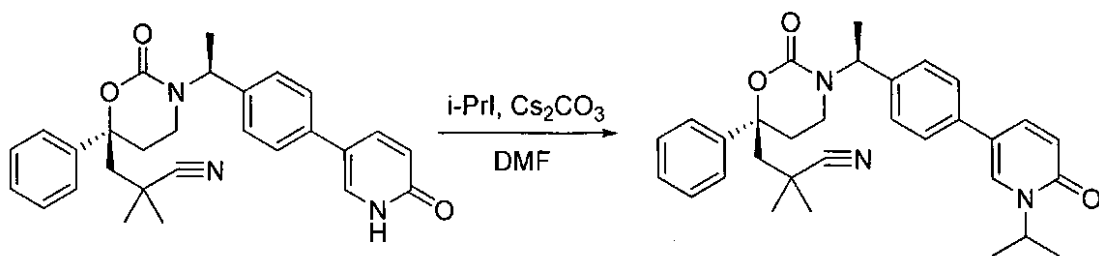
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1,5,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6 Etapa 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,187 min, m/z = 489,2; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1,10 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,32 (m, 3H), 1,52 (m, 3H), 1,72 (s, 1H), 2,18 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 7H).

4-bromo-1,5,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona se preparó por alquilación de 4-bromo-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona con yoduro de metilo usando K_2CO_3 siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 59 Etapa 1. Se preparó 4-bromo-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona siguiendo el procedimiento descrito en McElroy, W. T. y DeShong, P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4779.

30

EJEMPLO 74

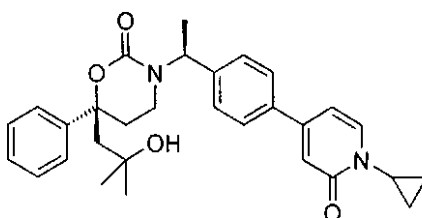
3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo



- Se disolvió 2,2-dimetil-3-((R)-2-oxo-3-((S)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)propanonitrilo (6 mg, 0,013 mmol) en DMF (2,5 ml). Se añadieron Cs_2CO_3 (aprox. 15 mg, exceso) e *i*-PrI (100 μl , exceso).
- 5 La mezcla se agitó durante 3 h a ta. El análisis por LC-MS reveló que la reacción se había completado. La mezcla se purificó por HPLC prep. para producir 3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinan-6-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (1,99 mg, 30%). t_R del Método 1 de LC-MS = 2,03 min, m/z = 498; ^1H RMN (CDCl_3) 8,35 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,22 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 5,66 (c, 1H), 5,22 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,16 (s, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (d, 6H), 1,33 (s, 3H).
- 10

EJEMPLO 75

- 3-((S)-1-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil)-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona
- 15



Método 1

- Se añadió una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (0,23 ml) a una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,11 g) y 1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (74 mg; como alternativa, se usó 4-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona) en dimetilformamida (3 ml). La mezcla resultante se roció con argón durante 15 min, antes de que se añadiera complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) y diclorometano (10 mg). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (99:1-
- 20
- 25

>90:10 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de tipo espuma que se cristalizó con una pequeña cantidad de acetato de etilo. Rendimiento: 30 mg (27% del valor teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 487 [\text{M}+\text{H}]^+$. El compuesto (1,3 g) se recrystalizó en 30 ml de acetato de isopropilo. La solución caliente, mientras se agitaba, se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante una noche en el baño de aceite para producir el monohidrato cristalino. P.f. 108-110°C.

El monohidrato cristalino también se obtuvo por recrystalización de 10,6 g del compuesto del Ejemplo 75 a partir de 170 ml de acetato de isopropilo que se habían saturado con agua. La solución caliente, mientras se agitaba, se enfrió lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 1 hora en un baño de hielo. El sólido se filtró por succión y se secó durante una noche a 50°C. Rendimiento 10,2 g. P.f. 112-114°C.

El compuesto del Ejemplo 75 (2,0 g) también se recrystalizó en una mezcla de 30 ml de terc-butil metil éter y 15 ml de isopropanol. El sólido se filtró por succión, se lavó con terc-butil metil éter y se secó a 45°C y después a 65°C durante una noche. Se agitaron 100 mg de este sólido en 3 ml de agua para formar primero un material resinoso que después se convirtió en un sólido de color blanco. Éste se agitó durante una hora más, se filtró por succión y se secó durante una noche a temperatura ambiente y después a 65°C durante 3 horas en secador de aire en circulación para producir un monohidrato cristalino. P.f. 102-108°C.

Esta forma cristalina del monohidrato puede caracterizarse mediante sus patrones característicos de difracción de rayos X en polvo (XRPD).

La forma cristalina está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 21,00, 21,72, 23,98 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ), obteniéndose dicho patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

En particular, dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 14,25, 21,00, 21,72, 23,10, 23,98, 27,04 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ), obteniéndose dicho patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Más específicamente, la forma cristalina está caracterizada por los siguientes parámetros de red: simetría ortorrómbica, grupo espacial $\text{P}2_12_12_1$ con los parámetros de celda, $a=8,65(1) \text{ \AA}$, $b=15,46(2) \text{ \AA}$, $c=20,35(2) \text{ \AA}$, y volumen de celda $=2720(7) \text{ \AA}^3$ obtenido por indización del diagrama de rayos X en polvo,

medido a temperatura ambiente usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, que comprende picos a grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ) como queda reflejado en la Tabla 2.

Tabla 2 Picos de XRPD indizados hasta $30^\circ 2\theta$ incluyendo intensidades (normalizadas) del monohidrato del Ejemplo 75

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]	Indización			$2\theta_{obs} - 2\theta_{calc}$ [°]
			h	k	l	
7,19	12,29	4	0	1	1	0,011
8,66	10,21	2	0	0	2	-0,027
11,14	7,94	20	1	0	1	0,032
11,40	7,76	18	0	2	0	-0,046
11,74	7,53	15	1	1	0	0,027
12,50	7,07	28	1	1	1	0,004
14,25	6,21	32	0	1	3	0,004
14,59	6,07	24	1	1	2	-0,013
15,38	5,76	7	1	2	0	0,014
17,58	5,04	29	1	1	3	0,015
17,68	5,01	13	1	2	2	0,003
18,34	4,83	17	0	1	4	-0,009
19,32	4,59	2	0	3	2	0,029
20,21	4,39	14	1	2	3	0,006
20,51	4,33	22	1	3	1	-0,012
20,88	4,25	22	0	2	4	-0,011
21,00	4,23	97	2	0	1	0,015
21,30	4,17	6	2	1	0	-0,017
21,72	4,09	100	2	1	1	-0,041
22,51	3,95	18	0	1	5	-0,061
23,10	3,85	57	2	1	2	0,046
23,57	3,77	6	2	2	0	0,016
23,98	3,71	65	2	2	1	0,013
24,41	3,64	12	2	0	3	0,023
24,86	3,58	6	1	1	5	0,026
25,08	3,55	15	2	1	3	0,013
26,68	3,34	7	1	3	4	0,005

26,92	3,31	25	0	1	6	0,029
27,04	3,29	48	2	2	3	0,028
27,20	3,28	5	2	3	1	-0,057
27,66	3,22	26	2	1	4	0,005
28,28	3,15	3	1	0	6	0,034
28,52	3,13	2	1	4	3	0,030
28,85	3,09	5	1	1	6	0,011
29,40	3,04	2	2	2	4	-0,042
30,00	2,98	3	2	3	3	-0,001
30,18	2,96	3	2	0	5	0,056

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se registran, dentro del alcance de la presente invención, usando un difractómetro STOE - STADI P en modo transmisión equipado con un detector sensible a la posición (PSD) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X y un monocromador de germanio (radiación $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40kV, 40mA). En la Tabla 1 anterior los valores " 2θ [°]" denotan el ángulo de difracción en grados y los valores " $d_{hkl} [\text{\AA}]$ " denotan las distancias especificadas en $\text{\AA}$ entre los planos de la red. La intensidad mostrada en la Figura 1 se da en unidades de cps (recuentos por segundo).

La forma cristalina está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo, preparado usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos a grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ) como se muestra en la Figura 2.

Para permitir el error experimental, los valores 2θ descritos anteriormente deberían considerarse precisos a $\pm 0,05$ grados 2θ . Es decir, cuando se evalúa si una muestra dada de cristales del compuesto A es la forma cristalina I de acuerdo con la invención, un valor 2θ que se observa experimentalmente para la muestra debería considerarse idéntico.

Determinación de la Estructura por rayos X del Monohidrato del Ejemplo 75

El monohidrato del Ejemplo 75, $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$, cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $P2_12_12_1$ con $a=8,4940(17) \text{ \AA}$, $b=15,480(3) \text{ \AA}$, $c=20,200(4) \text{ \AA}$, $V=2656,0(9) \text{ \AA}^3$, $Z=4$ y $d_{\text{calc}}=1,257 \text{ g/cm}^3$. Los datos de intensidad de rayos X se recogieron en un detector de área Rigaku Saurn944 CCD empleando radiación $\text{Cu-K}\alpha$ ($\lambda=1,54178 \text{ \AA}$) a una temperatura de $100(1) \text{ K}$.

Los datos se recogieron por el método de rotación. Las imágenes de rotación se procesaron usando D*trek Pflugrah, JW (1999) *Acta Cryst.* D55, 1718-1725. Se midió un total de 24559 reflexiones produciendo 4381 reflexiones únicas ($R_{\text{int}} = 0,061$).

- 5 La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó por mínimos cuadrados de matriz completa basado en F^2 (SHELX-97 Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122. Todas las reflexiones se usaron durante el refinamiento. El esquema de ponderación usado era $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + 0,1542P^2 + 1,3034P]$ donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Los átomos distintos de hidrógeno se
- 10 refinaron anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno se refinaron usando un modelo "riding". El refinamiento convergió a $R_1=0,0772$ y $wR_2=0,2096$ para 4204 reflexiones, para las cuales $F > 4\sigma(F)$ y $R_1=0,0823$, $wR_2=0,2234$ y $GOF = 1,092$ para todas las 4381 reflexiones únicas, distintas de cero, y 356 variables. El máximo Δ/σ en el ciclo final de mínimos cuadrados era 0,001 y los dos picos
- 15 más prominentes en la diferencia de Fourier final eran +0,68 y -0,34 e/Å³.

La Tabla 2A enumera información de celda, parámetros de recogida de datos, y datos de refinamiento. Los parámetros posicionales finales y térmicos isotrópicos equivalentes se dan en la Tabla 2B. Los parámetros térmicos anisotrópicos están en la Tabla 2C.

20

- La molécula cristaliza en forma de monohidrato. La molécula de agua queda dentro de una cavidad revestida por grupos funcionales polares del compuesto del título. El resto N-ciclopropilo terminal está desordenado estáticamente y se
- 25 modeló en tres conformaciones giradas simétricamente alrededor del enlace N30-C33.

Tabla 2A. Resumen de Determinación de Estructura del Monohidrato del Ejemplo 75

	Fórmula:	$C_{30}H_{34}N_2O_5$
	Peso fórmula:	502,59
5	Clase cristalina:	ortorrómbico
	Grupo espacial:	$P2_12_12_1$ (#19)
	Z	4
	Constantes de celda:	
	a	8,4940(17)Å
10	b	15,480(3)Å
	c	20,200(4)Å
	V	2656,0(9)Å ³
	μ	0,69 cm ⁻¹
	tamaño del cristal, mm	0,2 x 0,2 x 0,2
15	D _{calc}	1,257 g/cm ³
	F(000)	1072
	Radiación:	Cu-K α (λ =1,54178Å)
	hkl recogido:	-9 $\leq$ h $\leq$ 9; -17 $\leq$ k $\leq$ 17; -23 $\leq$ l $\leq$ 23
20	Nº reflexiones medidas:	24599
	Nº reflexiones únicas:	4381 (R _{int} =0,061)
	Nº reflexiones observadas	4204 (F>4 σ)
	Nº reflexiones usadas en el refinamiento	4204
	Nº parámetros	356
25	Índices R (F>4 σ)	R ₁ =0,0772
		wR ₂ =0,2096
	GOF:	1,092
	Picos de Diferencia Final, e/Å ³	+0,68, -0,34

Tabla 2B. Parámetros Posicionales Refinados para el Monohidrato del Ejemplo 75

Átomo	Tipo de Átomo	X	Y	Z	U _{eq} , Å ²
O6	O	0,2810(3)	0,85690(15)	0,18748(11)	0,0286(6)
O7	O	0,5346(3)	0,86676(17)	0,16786(14)	0,0350(7)
O18	O	0,0932(4)	1,00778(17)	0,17024(14)	0,0394(7)
H18	H	0,1679	0,9869	0,1481	0,059
N2	N	0,4438(4)	0,73979(19)	0,20957(16)	0,0296(7)
C19	C	0,6042(5)	0,7014(2)	0,20666(19)	0,0298(8)
H19	H	0,6704	0,7408	0,1790	0,036
O36	O	0,5819(5)	0,14643(17)	0,09269(14)	0,0541(10)
C4	C	0,1732(5)	0,7407(2)	0,25110(18)	0,0294(8)
H4A	H	0,1922	0,7735	0,2924	0,035
H4B	H	0,0808	0,7028	0,2581	0,035
C32	C	0,5863(5)	0,2991(2)	0,09586(19)	0,0360(9)
H32	H	0,5663	0,3002	0,1421	0,043
C12	C	-0,0284(5)	0,6427(2)	0,0703(2)	0,0369(9)
H12	H	-0,1058	0,5984	0,0698	0,044
C3	C	0,3166(5)	0,6862(2)	0,23465(19)	0,0325(9)
H3A	H	0,3523	0,6555	0,2749	0,039
H3B	H	0,2880	0,6425	0,2010	0,039
C8	C	0,1127(5)	0,7544(2)	0,12992(17)	0,0281(8)
C5	C	0,1402(4)	0,8032(2)	0,19446(17)	0,0257(8)
C25	C	0,5407(5)	0,5339(2)	0,0723(2)	0,0366(10)
H25	H	0,5012	0,5330	0,0283	0,044
C21	C	0,5986(5)	0,6149(2)	0,17143(18)	0,0305(8)
C1	C	0,4262(5)	0,8216(2)	0,18703(18)	0,0286(8)
C26	C	0,5401(5)	0,6099(2)	0,10768(19)	0,0353(9)
H26	H	0,4981	0,6605	0,0877	0,042
C17	C	-0,1619(5)	0,9948(3)	0,2117(2)	0,0373(9)
H17A	H	-0,1209	1,0138	0,2546	0,056
H17B	H	-0,2516	0,9560	0,2186	0,056

H17C	H	-0,1961	1,0452	0,1861	0,056
C10	C	0,1735(5)	0,7218(3)	0,01594(19)	0,0370(10)
H10	H	0,2357	0,7327	-0,0222	0,044
C23	C	0,6562(6)	0,4632(2)	0,1648(2)	0,0378(10)
H23	H	0,6976	0,4126	0,1850	0,045
C20	C	0,6764(5)	0,7000(3)	0,27568(19)	0,0353(9)
H20A	H	0,6852	0,7592	0,2924	0,053
H20B	H	0,7813	0,6737	0,2736	0,053
H20C	H	0,6092	0,6661	0,3054	0,053
N30	N	0,6253(8)	0,2210(2)	-0,00457(18)	0,0733(16)
C11	C	0,0600(5)	0,6587(3)	0,0139(2)	0,0379(10)
H11	H	0,0424	0,6266	-0,0255	0,046
C31	C	0,5949(7)	0,2169(3)	0,0636(2)	0,0455(11)
C15	C	-0,0319(5)	0,9467(2)	0,17352(19)	0,0316(9)
C24	C	0,5991(5)	0,4585(2)	0,10070(19)	0,0327(9)
C27	C	0,6052(6)	0,3760(2)	0,0640(2)	0,0370(10)
C16	C	-0,0946(5)	0,9249(3)	0,10498(19)	0,0374(10)
H16A	H	-0,1370	0,9772	0,0843	0,056
H16B	H	-0,1781	0,8816	0,1088	0,056
H16C	H	-0,0089	0,9019	0,0777	0,056
C13	C	-0,0048(5)	0,6906(2)	0,12734(18)	0,0315(9)
H13	H	-0,0687	0,6803	0,1651	0,038
C14	C	0,0091(5)	0,8662(2)	0,21457(18)	0,0298(9)
H14A	H	0,0348	0,8867	0,2597	0,036
H14B	H	-0,0887	0,8318	0,2183	0,036
C9	C	0,1989(5)	0,7701(2)	0,07326(17)	0,0322(9)
H9	H	0,2764	0,8144	0,0733	0,039
C28	C	0,6334(9)	0,3748(3)	-0,0051(2)	0,0661(18)
H28	H	0,6437	0,4274	-0,0290	0,079
C22	C	0,6543(5)	0,5402(2)	0,2003(2)	0,0360(10)
H22	H	0,6916	0,5413	0,2447	0,043
C29	C	0,6454(12)	0,2984(3)	-0,0368(2)	0,094(3)
H29	H	0,6685	0,2980	-0,0828	0,112
C33	C	0,6453(15)	0,1402(3)	-0,0380(3)	0,105(3)
C34	C	0,6533(9)	0,1275(4)	-0,1038(3)	0,0431(16)

C35	C	0,5373(14)	0,0926(7)	-0,0556(4)	0,074(3)
C36	C	0,7109(14)	0,0797(7)	-0,0330(5)	0,085(3)
O80	O	0,3853(4)	-0,0013(2)	0,09418(16)	0,0473(8)
H81	H	0,443(5)	0,044(2)	0,099(3)	0,046(14)
H82	H	0,429(9)	-0,040(4)	0,119(4)	0,12(3)

Tabla 2C. Parámetros Térmicos Refinados (U's) para el Monohidrato del Ejemplo 75

Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O6	0,0281(15)	0,0252(12)	0,0325(13)	-0,0002(10)	0,0002(11)	-0,0020(10)
O7	0,0308(16)	0,0298(13)	0,0443(15)	0,0040(11)	0,0000(13)	-0,0037(12)
O18	0,0381(17)	0,0313(14)	0,0489(17)	0,0009(12)	-0,0004(13)	-0,0007(12)
N2	0,0271(18)	0,0280(15)	0,0338(16)	0,0012(12)	0,0034(13)	-0,0005(13)
C19	0,028(2)	0,0268(18)	0,0344(19)	-0,0007(14)	0,0022(15)	0,0040(16)
O36	0,101(3)	0,0258(13)	0,0356(15)	0,0019(11)	-0,0057(17)	-0,0051(16)
C4	0,032(2)	0,0281(17)	0,0286(18)	0,0034(15)	0,0021(15)	-0,0020(15)
C32	0,046(3)	0,0340(19)	0,0281(18)	0,0032(15)	0,0033(17)	0,0018(18)
C12	0,031(2)	0,0324(19)	0,047(2)	-0,0099(17)	-0,0052(18)	-0,0029(16)
C3	0,035(2)	0,0299(18)	0,0326(18)	0,0051(15)	0,0048(16)	0,0009(16)
C8	0,029(2)	0,0266(17)	0,0282(18)	-0,0023(14)	-0,0014(15)	0,0000(15)
C5	0,025(2)	0,0232(16)	0,0293(18)	0,0024(14)	0,0026(14)	-0,0041(15)
C25	0,048(3)	0,0340(19)	0,0277(18)	0,0038(15)	-0,0034(18)	0,0021(18)
C21	0,030(2)	0,0308(18)	0,0305(19)	0,0017(15)	0,0019(16)	0,0033(16)
C1	0,029(2)	0,0244(17)	0,0318(18)	-0,0017(15)	-0,0010(16)	-0,0018(16)
C26	0,046(3)	0,0314(19)	0,0285(19)	0,0038(15)	-0,0007(17)	0,0012(18)
C17	0,038(2)	0,036(2)	0,038(2)	-0,0063(17)	-0,0023(18)	0,0096(18)
C10	0,044(2)	0,039(2)	0,0286(19)	-0,0019(15)	0,0039(17)	0,0074(19)
C23	0,048(3)	0,0284(19)	0,036(2)	0,0048(16)	-0,0088(19)	0,0060(18)
C20	0,032(2)	0,038(2)	0,037(2)	-0,0034(16)	-0,0009(17)	-0,0022(17)
N30	0,161(5)	0,0313(19)	0,0279(18)	0,0022(16)	0,010(3)	0,017(3)
C11	0,038(2)	0,039(2)	0,037(2)	-0,0091(16)	-0,0071(18)	0,0073(18)
C31	0,075(3)	0,033(2)	0,028(2)	0,0016(16)	-0,004(2)	0,004(2)
C15	0,029(2)	0,0300(18)	0,036(2)	-0,0021(15)	0,0018(16)	0,0008(15)
C24	0,035(2)	0,0329(19)	0,0299(18)	-0,0030(15)	0,0026(16)	-0,0009(16)
C27	0,049(3)	0,0249(18)	0,037(2)	0,0026(15)	0,0045(19)	0,0042(17)
C16	0,041(3)	0,040(2)	0,031(2)	0,0006(16)	-0,0028(18)	0,0087(19)
C13	0,032(2)	0,0318(18)	0,0304(18)	-0,0008(15)	0,0049(16)	0,0012(16)
C14	0,033(2)	0,0298(19)	0,0268(18)	-0,0015(14)	0,0000(16)	-0,0005(16)
C9	0,039(2)	0,0307(18)	0,0273(18)	-0,0005(15)	-0,0018(16)	0,0031(16)
C28	0,130(5)	0,031(2)	0,037(2)	0,0065(18)	0,024(3)	0,017(3)
C22	0,046(3)	0,0293(19)	0,033(2)	0,0008(15)	-0,0074(18)	0,0013(17)
C29	0,218(9)	0,032(2)	0,030(3)	0,0057(19)	0,030(4)	0,018(4)
C33	0,235(8)	0,029(3)	0,052(3)	-0,005(2)	0,010(4)	0,019(4)

20A

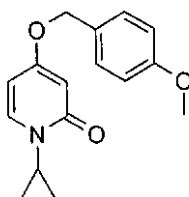
Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C34	0,075(5)	0,031(3)	0,024(3)	-0,018(2)	0,018(3)	-0,018(3)
C35	0,097(6)	0,069(5)	0,057(4)	0,004(4)	-0,002(4)	-0,015(5)
C36	0,091(6)	0,085(6)	0,078(6)	-0,002(5)	0,007(5)	0,023(5)
O80	0,052(2)	0,0401(17)	0,0499(18)	0,0081(15)	0,0030(16)	-0,0011(15)

Para investigar la estabilidad del monohidrato del Ejemplo 75, se realizó un experimento en suspensión. En este estudio, una suspensión del monohidrato del Ejemplo 75 se suspendió en agua durante siete días. Después del tratamiento, las mezclas se filtraron y se midió un patrón de difracción de rayos x del residuo de filtración. No se observó un cambio polimórfico para el monohidrato del Ejemplo 75. En contraste, la forma anhidra del Ejemplo 75 no permanecía en el estado anhidro durante la medición por XRPD (30 minutos).

10

Intermedio XX

1-Ciclopropil-4-(4-metoxi-benciloxi)-1H-piridin-2-ona



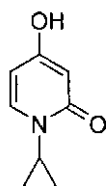
Un recipiente adecuado para microondas cargado con una barra de agitación, 4-(4-metoxi-benciloxi)-1H-piridin-2-ona (0,60 g), ácido ciclopropilborónico (0,45 g), piridina (1,50 ml), trietilamina (1,50 ml) y tolueno (4 ml) se roció con argón durante 5 min. Después, se añadió Cu(OAc)₂ (0,94 g) y la mezcla se agitó en un horno microondas con irradiación de microondas a 140°C durante 45 min. Después, el disolvente se evaporó y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y una solución acuosa de NaHCO₃. Después de secar (MgSO₄) y retirar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (99:1->95:5 de CH₂Cl₂/MeOH) para producir el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 0,17 g (25% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 272 [M+H]⁺.

25

Intermedio XXI

1-Ciclopropil-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona

205

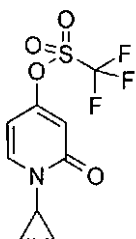


Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a un matraz cargado con una barra de agitación y 1-ciclopropil-4-(4-metoxi-benciloxi)-1H-piridin-2-ona (0,17 g) y se enfrió en un baño de hielo/EtOH. La mezcla resultante se agitó con refrigeración durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 4,5 h más. Después, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con terc-butil metil éter y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 0,10 g (cuantitativo). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 152 [M+H]⁺.

10

Intermedio XXII

1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



15

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,12 ml) a un matraz cargado con una barra de agitación, 1-ciclopropil-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (0,10 g), NEt₃ (0,24 ml) y diclorometano (8 ml) y se enfrió en un baño de hielo/EtOH. La mezcla resultante se agitó con refrigeración durante 2 h y a temperatura ambiente durante 2 h más. Después, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa de NaHCO₃ y agua. La solución orgánica se secó (MgSO₄), el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (99:1->90:10 de diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de tipo resina. Rendimiento: 0,07 g (36% del valor teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 284 [M+H]⁺.

25

Intermedio XXIII

4-Bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona



15



Etapa 1. 4-Yodopiridin-2(1*H*)-ona

Una mezcla de 2-cloro-4-yodopiridina (4,943 g, 20,6 mmol) y ácido fórmico (al 88%, 10 ml) se agitó a 105°C durante 21 h. El exceso de ácido fórmico se retiró al vacío y la mezcla se inactivó con Na₂CO₃ ac. 2 M, se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para producir 1,716 g (38%) de 4-yodopiridin-2(1*H*)-ona en forma de un sólido. *t_R* del Método 1 de LC-MS = 0,82 min, *m/z* = 222 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 7,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H).

Etapa 2. (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (2,646 g, 5,52 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadieron 4-yodopiridin-2(1*H*)-ona (1,200 g, 5,43 mmol), Cs₂CO₃ 2 M (14,5 ml) y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,230 g, 0,28 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó, en una atmósfera de nitrógeno, a 120°C durante 15 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ para producir 1,717 g (71%) de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona. *t_R* del Método 1 de LC-MS = 1,23 min, *m/z* 389, 447 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,29-7,20 (m, 5H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,57-6,52 (m, 2H), 5,49 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

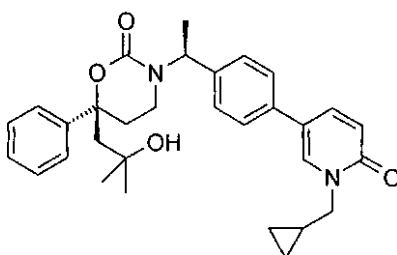
Etapa 3. (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (1,683 g, 3,77 mmol, 1,0 equiv.), Cu(OAc)₂ (0,692 g, 3,81 mmol, 1,01 equiv.), bipyridina (0,599 g, 3,83 mmol, 1,02 equiv.), ácido ciclopropilborónico (0,681 g, 7,93 mmol, 2,10 equiv.) y Na₂CO₃ (0,890 g, 8,40 mmol, 2,23 equiv.) en dicloroetano (40 ml) se agitó a

70°C durante 22 h en una atmósfera de aire. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat., se diluyó con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ para producir 1,560 g (85%) de (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona. LC-MS *t_R* = 1,41 min en cromatografía de 3 min, *m/z* 429, 487 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,29-7,18 (m, 7H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 5,47 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,05-1,00 (m, 2H), 0,87 (s, 3H), 0,83-0,79 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 166,17, 155,63, 152,88, 144,03, 142,27, 138,90, 136,91, 129,71, 128,70, 128,58, 127,67, 126,09, 116,08, 107,10, 85,19, 71,49, 55,13, 54,62, 37,44, 33,24, 32,71, 31,86, 30,03, 15,60, 7,27. Se calentaron (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (aprox. 1,5 g) y acetato de isopropilo (30 ml) en un baño de aceite a 120°C, produciendo una solución homogénea. El calentamiento se interrumpió y la solución resultante se agitó lentamente con refrigeración a ta en el baño de aceite durante una noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron temperatura ambiente a alto vacío, produciendo un sólido cristalino. P.f. 91-94°C.

EJEMPLO 76

3-((S)-1-[4-(1-Ciclopropilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



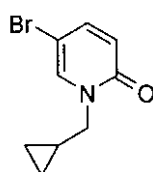
Se añadió una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,84 ml) a una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,40 g) y 5-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-piridin-2-ona (0,24 g) en dimetil-formamida (4 ml). La mezcla resultante se roció con argón durante 10 min, antes de añadir complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) y diclorometano (34 mg). La

mezcla se calentó a 100°C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por
 5 cromatografía sobre gel de sílice (99:1->95:5 de diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título que se cristalizó con una pequeña cantidad de acetato de etilo. Rendimiento: 0,19 g (46% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

10

Intermedio XXIV

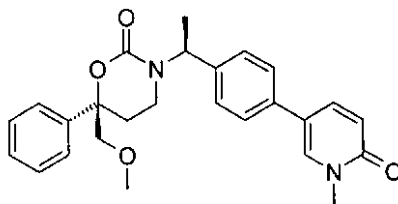
5-Bromo-1-ciclopropilmetil-1H-piridin-2-ona



Se añadió KO^tBu (0,68 g) a una solución de 5-bromo-1H-piridin-2-ona (1,00 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar
 15 durante 30 min, a la suspensión se le añadieron bromuro de ciclopropilmetilo (0,77 ml) y dimetilformamida (3 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70°C. Después de agitar la mezcla a 70°C durante 2 h, la reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Después, la solución se secó
 20 (MgSO₄) y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 1,18 g (90% del valor teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 228/230 (Br) [M+H]⁺

EJEMPLO 77

25 (R)-6-Metoximetil-3-((S)-1-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

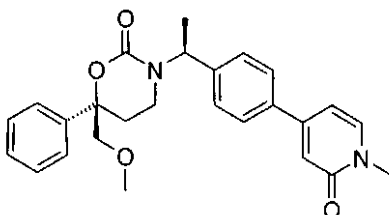


El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(metoximetil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona
 30 y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 76. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺

210

EJEMPLO 78

(R)-6-Metoximetil-3-((S)-1-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



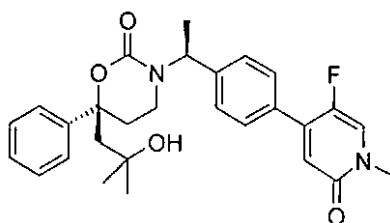
5

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-(metoximetil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 76. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 433 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 79

3-((S)-1-[4-(5-Fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-etil)-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



15

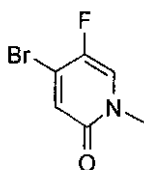
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-5-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 76. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺. El compuesto que se había obtenido en forma de un aceite cristalizó después de un periodo de reposo. El sólido se secó a 80°C al vacío. Puntos de fusión: 120-125°C con desprendimiento de gas seguido de recristalización y fusión a 183-184°C.

20

25

Intermedio XXV

4-Bromo-5-fluoro-1-metil-1H-piridin-2-ona

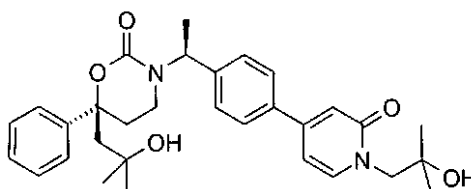


Se añadió yoduro de metilo (0,9 ml) a una mezcla de carbonato potásico (2,34 g) y 4-bromo-5-fluoro-1H-piridin-2-ona (2,50 g) en dimetilformamida (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en bruto que se recrystalizó en Et₂O. Rendimiento: 1,22 g (45% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 206/208 (Br) [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 80

(S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-{4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

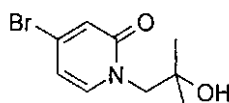


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 75. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺.

20

Intermedio XXVI

4-Bromo-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona

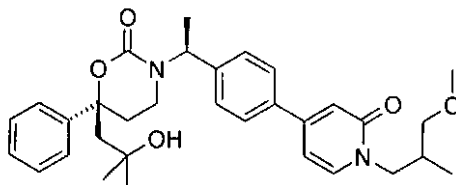


Una mezcla de 4-bromo-1H-piridin-2-ona (0,25 g), 2,2-dimetil-oxirano (0,26 ml) y carbonato potásico (0,40 g) en dimetilformamida (2,5 ml) se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC sobre fase inversa (acetonitrilo/agua) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 0,34 g (96% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 246/248 (Br) [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 81

(S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-{4-[1-(3-metoxi-2-metil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

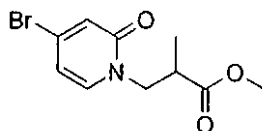


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-(3-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 75 Método 1. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 533 [M+H]⁺.

10

Intermedio XXVII

Éster metílico del ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-metil-propiónico

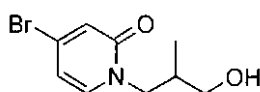


Una mezcla de 4-bromo-1H-piridin-2-ona (0,50 g), 2-bromoisobutirato de metilo (0,45 ml) y carbonato potásico (0,68 g) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a 60°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (70:30->50:50 de ciclohexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 0,53 g (67% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 274/276 (Br) [M+H]⁺. Además, se obtuvo éster metílico del ácido 2-(4-bromo-piridin-2-iloxi)-2-metil-propiónico {Rendimiento: 0,15 g; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 274/276 (Br) [M+H]⁺}

25

Intermedio XXVIII

4-Bromo-1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona

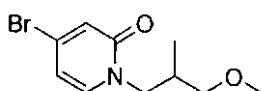


Se añadió LiAlH₄ (solución 1 M en tetrahidrofurano, 1,16 ml) a una solución de éster metílico del ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-metil-propiónico (0,53 g) en tetrahidrofurano (6 ml) enfriada en un baño de hielo. Después de agitar la solución con refrigeración durante 2 h, se añadió otra

porción de LiAlH_4 (1 M en tetrahidrofurano, 0,29 ml). Después de agitar con refrigeración durante 1 hora más, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4). El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,37 g (78% del valor teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 246/248$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio XXIX

4-Bromo-1-(3-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona



10

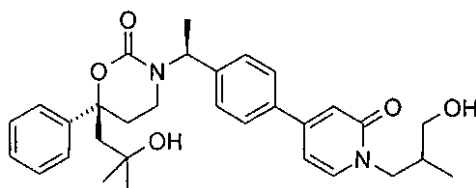
Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 57 mg) a una solución de 4-bromo-1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona (0,53 g) en dimetilformamida (6 ml) enfriada en un baño de hielo. Después de agitar la solución con refrigeración durante 0,5 h, se añadió yoduro de metilo (110 μl). El baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC sobre fase inversa (acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 70 mg (30% del valor teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 260/262$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

EJEMPLO 82

25

(S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-{4-[1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



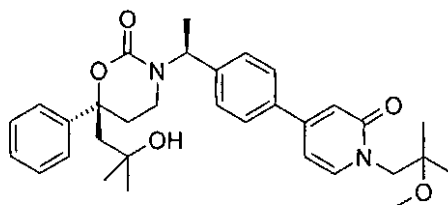
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 75. Espectro de

30

masas (ESI⁺): m/z = 519 [M+H]⁺.

EJEMPLO 83

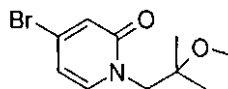
5 (S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-(1-{4-[1-(2-metoxi-2-metil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 75 Método 1. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 533 [M+H]⁺.

Intermedio XXX

15 4-Bromo-1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona

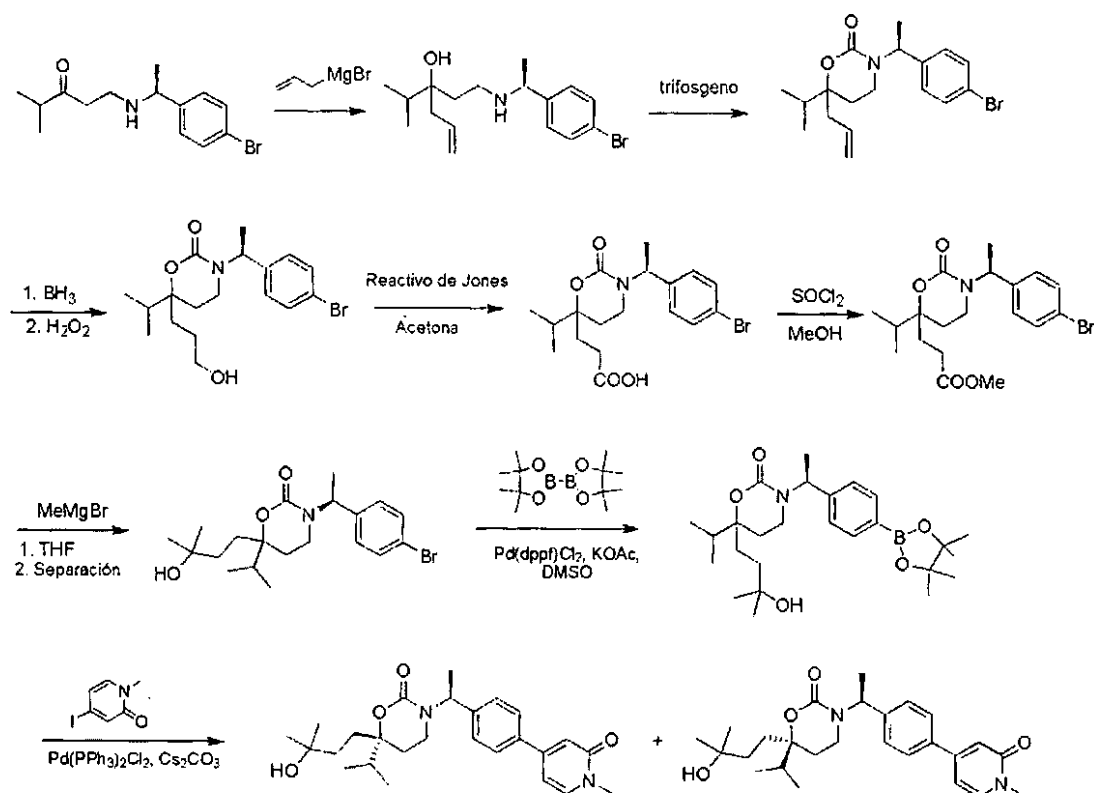


El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-piridin-2-ona y yoduro de metilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en Intermedio XXIX. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 260/262 (Br) [M+H]⁺.

EJEMPLO 84

6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

25



Etapas 1

A una solución de (S)-1-(1-(4-bromofenil)etilamino)-4-metilpentan-3-ona (740 mg, 2,5 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota bromuro de alilmagnesio (25 ml, 25 mmol) en una atmósfera de N_2 a $-78^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó a $-78^\circ C$ durante 2 h, se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se retiró al vacío para dar 1-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)-3-isopropilhex-5-en-3-ol (802 mg, 95% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 2

A una solución de 1-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)-3-isopropilhex-5-en-3-ol (802 mg, 2,366 mmol) y trietilamina (139 mg, 2,366 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió trifosgeno (348 mg, 1,18 mmol) a $0^\circ C$ en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (480 mg, 56% de rendimiento).

Etapa 3

A una solución de 6-alil-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (480 mg, 1,315 mmol) en THF (5 ml) se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (5,3 ml, 5,3 mmol) a 0°C en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se inactivó con agua, NaOH ac. 3 M (1 ml) y H_2O_2 (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir el producto en bruto, que se purificó por TLC prep. para dar 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona. (110 mg, 22% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,88 (m, 6H), 1,45 (m, 3H), 1,60 (m, 4H), 1,71 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,40 (d, 2H),

Etapa 4

A una mezcla de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxipropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (41 mg, 0,1 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió reactivo de Jones (2,5 M, 1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar el producto ácido 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoico en bruto (51 mg, 95% de rendimiento), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5

A una solución de ácido 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoico (41 mg, 0,1 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió SOCl_2 (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró y se purificó por TLC preparativa para dar 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoato de metilo (42 mg, 96% de rendimiento).

Etapa 6

A una solución de 3-(3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-6-il)propanoato de metilo (42 mg, 0,1 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió MeMgBr (2,5 ml, 2,5 mmol, 1 M en THF) a -78°C. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para producir 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxi-3-

metilbutil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona en bruto.

Los dos isómeros pueden separarse por HPLC preparativa..

Isómero 1: (1,1 mg, 12% de rendimiento), ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,91 (m, 6H), 1,25 (m, 6H), 1,44 (d, 3H), 1,70 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,50 (d, 2H),

Isómero 2: (0,9 mg, 10% de rendimiento), ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,89 (m, 6H), 1,15 (s, 6H), 1,45 (m, 5H), 1,55 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,40 (d, 2H),

10 Etapa 7

A una solución del compuesto 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (105 mg, 0,255 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadieron el compuesto 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (198,5 mg, 0,781 mmol), KOAc (351,6 mg, 3,587 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 (21,9 mg, 0,027 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3,5 h, se añadió H_2O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por TLC preparativa para dar los dos isómeros de 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona

Isómero 1 (17 mg, 15%).

Isómero 2 (10,3 mg, 9%).

Etapa 8

A una solución del compuesto 4-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (17 mg, 0,074 mmol) en DME (4,6 ml) se le añadió Pd(PPh_3) $_4$ (6,7 mg, 0,007 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadieron una solución del isómero 1 del compuesto 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (17 mg, 0,037 mmol) en EtOH (2 ml) y NaHCO_3 ac. sat. (1,5 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre anhidrous Na_2SO_4 y se concentró para dar el isómero 1 del compuesto 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (10,73 mg, 65,8%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,03 min, m/z = 463, 441; ^1H RMN (CD_3OD): δ 0,89 (m, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,42 (m, 2H),

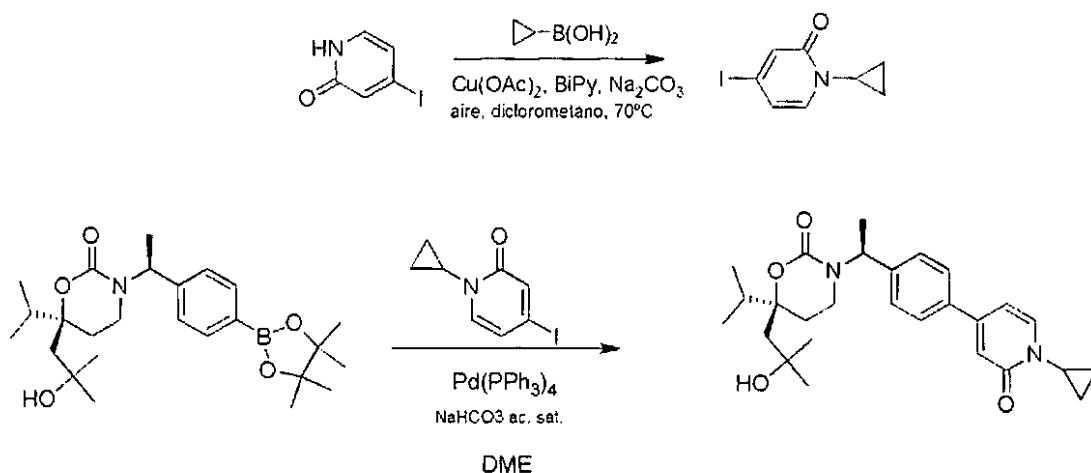
1,51(m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,82-2,02 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 5,79 (m, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,49 (m, 2H).

- 5 Se preparó el isómero 2 de 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona a partir del isómero de 6-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 8 inmediatamente anterior. t_R del Método 2 de
- 10 LC-MS = 1,00 min, m/z = 463, 441; ^1H RMN (CD_3OD): δ 0,89 (m, 6H), 1,18 (m, 6H), 1,43 (m, 1H), 1,51 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 5,79 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35(d, 2H), 7,51 (m, 2H).

15

EJEMPLO 85

(S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona



20 Etapa 1

- Una mezcla de 4-yodopiridin-2(1H)-ona (0,2425 g, 1,10 mmol, 1,0 equiv.), $Cu(OAc)_2$ (0,2146 g, 1,18 mmol, 1,07 equiv.), bipyridina (0,1832 g, 1,17 mmol, 1,07 equiv.), ácido ciclopropilborónico (0,2122 g, 2,47 mmol, 2,25 equiv.) y Na_2CO_3 (0,2638 g, 2,49 mmol, 2,27 equiv.) en dicloroetano (10 ml) se agitó a
- 25 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat., se diluyó con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo para producir 0,2309 g (81%) de 1-

219

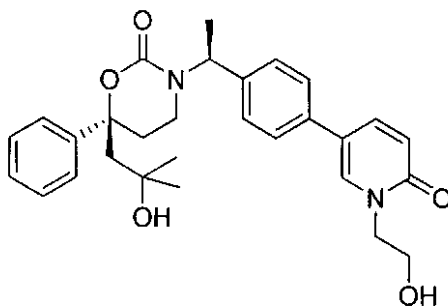
ciclopropil-4-yodopiridin-2(1*H*)-ona.

Etapa 2

A una solución del compuesto 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1*H*)-ona (17,60 mg, 0,067 mmol) en DME (2,5 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (6,12 mg, 0,006 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a *ta* durante 1 h. Se añadieron una solución del compuesto (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (15 mg, 0,034 mmol) en EtOH (1 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (1 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto en bruto final, que se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto (S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-isopropil-1,3-oxazinan-2-ona (6,50 mg, 43%). *t_R* del Método 2 de LC-MS = 1,00 min, *m/z* = 453; ¹H RMN (CD₃OD): δ 0,82 (d, 3H), 0,89 (m, 2H), 0,99 (d, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,35 (m, 6H), 1,58 (d, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,96 (d, 1H), 2,09-2,18 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 6,40 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,58 (d, 2H).

EJEMPLO 86

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



25

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 5-bromo-1-(2-hidroxietil)piridin-2(1*H*)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 20 Etapa 2. *t_R* del Método 2 de LC-MS = 1,08 min, *m/z* = 513, 491; ¹H RMN (CD₃OD) δ 0,95 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 1H), 1,52 (d, 3H), 2,12 (s, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 2H),

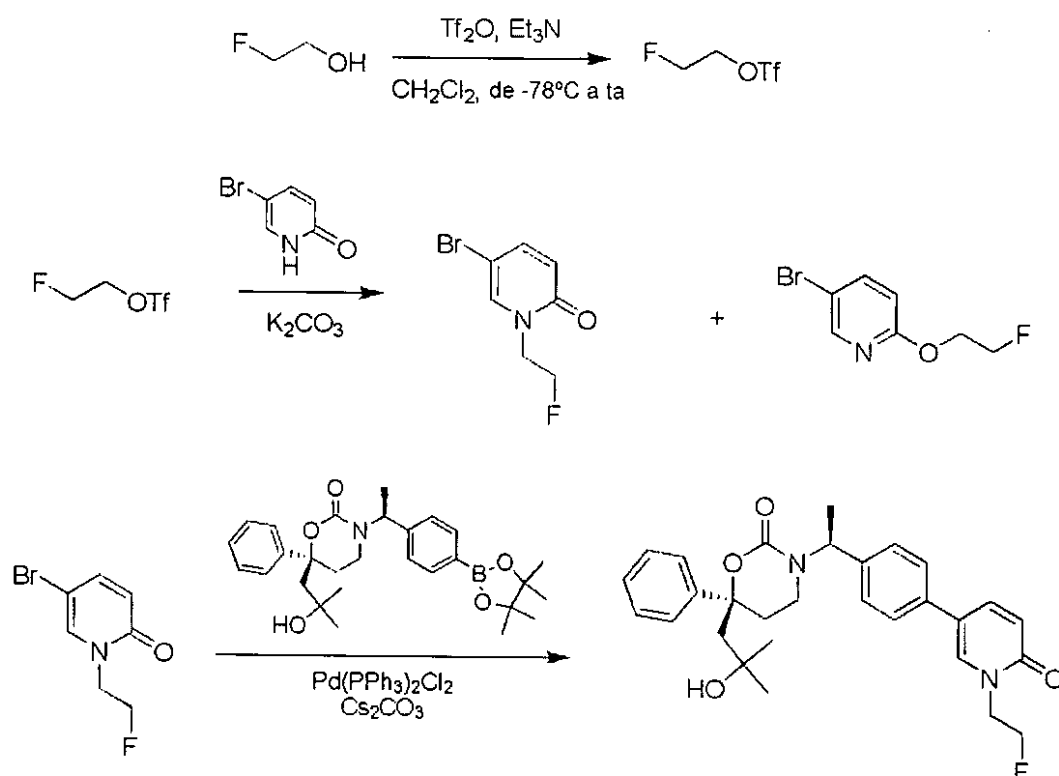
3,02 (m, 1H), 3,52 (m, 0,5H), 3,64 (m, 0,5H), 3,83 (t, 1H), 4,15 (t, 1H), 5,53(m, 1H), 6,61(m, 1H), 7,01(d, 2H), 7,25-7,40(m, 7H), 7,79(m, 2H).

Se preparó 5-Bromo-1-(2-hidroxietil)piridin-2(1H)-ona a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona y 2-yodoetanol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 20 Etapa 1.

EJEMPLO 87

(S)-3-((S)-1-(4-(1-(2-fluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona

10



Etapa 1

A una solución de 2-fluoroetanol (3,2 g, 50 mmol) y trietilamina (5,5 g, 55 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió gota a gota $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ (15,5 g, 55 mmol) a -78°C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a $10\sim 20^\circ\text{C}$ durante 1 h y se trató con agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó y se concentró para dar trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo (8 g, rendimiento del 82%).

20

Etapa 2

Una solución de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,58 mmol), trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo (1,1 g, 5,8 mmol) y K_2CO_3 (800 mg, 5,8

224.

mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadieron trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetil (1,1 g, 5,8 mmol) y K_2CO_3 (800 mg, 5,8 mmol) y la mezcla se trató con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por TLC preparativa (1:1 de éter de petróleo/EtOAc) para dar dos isómeros.

5-bromo-1-(2-fluoroetil)piridin-2(1*H*)-ona (30 mg, rendimiento del 24%). ^1H RMN (CD_3OD): δ 4,25 (t, 1H), 4,32 (t, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,74 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H).

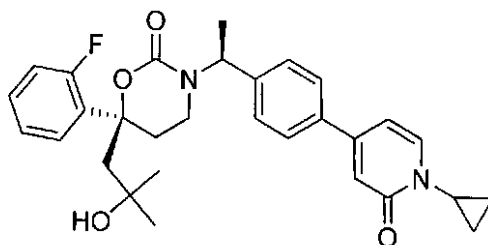
5-bromo-2-(2-fluoroetoxi)piridina (30 mg, rendimiento del 24%). ^1H RMN (CD_3OD): δ 4,46 (t, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H).

Etapas 3

A una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (20 mg, 0,041 mmol), 5-bromo-1-(2-fluoroetil)piridin-2(1*H*)-ona (9,2 mg, 0,041 mmol) y Cs_2CO_3 (2 N, 0,2 ml, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3 mg, 0,0041 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se trató con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar (S)-3-((S)-1-(4-(1-(2-fluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (4,20 mg, 20%). t_R del Método 2 de LC-MS = 1,01 min, m/z = 515, 493; ^1H RMN (CD_3OD): δ 0,97 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 4,37 (t, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,81 (t, 1H), 5,59 (c, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,33 (m, 7H), 7,82 (m, 2H).

EJEMPLO 88

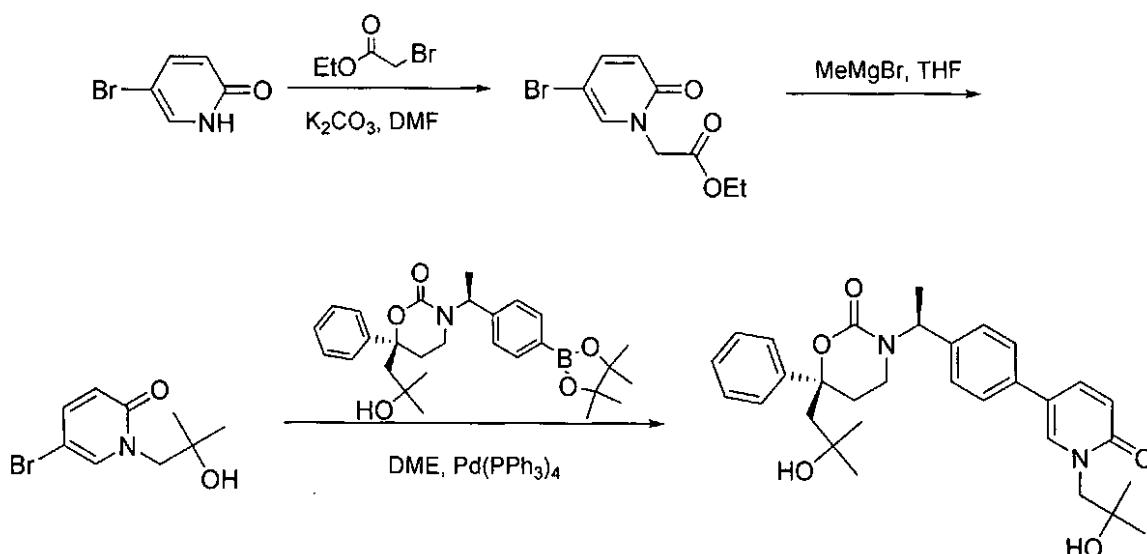
(S)-3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona y 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 Etapa 9. t_R del Método 2 de LC-MS = 1,05 min, m/z = 505; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,88 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,15 (s, 1H), 1,17 (s, 1H), 1,21 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,42 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,25-7,36 (m, 4H), 7,50 (t, 1H).

EJEMPLO 89

(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



Etapa 1

A una solución de compound 5-bromopiridin-2(1H)-ona (348 mg, 2,0 mmol) y K_2CO_3 (830 mg, 6,0 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió gota a gota bromoacetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (1:1 de EP/EtOAc) para producir 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (300 mg, 57,7%). ^1H RMN $CDCl_3$: δ 7,41-7,26 (m, 2H), 6,53-6,5 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,28-4,21 (c, 2H), 1,32-1,23 (c, 3H).

Etapa 2

A una solución de 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (130

mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota MeMgBr 1 M (5 ml, 5 mmol) con agitación a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, se inactivó con NH₄Cl ac. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar el producto en
 5 bruto final, que se purificó por TLC preparativa (1:1 de EP/EtOAc) para producir a 5-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2(1H)-ona (65 mg, 52,9%).

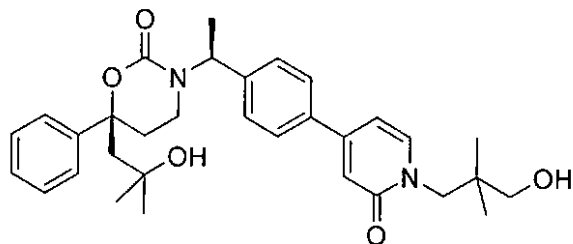
Etapas 3

A una solución de 5-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2(1H)-ona (20
 10 mg, 81,3 mmol) en DME (6 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (10 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a ta y se añadieron una solución de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-1,3-oxazinan-2-ona (38,95 mg, 81,3 mmol) en EtOH (2 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2
 15 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa y HPLC preparativa para producir (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (6,5 mg, 15,5%). t_R del Método 2 de LC-
 20 MS = 0,99 min, m/z = 519; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,60-7,57 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 2,85 (m, 1H), 5,69-5,66 (m, 1H), 4,13-4,09 (s, 2H), 4,05-3,98 (s, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 5H), 1,58-1,53 (d, 3H), 1,33-1,30 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

25

EJEMPLO 90

3-((S)-1-{4-[1-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-etil)-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

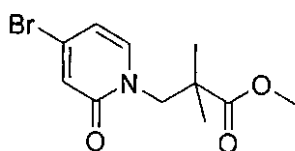


30 Se añadió una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,32 ml) a una mezcla de 4-bromo-1-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1H-piridin-2-ona (0,13 g) y (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-fenil-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

22A

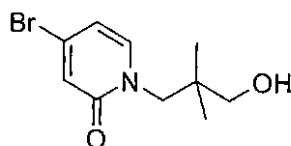
- il)fenil)etil]-1,3-oxazinan-2-ona (0,15 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla resultante se roció con argón durante 5 min, antes de que se añadiera complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II) y diclorometano (26 mg). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC sobre fase inversa (metanol/agua/NH₄OH) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.
- 10 Rendimiento: 0,10 g (60% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 533 [M+H]⁺.

Éster metílico del ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2,2-dimetil-propiónico



- 15 Se añadió éster metílico del ácido 3-bromo-2,2-dimetil-propiónico (0,75 g) a una mezcla de 4-bromo-1H-piridin-2-ona (0,55 g) y carbonato potásico (0,75 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de agitar a 80°C durante 8 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua.
- 20 La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título; también se obtuvo éster metílico del ácido 3-(4-bromo-piridin-2-iloxi)-2,2-dimetil-propiónico
- 25 (0,35 g) a partir de esta reacción. Rendimiento: 0,29 g (32% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 288/300 (Br) [M+H]⁺.

4-Bromo-1-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1H-piridin-2-ona

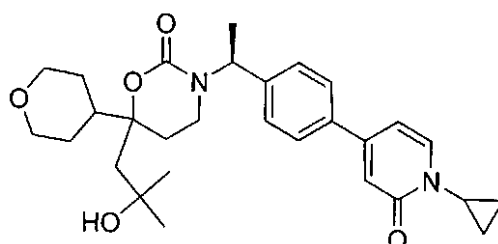


- 30 Se añadió borohidruro de litio (25 mg) a una solución de éster metílico del ácido 3-(4-bromo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2,2-dimetil-propiónico (0,29 g) en tetrahidrofurano (3 ml) enfriada en un baño de hielo. Después, se añadió

metanol (45 μ l) y la mezcla se agitó en el baño de refrigeración durante 1 h y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano y se añadió MgSO_4 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 0,13 g (49% del valor teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 260/262$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 91

3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazinan-2-ona



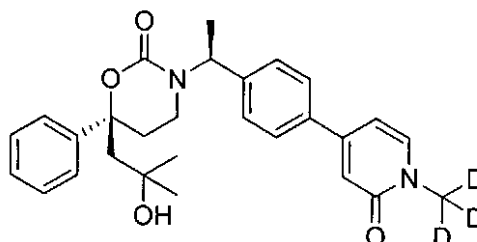
El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 23 con los siguientes cambios. En la Etapa 1, se usaron ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico y carbonil diimidazol en lugar de cloruro de 2-fluorobenzoilo y en Etapa 9 se usó 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona en lugar de 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona. Se aislaron dos isómeros.

Isómero 1. t_R del Método 2 de LC-MS = 0,95 min, $m/z = 495$.

Isómero 2. t_R del Método 2 de LC-MS = 0,93 min, $m/z = 495$.

EJEMPLO 92

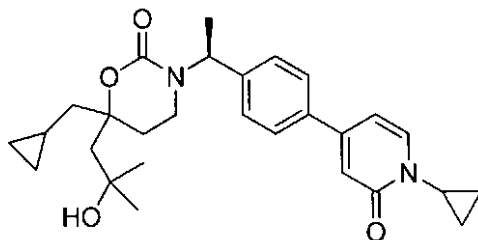
(S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-((S)-1-(4-(1-trideuterometil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-fenil-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 48 Método 2 con los siguientes cambios. En la Etapa 1, se usó yoduro de trideuterometilo en lugar de yoduro de metilo y en la Etapa 2 se usó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ en lugar de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. t_R del Método 1 de LC-MS = 1,30 min, $m/z = 464$.

EJEMPLO 93

3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(ciclopropilmetil)-
6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona



5

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 Etapas 2 a 9. En la Etapa 2, se usó 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida, preparada mediante acoplamiento mediado por CDI de ácido 2-ciclopropilacético y N,O-dimetilhidroxilamina. Los dos isómeros de 3-((1S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(ciclopropilmetil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona preparados en la Etapa 5 se separaron por cromatografía en columna. Los dos isómeros se llevaron a continuación por separado a las Etapas 6-9, usando 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona en la Etapa 9, para proporcionar los dos isómeros del compuesto del título.

10

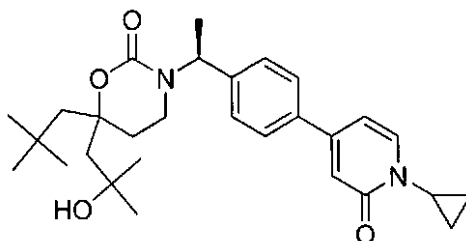
15 Isómero 1: t_R del Método 2 de LC-MS = 1,04 min, m/z = 465, 447.

Isómero 2: t_R del Método 2 de LC-MS = 1,06 min, m/z = 465, 447.

EJEMPLO 94

3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(2-hidroxi-2-
metilpropil)-6-neopentil-1,3-oxazinan-2-ona

20



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 Etapas 2 a 9. En la Etapa 2, se usó N-metoxi-N,3,3-trimetilbutanamida, preparada mediante acoplamiento mediado por HATU de ácido 3,3-dimetilbutanoico y N,O-dimetilhidroxilamina. Los dos isómeros de 3-((1S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(2-metilalil)-6-neopentil-1,3-oxazinan-2-ona preparados en la Etapa 5 se separaron por cromatografía en columna. Los dos isómeros se llevaron a continuación por separado a las Etapas 6-9, usando 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona en la Etapa 9, para proporcionar los dos

25

isómeros del compuesto del título.

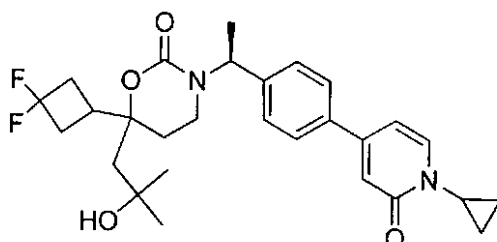
Isómero 1: t_R del Método 2 de LC-MS = 1,09 min, m/z = 503, 481, 423.

Isómero 2: t_R del Método 2 de LC-MS = 1,16 min, m/z = 481.

5

EJEMPLO 95

3-((S)-1-(4-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)etil)-6-(3,3-difluorociclobutil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazinan-2-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 Etapas 2 a 9. En la etapa 2, se usó 3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida, preparada mediante acoplamiento mediado por CDI de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico y N,O-dimetilhidroxilamina. Los dos isómeros de 3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-6-(3,3-difluorociclobutil)-6-(2-metilalil)-1,3-oxazinan-2-ona preparados en la Etapa 5 se separaron por cromatografía en columna. Los dos isómeros se llevaron a continuación por separado a las Etapas 6-9, usando 1-ciclopropil-4-yodopiridin-2(1H)-ona en la Etapa 9, para proporcionar los dos isómeros del compuesto del título.

Isómero 1: t_R del Método 1 de LC-MS = 1,08 min, m/z = 501.

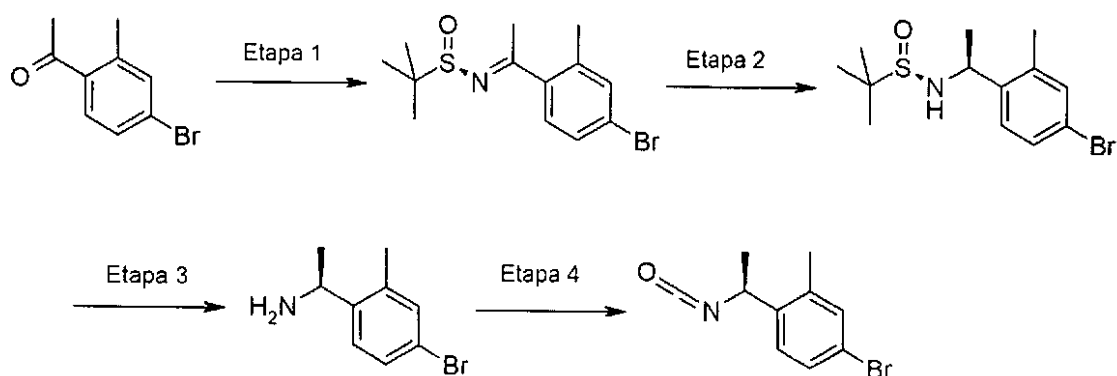
Isómero 2: t_R del Método 1 de LC-MS = 1,07 min, m/z = 501.

Ejemplos 96-98

Intermedio 1

(S)-4-Bromo-1-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno

25



Etapa 1: [1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etilideno]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico

Se añadió etóxido de titanio (IV) (10,7 ml) a una solución de 1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etanona (4,41 g) y (*R*)-2-metil-2-propanosulfinamida (2,76 g) en tetrahidrofurano (45 ml). La solución resultante se calentó a 65°C y se agitó a esta temperatura durante 20 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron otra porción de etóxido de titanio (IV) (5,4 ml) y (*R*)-2-metil-2-propano-sulfinamida (1,25 g). Después de agitar la solución a 65°C durante 12 h más, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera. La mezcla resultante se filtró sobre Celite y la fase orgánica del filtrado se separó. La fase acuosa del filtrado se extrajo con acetato de etilo y los extractos se combinaron con la fase orgánica separada. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (9:1→1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 6,24 g (95% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): *m/z* = 316/318 (Br) [M+H]⁺.

Etapa 2: [(*S*)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico

Se añadió tri-sec-butilborohidruro de litio (1 mol/l en tetrahidrofurano, 59,2 ml) a una solución de [1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etilideno]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico (6,24 g) en tetrahidrofurano (50 ml) enfriada en un baño de hielo. La solución se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente en el baño de refrigeración. Después, la solución se enfrió de nuevo en un baño de hielo antes de la adición cuidadosa de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después del secado (MgSO₄) y la evaporación del disolvente, se obtuvo el compuesto del título que se sometió directamente a la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 8,85 g (pureza de aprox. el 75%); Espectro de masas (ESI⁺): *m/z* = 318/320 (Br) [M+H]⁺.

Etapa 3: (*S*)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etilamina

Se añadió ácido clorhídrico (4 mol/l en 1,4-dioxano, 46 ml) a una solución de [(*S*)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico (en bruto de la Etapa 2, 8,85 g, pureza de aprox. el 75%) en acetato de

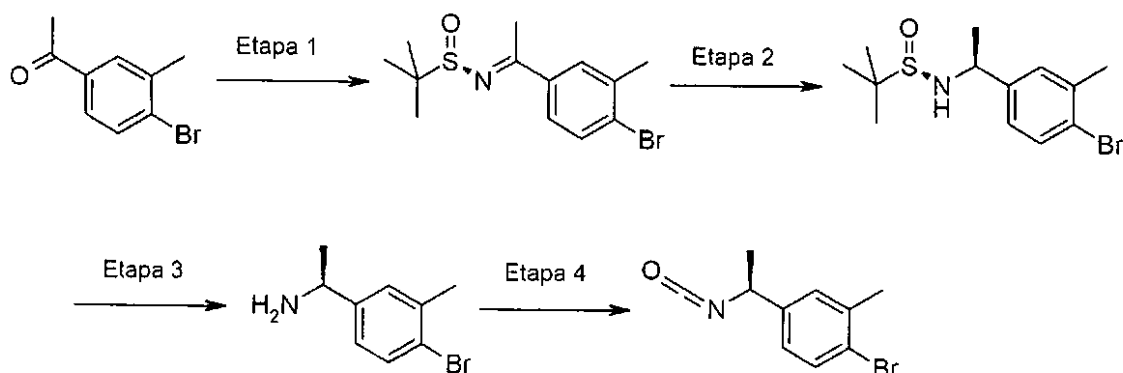
- etilo (80 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se recogió en agua y la mezcla resultante se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se basificó usando una solución acuosa 1 M de NaOH y se extrajo con diclorometano. Los extractos
- 5 combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 4,04 g (905 del valor teórico); Espectro de masas (ESI^-): $m/z = 214/216$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4: (S)-4-Bromo-1-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno

- Se añadió trifosgeno (2,24 g) todo de una vez a una mezcla agitada
- 10 vigorosamente de NaHCO_3 (3,65 g) en agua (80 ml) y (S)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etilamina (4,04 g) en diclorometano (80 ml) enfriada en un baño de hielo. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. Después, la fase orgánica se separó y se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó para proporcionar el isocianato en forma de un aceite
- 15 que se sometió directamente a la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 4,50 g (99% del valor teórico); Espectro de masas (ESI^-): $m/z = 240/242$ (Br) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermedio 2

(S)-1-Bromo-4-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno



5

Etapa 1: [1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etanona y (R)-2-metil-2-propanosulfonamida siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 1. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 316/318 (Br) [M+H]⁺.

Etapa 2: [(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico

El compuesto del título se preparó a partir de [1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 1. LC-MS (Método 5): t_R = 4,04 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 318/320 (Br) [M+H]⁺.

Etapa 3: (S)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-etilamina

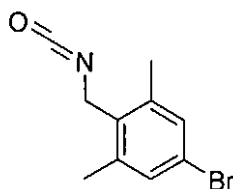
El compuesto del título se preparó a partir de [(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. LC-MS (Método 4): t_R = 3,56 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 214/216 (Br) [M+H]⁺.

Etapa 4: (S)-1-Bromo-4-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etilamina y trifosgeno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 1. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 272/274 (Br) [M+H+MeOH]⁺.

Intermedio 3

5-Bromo-2-isocianatometil-1,3-dimetil-benceno

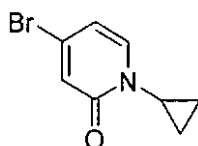


El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2,6-dimetilbencilamina y trifosgeno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 1. Espectro de masas (EI): $m/z = 239/241$ (Br) $[M]^+$.

5

Intermedio 4

4-Bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona

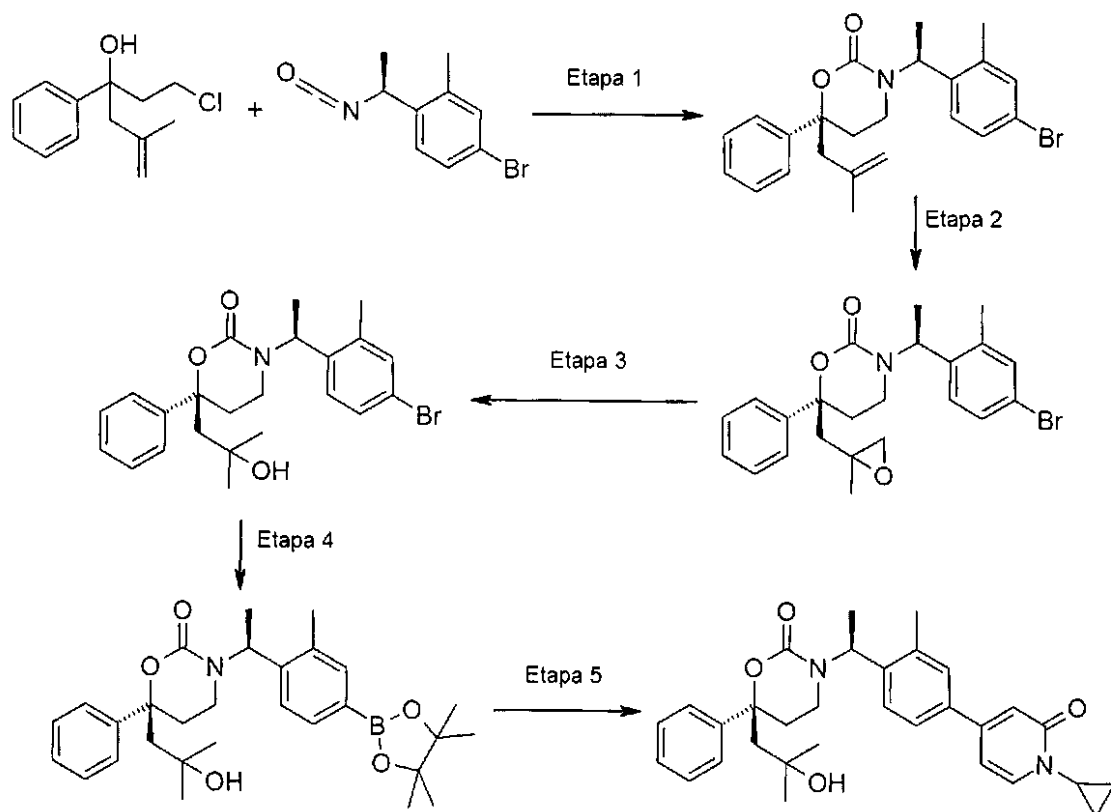


Un matraz cargado con una barra de agitación, 4-bromo-1H-piridin-2-ona (1,80 g), ácido ciclopropilborónico (2,00 g), $\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2$ (2,00 g), 2,2'-bipiridina (1,70 g), Na_2CO_3 (2,47 g), y 1,2-dicloroetano (75 ml) se calentó a 70°C. La mezcla se agitó a esta temperatura al aire durante una noche. Después, se añadieron porciones adicionales de ácido ciclopropilborónico (0,50 g) y Na_2CO_3 (0,55 g) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h más.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50:50→35:65 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite que cristalizó después de un periodo de reposo. Rendimiento: 0,82 g (37% del valor teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 214/216$ (Br) $[M+\text{H}]^+$.

Ejemplo 96

3-[(S)-1-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-2-metil-fenil]-etil]-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



5

Etapa 1: 3-[(S)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etil]-(R)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (1 mol/l en tetrahydrofurano, 18,7 ml) (a tal velocidad que la temperatura de la solución se mantuvo por debajo de 25°C) a una solución de 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol (3,82 g) y (S)-4-bromo-1-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno (4,49 g) en tetrahydrofurano (140 ml) enfriada en un baño de hielo. La solución se agitó en el baño de refrigeración durante 30 min y a temperatura ambiente durante 60 min más. Después, A la mezcla de reacción se le añadió lentamente ácido acético (1,9 ml) en agua (40 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en terc-butil metil éter. La solución resultante se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (90:10→40:60 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Además del compuesto del título, se aisló un diastereómero del mismo, 3-[(S)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etil]-6-(S)-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona, en forma de un aceite {1,55 g, Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 428/430 (Br) [M+H]⁺}.

20

Rendimiento: 1,34 g (18% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 428/430 (Br) [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,43-aprox. 2,51 (m, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 4,58 (m apenas resuelto, 1H), 4,77 (m apenas resuelto, 1H), 5,30 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 6H). La asignación de los centros estereogénicos del compuesto del título se basa en la comparación de los datos de ¹H RMN con los datos del análogo conocido 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-(R)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona.

Etapa 2: 3-[(S)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etil]-(S)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

Se añadió 3-[(S)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etil]-(R)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazin-an-2-ona (1,34 g) disuelta en diclorometano (15 ml) a una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 0,81 g) en diclorometano (15 ml) enfriada a 5°C. El baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ (10 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min más. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ combinada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para formar el compuesto del título. Rendimiento: 1,55 g (pureza de aprox. el 85-90%); LC-MS (Método 4): t_R = 4,28 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 444/446 (Br) [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-[(S)-1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-etil]-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

Se añadió trietilborohidruro de litio (1 mol/l en tetrahidrofurano, 4,2 ml) a una solución enfriada con hielo de 3-[(S)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etil]-(S)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (1,55 g, pureza de aprox. el 85-90%) en tetrahidrofurano (15 ml) a tal velocidad que la temperatura de la solución permaneció por debajo de 10°C. La solución resultante se agitó en el baño de refrigeración durante una hora más y a temperatura ambiente durante 2 h más. Después, la solución se enfrió en un baño de hielo y la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua (7 ml). Después de la adición de ácido clorhídrico acuoso y acetato de etilo (80 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 1,48 g (95% del valor teórico); LC-MS (Método 4): t_R = 4,00 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 446/448 (Br)

[M+H]⁺.

Etapa 4: (S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

Un matraz cargado con una barra de agitación, acetato potásico (1,14 g),
 5 bis(pinacolato)diboro (1,10 g), 3-((S)-1-(4-bromo-2-metil-fenil)-etil)-((S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (1,48 g) y dimetilsulfóxido (20 ml) se roció con argón durante 10 min. Después, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) y diclorometano (0,27 g) y la mezcla se calentó a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 2,5 h. Después
 10 de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla resultante se filtró sobre Celite. La fase acuosa del filtrado se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos y la fase orgánica del filtrado se combinaron y se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre
 15 gel de sílice (1:1→1:4 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 1,23 g (75% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺.

Etapa 5: 3-((S)-1-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-2-metil-fenil]-etil)-((S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

20 Se añadió una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,41 ml) a una mezcla de 4-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona (0,11 g) y (S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-((S)-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona (0,20 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla resultante se roció con argón durante 10 min antes de la adición de complejo de
 25 [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II) y diclorometano (33 mg). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El
 30 disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (metanol/agua/NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,13 g (64% del valor teórico); LC-MS (Método 5): t_R = 3,43 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

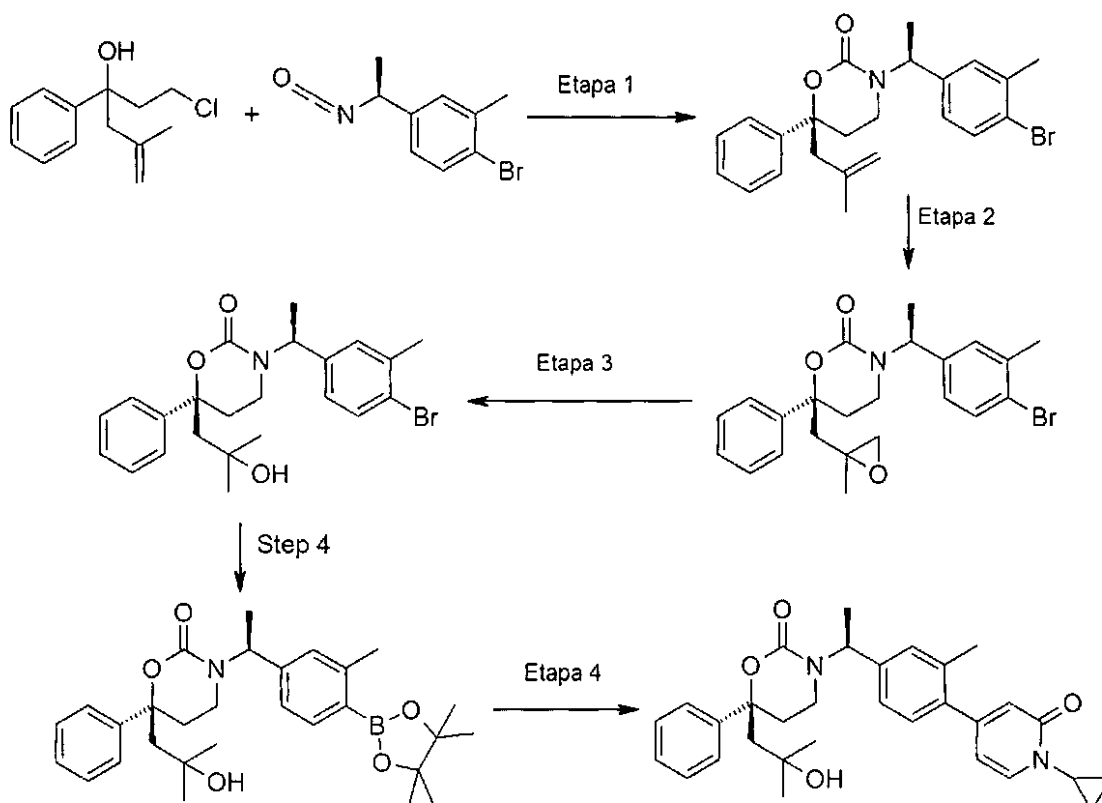
35

Ejemplo 97

3-((S)-1-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-3-metil-fenil]-etil)-((S)-6-(2-

235

hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



Etapa 1: 3-[(S)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-etil]-(R)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol y (S)-1-bromo-4-(1-isocianato-etil)-2-metil-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 96. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 428/430 (Br) [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) superpuesto sobre 2,07-2,18 (m, 2H), 2,42-2,47 (m, 1H), 2,53 (s ancho, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 4,60 (m apenas resuelto, 1H), 4,77 (m apenas resuelto, 1H), 5,33 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,76 (d apenas resuelto, 1H), 7,26-7,33 (m, 4H), 7,34-7,40 (m, 2H). La asignación de los centros estereogénicos del compuesto del título se basa en la comparación de los datos de ¹H RMN con los datos del análogo conocido 3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-(R)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona.

Etapa 2: 3-[(S)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-etil]-(S)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etil]-(R)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 96. LC-MS (Método

4): $t_R = 4,03$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 444/446$ (Br) $[M+H]^+$.

Etapas 3: 3-[(S)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-etil]-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etil]-(S)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 4): $t_R = 4,03$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 446/448$ (Br) $[M+H]^+$.

Etapas 4: (S)-6-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-[(S)-1-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil]-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

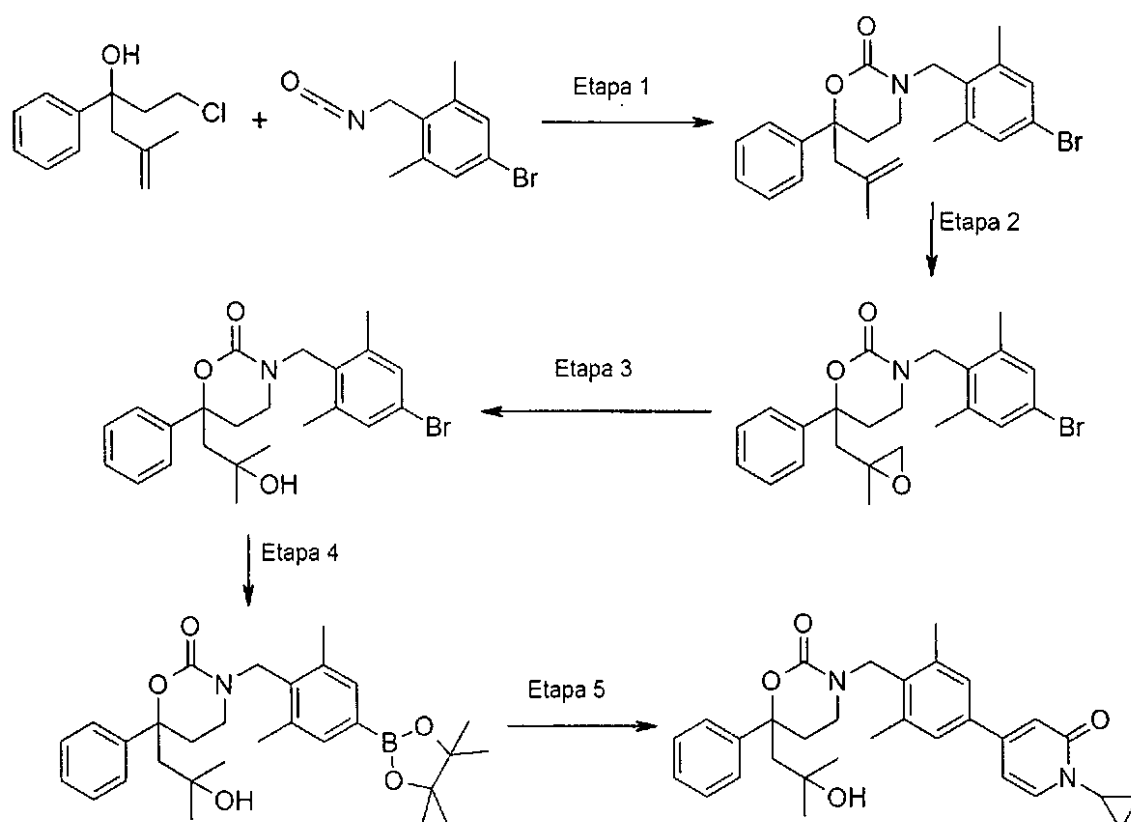
10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-etil]-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 96. Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

15 *Etapas* 5: 3-[(S)-1-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-3-metil-fenil]-etil]-(S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-[(S)-1-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil]-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 5): $t_R = 3,42$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 501$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

3-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona



5

Etapa 1: 3-(4-Bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-cloro-5-metil-3-fenil-hex-5-en-3-ol y 5-bromo-2-isocianatometil-1,3-dimetil-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 5): $t_R = 4,95$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 428/430$ (Br) $[M+H]^+$.

10

Etapa 2: 3-(4-Bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-metil-alil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 4): $t_R = 4,05$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 444/446$ (Br) $[M+H]^+$.

15

Etapa 3: 3-(4-Bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-metil-oxiranilmetil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 4): $t_R = 4,05$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 446/448$ (Br) $[M+H]^+$.

20

Etapa 4: 3-[2,6-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 96. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺.

Etapa 5: 3-[4-(1-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-fenil-[1,3]oxazinan-2-ona y 4-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 96. LC-MS (Método 5): t_R = 3,53 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501 [M+H]⁺.

15 EJEMPLO DE ENSAYO BIOLÓGICO 1

La inhibición de una preparación microsomal de 11β-HSD1 mediante compuestos de la invención se midió esencialmente como se ha descrito previamente (K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici, y W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384). Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente (ta) en placas flexibles transparentes de 96 pocillos PET Microbeta (PerkinElmer). El ensayo comienza repartiendo 49 μl de solución de sustrato (HEPES 50 mM, pH 7,4, KCl 100 mM, NaCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, NADPH 2mM y [³H] cortisona 160 nM (1 Ci/mmol)) y mezclando 1 μl de los compuestos de ensayo en DMSO diluido previamente en aumentos semi-logarítmicos (8 puntos) comenzando a 0,1 mM. Después de una pre-incubación de 10 minutos, se añadieron 50 μl de solución de enzima que contenía microsomas aislados a partir de células CHO que sobreexpresaban 11β-HSD1 humano (10-20 μg/ml de proteína total) y las placas se incubaron durante 90 minutos a ta. La reacción se detuvo añadiendo 50 μl de la suspensión de perlas de SPA que contenía ácido 18-β-glicirretínico 10 μM, 5 mg/ml de perlas SPA YSi recubiertas con proteína A (GE Healthcare) y 3,3 μg/ml de anticuerpo anti-cortisol (East Coast Biologics) en tampón Superblock (Bio-Rad). Las placas se agitaron durante 120 minutos a ta y se midió la señal de SPA correspondiente a [³H] cortisol en un lector de placas Microbeta.

EJEMPLO DE ENSAYO BIOLÓGICO 2

Se midió la inhibición de 11 β -HSD1 mediante compuestos de esta invención en células enteras de la forma siguiente. Se obtuvieron células para el
5 ensayo a partir de dos fuentes: adipocitos omentales de humano completamente diferenciados de Zen-Bio Inc. y preadipocitos omentales de humano de Lonza Group Ltd. Los adipocitos omentales prediferenciados de Zen-Bio Inc. se adquirieron en placas de 96 pocillos y se usaron en el ensayo al menos dos semanas después de la diferenciación a partir de preadipocitos precursores.
10 Zen-Bio indujo la diferenciación de preadipocitos complementando medio con hormonas adipogénicas y lipogénicas (insulina humana, dexametasona, isobutylmetilxantina y agonista de PPAR-gamma). Las células se mantuvieron en medio de adipocito completo (DMEM/F-12 de Ham (1:1 v/v), HEPES pH 7,4, suero fetal bovino, penicilina, estreptomicina y Anfotericina B, suministrados por
15 Zen-Bio, Inc.) a 37°C y CO₂ al 5%.

Se adquirieron preadipocitos en Lonza Group Ltd. y se pusieron en cultivos en Medio-2 de Crecimiento de Preadipocitos complementado con suero fetal bovino, penicilina y estreptomicina (suministrado por Lonza) a 37°C y CO₂ al 5%. Los preadipocitos se diferenciaron mediante la adición de insulina,
20 dexametasona, indometacina e isobutil-metilxantina (suministrados por Lonza) al Medio 2 de Crecimiento de Preadipocitos. Se expusieron células a los factores de diferenciación durante 7 días, momento en el que las células se diferenciaron y estuvieron listas para el ensayo. Un día antes de realizar el ensayo, los adipocitos omentales diferenciados se transfirieron a medio sin suero y sin rojo
25 fenol para incubación durante toda la noche. El ensayo se realizó en un volumen total de 200 μ l. Las células se pre-incubaron con medio sin suero y sin rojo fenol que contenía DMSO al 0,1% (v/v) y concentraciones diversas de los compuestos de ensayo al menos 1 h antes se añadió [³H] cortisona en etanol (50 Ci/mmol, ARC, Inc.) para conseguir una concentración final de cortisona de 100 nM. Las
30 células se incubaron durante 3-4 horas a 37°C y CO₂ al 5%. Se incubaron controles negativos sin sustrato radiactivo y recibieron la misma cantidad de cortisona [³H] al final de la incubación. La formación de [³H] cortisol se supervisó analizando 25 μ l de cada sobrenadante en un ensayo de centelleo por proximidad (SPA). (Solly, K.; Mundt, S. S.; Zokian, H.J.; Ding, G. J.;
35 Hermanowski-Vosatka, A.; Strulovici, B.; Zheng, W. Assay Drug Dev. Technol. 2005, 3, 377-384). Muchos compuestos de la invención mostraron actividad

significativa en este ensayo.

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYO BIOLÓGICO

Compuesto	Ejemplo de Ensayo Biológico 1	
	Intervalo ^a de CI ₅₀	% de inhibición
		promedio a 100 nM
EJEMPLO 1	++	90,3
EJEMPLO 2	++	89 1
EJEMPLO 3	++	95,6
EJEMPLO 4	++	95,2
EJEMPLO 5	++	95,6
EJEMPLO 6	++	92,6
EJEMPLO 7	++	75,9
EJEMPLO 8	++	84,5
EJEMPLO 9	++	86,2
EJEMPLO 10	++	95,8
EJEMPLO 11	++	84,1
EJEMPLO 12	++	84,2
EJEMPLO 13	++	90,0
EJEMPLO 14	++	91,0
EJEMPLO 15	++	92,9
EJEMPLO 16	++	95,6
EJEMPLO 17 Isómero 1	++	54,0
EJEMPLO 17 Isómero 2	#	14,8
EJEMPLO 18 Isómero 1	#	23,7
EJEMPLO 18 Isómero 2	++	42,6
EJEMPLO 19	++	36,5
EJEMPLO 20	++	90,9
EJEMPLO 21 Isómero 1	++	103,5
EJEMPLO 21 Isómero 2	++	88,8
EJEMPLO 22 Isómero 1	++	82,5
EJEMPLO 22 Isómero 2	++	88,7
EJEMPLO 23	++	88,2
EJEMPLO 24	++	87,9
EJEMPLO 25	++	93,9

Compuesto	Ejemplo de Ensayo Biológico 1	
	Intervalo ^a de CI ₅₀	% de inhibición
		promedio a 100 nM
EJEMPLO 26	++	94,7
EJEMPLO 27	++	92,0
EJEMPLO 28 Isómero 1	++	86,9
EJEMPLO 28 Isómero 2	#	42,9
EJEMPLO 29	++	94,1
EJEMPLO 30	++	96,7
EJEMPLO 31	++	90,1
EJEMPLO 32	++	96,4
EJEMPLO 33	++	95,9
EJEMPLO 34	++	95,0
EJEMPLO 35	++	95,8
EJEMPLO 36	++	95,0
EJEMPLO 37	++	96,5
EJEMPLO 38	++	74,3
EJEMPLO 39	++	99,1
EJEMPLO 40	++	95,9
EJEMPLO 41	++	88,7
EJEMPLO 42	++	88,4
EJEMPLO 43	++	96,6
EJEMPLO 44	++	102,0
EJEMPLO 45	++	97,9
EJEMPLO 46	++	94,8
EJEMPLO 47	++	100,1
EJEMPLO 48	++	95,0
EJEMPLO 49	++	97,4
EJEMPLO 50	++	97,1
EJEMPLO 51	++	93,4
EJEMPLO 52	++	95,4
EJEMPLO 53	++	96,6
EJEMPLO 54	++	96,0
EJEMPLO 55	++	96,6
EJEMPLO 56	++	102,8
EJEMPLO 57	++	102,2

Compuesto	Ejemplo de Ensayo Biológico 1	
	Intervalo ^a de CI ₅₀	% de inhibición promedio a 100 nM
EJEMPLO 58	++	104,7
EJEMPLO 59	++	95,9
EJEMPLO 60	++	94,5
EJEMPLO 61	++	96,2
EJEMPLO 62	++	96,9
EJEMPLO 63	++	96,2
EJEMPLO 64	++	94,9
EJEMPLO 65	++	96,1
EJEMPLO 66	++	96,0
EJEMPLO 67	++	97,7
EJEMPLO 68	++	95,6
EJEMPLO 69	++	98,1
EJEMPLO 70	++	96,5
EJEMPLO 71	++	92,2
EJEMPLO 72	++	95,6
EJEMPLO 73	++	99,2
EJEMPLO 74	++	95,0
EJEMPLO 75	++	87,4
EJEMPLO 84 Isómero 1	#	16,2
EJEMPLO 84 Isómero 2	#	8,0
EJEMPLO 85	++	68,4
EJEMPLO 86	++	87,7
EJEMPLO 87	++	107,5
EJEMPLO 88	++	92,4
EJEMPLO 89	++	92,6
EJEMPLO 91 Isómero 1	#	22,5
EJEMPLO 91 Isómero 2	#	13,8
EJEMPLO 92	++	93,7
EJEMPLO 93 Isómero 1	++	86,4
EJEMPLO 93 Isómero 2	#	18,7
EJEMPLO 94 Isómero 1	#	41,9
EJEMPLO 94 Isómero 2	#	8,2
EJEMPLO 95 Isómero 1	#	12,8

Compuesto	Ejemplo de Ensayo Biológico 1	
	Intervalo ^a de CI ₅₀	% de inhibición
		promedio a 100 nM
EJEMPLO 95 Isómero 2	#	8,0

^a++ significa CI₅₀ = <100 nM, + significa CI₅₀ = 100 – 1000 nM, # significa CI₅₀ > 1000 nM

EJEMPLO DE ENSAYO BIOLÓGICO 3

5 Se determinó la inhibición *in vitro* de 11β-HSD1 mediante compuestos de
ensayo con tecnología de HTRF (Fluorescencia de Tiempo Resuelto
Homogénea) (cisbio International, Francia) que detecta cortisol generado a partir
de corticosterona por microsomas hepáticos humanos. Brevemente, se
incubaron compuestos durante 1 hora a 37°C en tampón Tris (Tris 20 mM, EDTA
10 5 mM, pH 6,0) que contenía NADPH (200 μM) y cortisona (80 nM). Después, el
cortisol generado en la reacción se detectó con un inmunoensayo competitivo,
que implica dos conjugados de HTRF: cortisol unido a XL665 y anticuerpo anti-
cortisol marcado con criptato de Europio. El periodo de incubación para la
reacción de detección fue típicamente de 2 horas. La cantidad de cortisol se
15 determinó leyendo la fluorescencia de tiempo resuelto de los pocillos (Ex 320/75
nm; Em 615/8,5 nm y 665/7,5 nm). Después se calculó la proporción de las dos
señales de emisión (Em665*10000/Em615). Cada ensayo contenía incubaciones
con controles con vehículo en vez de compuesto como controles para
generación de cortisol no inhibida (CTL el 100%; “valores altos”) e incubaciones
20 con carbenoxolona como controles de enzima completamente inhibida y cortisol
de fondo (CTL el 0%; “valores bajos”). Cada ensayo también contenía una curva
de calibración con cortisol para transformar los datos de fluorescencia en
concentraciones de cortisol. Se determinó el porcentaje de inhibición de cada
compuesto en relación con la señal de carbenoxolona.

25 En la siguiente tabla las actividades inhibitoras de 11β-HSD1,
determinadas como se ha descrito anteriormente, en las que el 100% indica sin
inhibición y un valor de cero o inferior a cero indican inhibición completa.

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYO BIOLÓGICO PARA EL ENSAYO
BIOLÓGICO 3

Ejemplo	% de inhibición control promedio a 100 nM
75	-14
76	17
77	59
78	58
79	15
80	37
81	11
82	-12
83	54
90	4
96	21
97	47
98	67

EJEMPLO DE ENSAYO BIOLÓGICO 4

La inhibición de una preparación microsomal de 11 β -HSD1 en presencia de plasma humano al 50% por compuestos de la invención se midió de la manera siguiente. Se diluyeron microsomas de células CHO que sobre expresaban 11 β -HSD1 humano en tampón de reacción que consistía en HEPES 25 mM, pH 7,5, KCl 50 mM, NaCl 2,5 mM, MgCl₂ 1 mM, y plasma humano al 50% (v/v) (BioChemed). El ensayo comenzó repartiendo 49 μ l de solución de microsoma en placas de polipropileno de 96 pocillos y añadiendo 1 μ l de los compuestos de ensayo en DMSO, diluido previamente en aumentos semi-logarítmicos (8 puntos) comenzando a 1,0 mM. La reacción se inició con la adición de 50 μ l de solución de sustrato que consistía en tampón de reacción con NADPH 2 mM y [³-H] cortisona 160 nM (1 Ci/mmol). Las placas se incubaron durante 120 minutos a ta y la reacción se inactivó con la adición de 100 μ l de acetonitrilo con cortisona 20 mM y cortisol 20 mM. Después de una incubación de 10 minutos a ta, se filtraron 100 μ l de cada pocillo a través de una placa de filtro MultiScreen HTS, HV (Millipore) y se diluyeron con 100 μ l de tampón de reacción sin plasma humano. [³-H] cortisona y [³-H] cortisol se separaron mediante HPLC en una columna Zorbax SB-C8 (4,6 x 250 mm, Agilent) con una

245

elución isocrática en acetonitrilo al 25% en agua con ácido trifluoroacético al 0,01% y se cuantificó la radiactividad con un β -RAM en línea (IN/US Systems, Inc.).

5

EJEMPLO DE ENSAYO BIOLÓGICO 5

(Fracción No Unida en Plasma Humano)

La unión a proteína plasmática de compuestos se determinó con Diálisis en Equilibrio de plasma con adiciones frente a tampón dextrano sin compuesto usando una membrana de diálisis con un límite de masa de 5000 Da. Las concentraciones del compuesto en plasma y tampón después de la incubación se midieron usando HPLC/espectrometría de masas.

10

EJEMPLO DE ENSAYO BIOLÓGICO 6

(Inhibición de CYP3A4)

15

El ensayo se basó en un método publicado por Moody et al. (Xenobiotica 1999). La inhibición de N-desmetilación catalizada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 de [N-metil- ^{14}C]-Eritromicina por el compuesto de ensayo se ensayó a 37°C con citocromo P450 3A4 recombinante humano. Todos los ensayos se realizaron en un sistema robótico en placas de 96 pocillos. El volumen de incubación final de 200 μl contenía tampón TRIS (0,1 M), MgCl_2 (5 mM), proteína recombinante (40 pmol/ml), Eritromicina (50 μM) y el compuesto de ensayo a cuatro concentraciones diferentes por duplicado (por ejemplo, mayor concentración 10-50 μM con diluciones seriadas posteriores de 1:5) o a una concentración de 10 μM por triplicado. Después de un corto periodo de preincubación, las reacciones se iniciaron con el cofactor (NADPH, 1mM) y se detuvieron mediante la adición de 50 μl de ácido tricloroacético acuoso (10%; p/v). Una alícuota del incubado se transfirió a placas de extracción en fase sólida (SPE) de 96 pocillos y se extrajo en el cartucho. El [^{14}C]-formaldehído/ácido fórmico resultante no se retuvo en el cartucho y, por lo tanto, se separó del sustrato no metabolizado lavando las placas de SPE con agua. Una alícuota de los eluatos se transfirió a placas de pocillos adecuadas para el recuento de centelleo líquido. La velocidad de formación de [^{14}C]-formaldehído/ácido fórmico en estas incubaciones se comparó con una actividad de control que no contenía compuesto de ensayo. Si el compuesto se ensayó a cuatro concentraciones, se calcularon valores experimentales de CI_{50} .

25

30

35

EJEMPLO DE ENSAYO BIOLÓGICO 7

(Inhibición de CYP2C9)

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de Ensayo Biológico 6, se ensayó la inhibición de la O-desmetilación catalizada por la isoenzima 2C9 del citocromo P450 de [O-metil-¹⁴C]-Naproxeno por el compuesto de ensayo a 37°C con citocromo P450 2C9 recombinante humano. La CI_{50} experimental se calculó basándose en el % de control a cuatro concentraciones diferentes.

10

EJEMPLO DE ENSAYO BIOLÓGICO 8

(Inhibición de CYP2C19)

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de Ensayo Biológico 6, se ensayó la inhibición de la N-desmetilación catalizada por la isoenzima 2C19 del citocromo P450 de [N-metil-¹⁴C]-Diazepam por el compuesto de ensayo a 37°C con el citocromo P450 2C19 recombinante humano. La CI_{50} experimental se calculó basándose en el % de control a cuatro concentraciones diferentes.

20

EJEMPLO DE ENSAYO BIOLÓGICO 9

(Inhibición de CYP2C9)

La inhibición de CYP2C9 recombinante por compuestos de la invención se midió usando un kit comercial de Invitrogen (cat #2859). Los microsomas suministrados aislados de células de insecto infectadas por un baculovirus modificado por ingeniería genética para expresar CYP2C9 humano se diluyeron hasta 10 mM en tampón de reacción (tampón fosfato potásico 100 mM, pH 8,0) con un sistema de generación de NADPH (glucosa-6-fosfato 3,33 mM y 0,4 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). 89 µl de esta dilución se dosificaron a cada pocillo de una placa de poliestireno, negra, de 96 pocillos y se mezclaron con 1 µl de compuesto de ensayo diluido previamente en DMSO en incrementos semilogarítmicos comenzando en 3 mM. El ensayo se inició añadiendo 10 µl de sustrato fluorógeno n-octiloximetilresorufina (OOMR, 20 µM) con NADP (100 µM) diluido en tampón de reacción. La placa se puso inmediatamente en un lector de placa Fusion de Perkin Elmer. El avance de la reacción se controló midiendo la fluorescencia cada dos minutos durante un total de veinte minutos (filtro de excitación de 530 nM /filtro de emisión de 605 nM).

35

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYO BIOLÓGICO PARA ENSAYOS
BIOLÓGICOS 1, 4 Y 5

EJEMPLO	Ejemplo de Ensayo Biológico 1 Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo de Ensayo Biológico 4 ^a Cl ₅₀ (nM)	Cambio ^b	Ejemplo de Ensayo Biológico 5 (%)
1	1,51	2,84	1,88	
2	0,31	15,54	50,94	
3	1,59	3,85	2,42	
4	1,80	5,60	3,12	
5	1,25	3,80	3,04	
6	2,36	4,07	1,72	
7	35,07	ne		
8	18,33	ne		
9	4,29	13,12	3,06	
10	2,91	13,13	4,51	
11	5,94	13,51	2,27	
12	5,38	31,75	5,90	
13	7,22	ne	0,00	
14	1,11	2,88	2,59	
15	0,58	2,15	3,70	
16	0,90	2,00	2,23	
17 Isómero 1	75,98	ne		
17 Isómero 2	>100,00	ne		
18 Isómero 1	>100,00	ne		
18 Isómero 2	97,49	ne		
19	95,38	ne		
20	4,28	7,61	1,78	
21 Isómero 1	3,89	4,72	1,21	
21 Isómero 2	7,21	9,58	1,33	
22 Isómero 1	14,87	75,86	5,10	
22 Isómero 2	6,60	20,11	3,05	
23	1,99	4,17	2,10	
24	3,70	8,28	2,24	
25	2,34	5,44	2,32	

26	1,49	8,05	5,39	
27	3,49	8,41	2,41	
28 Isómero 1	>100,00	ne		
28 Isómero 2	8,89	ne		
29	1,39	2,76	1,99	
30	1,44	3,42	2,37	13,9
31	9,01	25,42	2,82	
32	3,58	11,48	3,20	12,3
33	2,23	3,69	1,66	
34	3,19	8,85	2,78	
35	2,97	ne		
36	2,03	13,62	6,72	
37	1,67	6,44	3,85	14,6
38	5,18	ne		
39	1,31	5,10	3,89	
40	1,86	7,01	3,77	
41	9,28	38,06	4,10	
42	6,70	53,38	7,97	
43	2,23	3,51	1,57	
44	1,08	5,60	5,19	
45	1,58	11,85	7,52	
46	4,24	16,97	4,00	
47	0,96	6,75	7,03	
48	1,62	5,54	3,41	8,7
49	1,03	2,96	2,86	
50	0,61	1,97	3,23	
51	5,46	7,89	1,45	
52	3,24	14,09	4,35	9,0
53	1,35	4,19	3,10	12,8
54	2,40	7,05	2,94	9,1
55	1,66	7,18	4,31	7,1
56	1,03	13,19	12,81	
57	1,26	12,45	9,92	
58	0,87	8,98	10,32	
59	1,53	4,02	2,63	11,7

60	0,75	7,00	9,40	
61	1,40	6,99	4,99	
62	2,48	11,96	4,82	
63	3,85	102,97	26,73	
64	1,64	9,62	5,87	
65	0,80	4,64	5,82	
66	1,47	6,71	4,58	5,5
67	2,01	7,29	3,63	
68	0,96	4,39	4,59	
69	0,72	3,89	5,42	
70	1,01	2,63	2,60	
71	0,65	3,96	6,09	
72	4,04	8,23	2,04	
73	1,99	33,08	16,62	
74	1,21	8,76	7,24	
75	1,40	2,80	2,00	15,6
84 Isómero 1	>100	ne		
84 Isómero 2	>100	ne		
85	42,9	ne		
86	12,1	24,5	2,0	
87	1,4	3,2	2,2	
88	1,2	2,9	2,5	
89	2,8	4,6	1,7	
91 Isómero 1	> 100	ne		
91 Isómero 2	> 100	ne		
92	1,8	6,2	3,4	
93 Isómero 1	6,1	16,3	2,7	
93 Isómero 2	>100			
94 Isómero 1	>100			
94 Isómero 2	>100			
95 Isómero 1	>100			
95 Isómero 2	>100			

^a ne significa no ensayado; ^b Cambio es la CI_{50} determinada en el Ejemplo de Ensayo Biológico 4 dividida entre la CI_{50} determinada en el Ejemplo de Ensayo Biológico 1.

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYO BIOLÓGICO PARA LOS ENSAYOS
BIOLÓGICOS 6-9

EJEMPLO	Ejemplo de Ensayo Biológico 6 CYP3A4, Cl ₅₀ [μM]	Ejemplo de Ensayo Biológico 7 CYP2C9, Cl ₅₀ [μM]	Ejemplo de Ensayo Biológico 8 CYP2C19, Cl ₅₀ [μM]	Ejemplo de Ensayo Biológico 9 CYP2C9 Cl ₅₀ [uM]
1				
2				
3	44	38	>50	
4	21	17	22	
5	29	37	22	
6				
7				
8				
9				
10				30,0
11				16,1
12				12,1
13				
14	25	18	24	
15				
16				
17 Isómero 1				
17 Isómero 2				
18 Isómero 1				
18 Isómero 2				
19				
20				
21 Isómero 1				
21 Isómero 2				
22 Isómero 1				
22 Isómero 2				
23	>50	>50	44	

251

24				
25	33	30	22	
26	>50	>50	>50	
27				
28,1				
28,2				
29				7,5
30	>50	>50	27	14,3
31				
32	>50	>50	>50	28,7
33	>50	43	17	24,6
34				
35				
36				
37	48	43	>50	24,8
38				30,0
39				
40	>50	>50	13	27,9
41				
42				
43				10,5
44				
45				15,2
46				
47				12,1
48	>50	>50	>50	30,0
49	32	29	46	14,8
50	14	11	27	5,1
51				
52	48	14	8	20,3
53	>50	>50	>50	30,0
54	>50	>50	18	
55	>50	29	13	24,3
56				
57				

		236		
58	8	3	2	
59	>50	>50	37	17,7
60				
61	>50	40	18	
62	48	>50	38	
63				
64	>50	33	17	
65	>50	>50	25	
66	18	10	11	
67	28	41	34	
68	43	47	28	
69	23	38	>50	
70	28	>50	23	
71	6	17	24	
72	41	35	8	
73				
74				
75	23	19	24	
76	10	4	9	
77	>50	>50	34	
78	47	39	40	
79	>50	>50	>50	
80	>50	>50	38	
81	>50	30	12	
82	>50	48	29	
83	>50	14	10	
84 Isómero 1				
84 Isómero 2				
85				
86				
87				
88	>50	28	>50	
89				
91 Isómero 1				
91 Isómero 2				

92	28,5
93 Isómero 1	
93 Isómero 2	
94 Isómero 1	
94 Isómero 2	
95 Isómero 1	
95 Isómero 2	

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYO BIOLÓGICO DE COMPUESTOS
COMPARADORES EN ENSAYOS BIOLÓGICOS 1, 4 Y 5

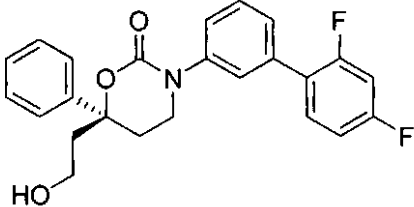
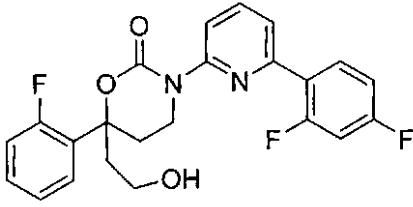
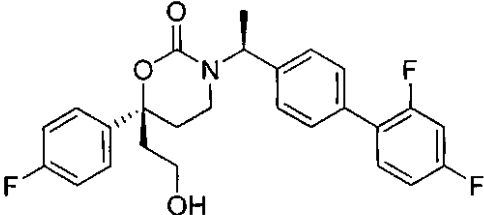
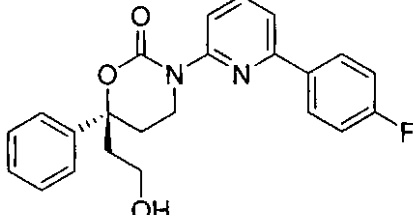
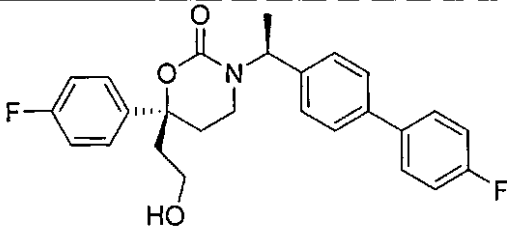
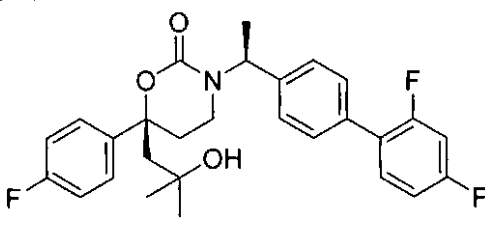
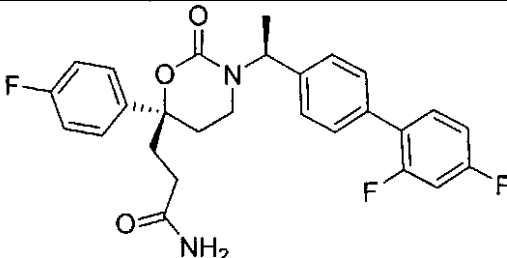
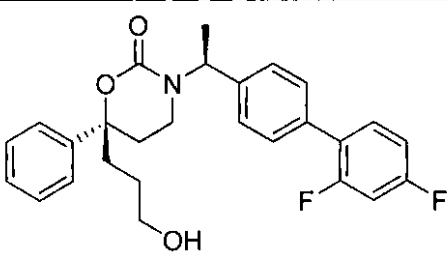
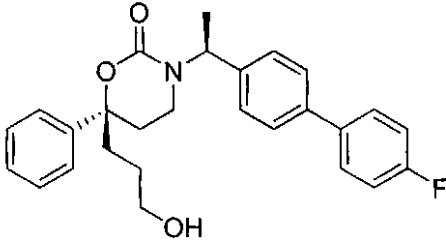
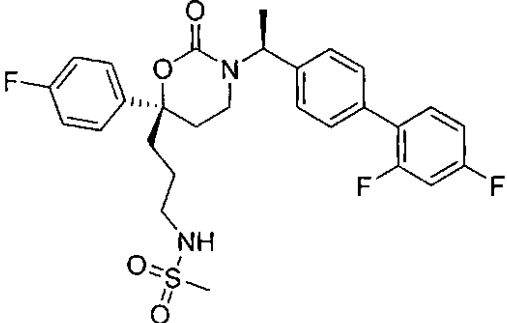
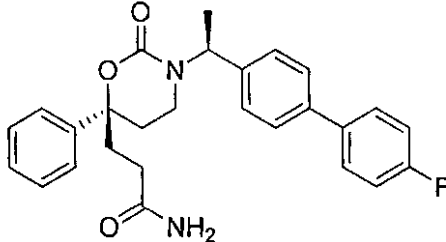
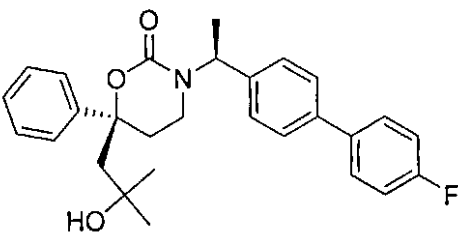
Compuesto Comparador	Ejemplo de Ensayo Biológico 1 Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo de Ensayo Biológico 4 ^a Cl ₅₀ (nM)	Cambio ^b	Ejemplo de Ensayo Biológico 5 (%)
1	0,77	11,97	15,51	
2	1,80	14,16	7,88	
3	0,75	17,74	23,63	0,3
4	1,44	15,24	10,57	
5	0,51	18,50	36,10	
6	1,48	37,58	25,39	
7	0,99	41,90	42,43	
8	0,72	17,85	24,74	
9	0,55	11,86	21,45	0,3
10	1,79	53,49	29,91	
11	0,55	13,40	24,59	0,7
12	1,08	19,54	18,12	0,4
13	0,76	6,32	8,30	
14	1,30	8,94	6,90	
15	0,79	8,94	11,32	

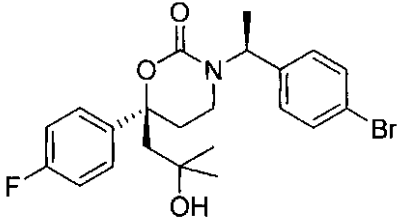
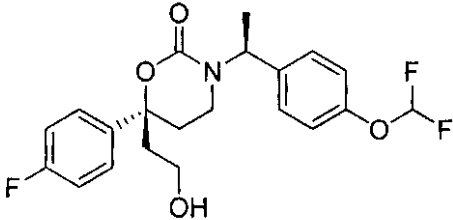
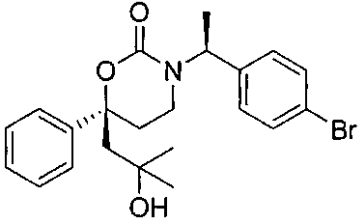
^a ne significa no ensayado; ^b Cambio es la Cl₅₀ determinada en el Ejemplo de Ensayo Biológico 4 dividida entre la Cl₅₀ determinada en el Ejemplo de Ensayo Biológico 1.

65

TABLA DE RESULTADOS DE ENSAYO BIOLÓGICO PARA LOS
COMPUESTOS COMPARADORES EN LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS 6-9

Compuesto Comparador	Ejemplo de Ensayo Biológico 6 CYP3A4, Cl ₅₀ [μM]	Ejemplo de Ensayo Biológico 7 CYP2C9, Cl ₅₀ [μM]	Ejemplo de Ensayo Biológico 8 CYP2C19, Cl ₅₀ [μM]	Ejemplo de Ensayo Biológico 9 CYP2C9 Cl ₅₀ [μM]
1				27,0
2				1,4
3	7,4	4,1	5,7	4,9
4				5,1
5	9,9	5,1	8,3	3,7
6	4,4	2,3	8,6	5,0
7				4,0
8	5,3	2,4	5,6	3,0
9	7,0	3,1	9,3	2,5
10				3,6
11	14,1	6,3	12,5	5,5
12	4,9	4,6	9,5	2,5
12	4,9	3,9	10,1	
13	4,4	5,6	< 0,4	7,3
14	19,7	25,9	6,4	24,6
15	3,1	7,7	< 0,4	9,5

	
Comparator 1	Comparator 2
	
Comparator 3	Comparator 4
	
Comparator 5	Comparator 6
	
Comparator 7	Comparator 8
	
Comparator 9	Comparator 10
	

Comparador 11	Comparador 12
	
Comparador 13	Comparador 14
	
Comparador 15	

Los compuestos de la invención son útiles para aliviar o tratar trastornos o enfermedades en los que disminuir el nivel de cortisol es eficaz para tratar una patología. Por tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en el

5 tratamiento o prevención de diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de tipo II), obesidad, síntomas de síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, aterosclerosis, lipodistrofia, osteoporosis, glaucoma, síndrome de Cushing, Enfermedad de Addison, obesidad visceral asociada con

10 terapia de glucocorticoides, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo (incluyendo deterioro cognitivo relacionado con la edad), síndrome de ovario poliquístico, infertilidad e hipergonadismo. Los compuestos se pueden usar como agentes terapéuticos para Síndrome de pseudo Cushing asociado con hepatopatía alcohólica. Además, los compuestos

15 modulan la función de células B y T del sistema inmune y, por lo tanto, se pueden usar para tratar enfermedades tales como tuberculosis, lepra y psoriasis. También se pueden usar para promover cicatrización, particularmente en pacientes diabéticos.

Las enfermedades o trastornos adicionales que están relacionados con la

20 actividad de 11 β -HSD1 incluyen los seleccionados entre el grupo que consiste en trastornos lipídicos, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles de HDL bajos, niveles de LDL altos, restenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, diabetes, cardiopatía isquémica, apoplejía, enfermedad vascular periférica,

258

síndrome de Cushing, hiperinsulinemia, enfermedades virales y Síndrome X. Una enfermedad adicional relacionada con la actividad de 11β -HSD1 es el Síndrome de pseudo Cushing asociado con hepatopatía alcohólica.

Una composición farmacéutica de la invención puede, alternativamente o
 5 adicionalmente a un inhibidor de 11β -HSD1 de la invención, comprender una sal farmacéutica aceptable de un inhibidor de 11β -HSD1 de la invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo. Alternativamente, una composición farmacéutica de la invención puede comprender un compuesto de
 10 un inhibidor de 11β -HSD1 de la invención o una sal farmacéutica del mismo como el único agente farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica. Los inhibidores de 11β -HSD1 descritos se pueden usar solos o en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, obesidad, cáncer o glaucoma.

15 Las composiciones de la invención son inhibidores de 11β -HSD1. Dichas composiciones contienen compuestos que tienen una constante de inhibición media (CI_{50}) frente a 11β -HSD1 inferior a aproximadamente 1,000 nM; preferiblemente inferior a aproximadamente 100 nM; más preferiblemente inferior a aproximadamente 50 nM; incluso más preferiblemente inferior a
 20 aproximadamente 5 nM y lo más preferible es que sea inferior a aproximadamente 1 nM.

La invención incluye un método terapéutico para tratar o aliviar un trastorno mediado por 11β -HSD1 en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar a un sujeto que tiene la necesidad del mismo una
 25 cantidad eficaz de un inhibidor de 11β -HSD1 de la invención o un enantiómero, diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición del mismo. Como se usa en este documento, "tratar" o "tratamiento" incluye tratamiento tanto terapéutico como profiláctico. Tratamiento terapéutico incluye reducir los síntomas asociados con una enfermedad o afección y/o aumentar la
 30 longevidad de un sujeto con la enfermedad o afección. Tratamiento profiláctico incluye retardar la aparición de una enfermedad o afección en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o afección o reducir la probabilidad de que un sujeto desarrolle después la enfermedad o afección en un sujeto que está en riesgo de desarrollar la enfermedad o afección.

35 Una realización de la invención incluye administrar un compuesto inhibidor de 11β -HSD1 de la invención o composición del mismo en una terapia

de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, obesidad, cáncer o glaucoma. Los agentes para el tratamiento de diabetes incluyen insulinas, tales como Humulin® (Eli Lilly), Lantus® (Sanofi Aventis), Novolin

5 (Novo Nordisk) y Exubera® (Pfizer); agonistas de PPAR gamma, tales como Avandia® (maleato de rosiglitazona, GSK) y Actos® (clorhidrato de pioglitazona, Takeda/Eli Lilly); sulfonilureas, tales como Amaryl® (glimepirida, Sanofi Aventis), Diabeta® (gliburida, Sanofi Aventis), Micronase®/Glynase® (gliburida, Pzifer), y Glucotrol®/Glucotrol XL® y (glipizida, Pfizer); meglitinidas, tales como

10 Prandin®/NovoNorm® (repaglinida, Novo Nordisk), Starlix® (nateglinida, Novartis) y Glufast® (mitiglinida, Takeda); biguanidas, tales como Glucophage®/Glucophage XR® (metformina HCl, Bristol Myers Squibb) y Glumetza (metformina HCl, Depomed); tiazolidinedionas; análogos de amilina, análogos de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, tales como Januvia® (sitagliptina,

15 Merck) y Galvus® (vildagliptina, Novartis); inhibidores de PTB-1B; inhibidores de proteína quinasa (que incluyen inhibidores de proteína quinasa activada por AMP); antagonistas del glucagón, inhibidores de la glucógeno sintetasa quinasa-3 beta; inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; inhibidores de glucógeno fosforilasa; inhibidores de co-transportadores de sodio glucosa e inhibidores de

20 alfa-glucosidasa, tales como Precose®/Glucobay®/Prandase®/GlucoR® (acarbose, Bayer) y Glyset® (miglitol, Pzifer). Los agentes para el tratamiento de dislipidemia y enfermedad cardiovascular incluyen estatinas, fibratos y ezetimbe. Los agentes para el tratamiento de hipertensión incluyen alfa bloqueantes, beta

25 bloqueantes, bloqueantes de canal de calcio, diuréticos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores duales de endopeptidasa ACE y neutral (NEP), bloqueantes de receptores de angiotensina (ARB), inhibidores de la aldosterona sintetasa, antagonistas del receptor de aldosterona o antagonistas de receptor de endotelina. Los agentes para el tratamiento de obesidad incluyen orlistat, fentermina, sibutramina y rimonabant.

30 Una realización de la invención incluye administrar un compuesto inhibidor de 11β-HSD1 de la invención o composición del mismo en una terapia de combinación con uno o más inhibidores de 11β-HSD1 diferentes o con productos de combinación, tales como Avandamet® (metformina HCl y maleato de rosiglitazona, GSK), Avandaryl® (glimepirida y maleato de rosiglitazona,

35 GSK); Metaglip® (glipizida y metformina HCl, Bristol Myers Squibb); y Glucovance® (gliburida y metformina HCl, Bristol Myers Squibb).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal o transdérmica. Será obvio para los especialistas en la técnica que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender como el ingrediente activo, compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable equivalente de un compuesto de la presente invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saporíferos, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el ingrediente activo finamente dividido.

En comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseado.

Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen de aproximadamente el uno a aproximadamente el setenta por ciento del ingrediente activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de fusión baja, manteca de cacao y similares. Se pueden usar comprimidos, polvos, obleas, grageas, tiras de fusión rápida, cápsulas y píldoras como formas farmacéuticas sólidas que contienen el ingrediente activo adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de fusión baja, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en los mismos, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida después se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja que se enfríe y de ese modo que solidifique.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, enemas de retención y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o de propilenglicol agua. Para inyección parenteral, se pueden formular preparaciones líquidas en solución, en solución acuosa de polietilenglicol.

- 5 Las soluciones acuosas adecuadas para administración oral se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en agua y añadiendo colorantes, saporíferos, estabilizantes y agentes espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas para administración oral se pueden preparar dispersando el ingrediente activo finamente dividido en agua con materiales
- 10 viscosos, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

- La composición farmacéutica preferiblemente está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo. La forma de
- 15 dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades específicas de, por ejemplo, comprimidos, polvos y cápsulas en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser un comprimido, oblea, cápsula o gragea en sí mismo o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de éstos en forma envasada.

- 20 La cantidad de ingrediente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o se puede ajustar desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000,0 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg. Sin embargo, las dosis se pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, la gravedad de la afección que
- 25 se esté tratando y el compuesto que se esté empleando. La determinación de la dosis apropiada para una situación particular está dentro de la especialidad de la técnica. También, la composición farmacéutica puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

- En tratamiento terapéutico o como un método de uso como un inhibidor
- 30 de 11 β -HSD1 o un inhibidor de la producción de cortisol en la célula, el ingrediente activo preferiblemente se administra por vía oral en una forma farmacéutica sólida como se ha descrito anteriormente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por dosis diaria donde la dosis se administra una vez o más de una vez al día.

- 35 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en este documento mediante

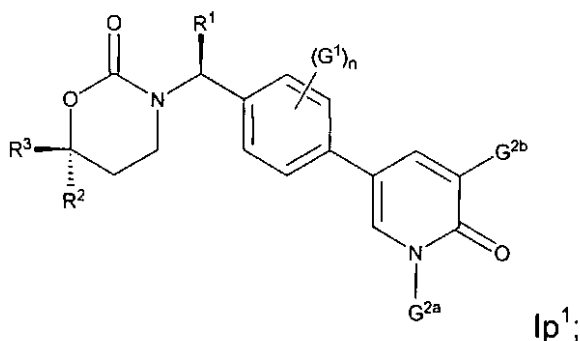
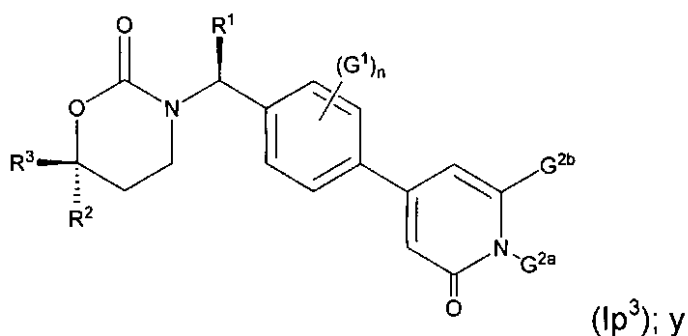
referencia en el mismo alcance como si cada publicación o solicitud de patente individual se hubiera indicado específicamente e individualmente que se ha incorporado mediante referencia. Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento tienen propósitos ilustrativos únicamente y se
5 apreciará que la invención admite modificaciones, variaciones y cambios sin alejarse del alcance o significado razonable apropiado de las reivindicaciones adjuntas.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones ilustrativas de la misma, los especialistas en la
10 técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y detalles de la misma sin alejarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un hidrato de un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada entre:

5

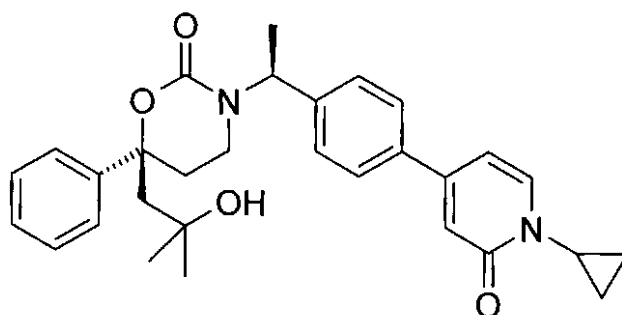


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 G^1 es alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), halógeno, ciano o nitro;
 n es 0, 1 ó 2;
 G^{2a} es alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_2), cicloalquilo (C_3-C_4) o cicloalquil (C_3-C_4) alquilo (C_1-C_2);
 15 G^{2b} es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^1 es metilo o etilo;
 R^2 es fenilo o fluorofenilo; y
 R^3 es 2-hidroxi-2-metilpropilo o 2-ciano-2-metilpropilo.

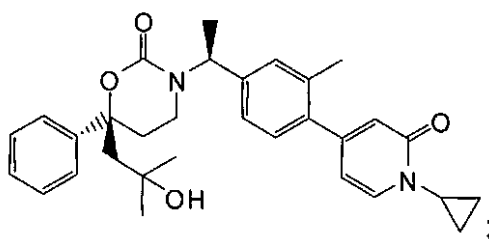
- 20 2. El hidrato de la reivindicación 1, en el que n es 0,
3. El hidrato de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

264



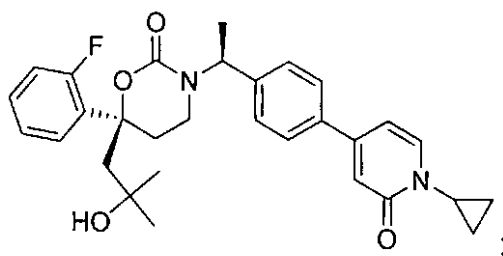
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El hidrato de la reivindicación 1, en el que el compuesto está
5 representado por la siguiente fórmula estructural:



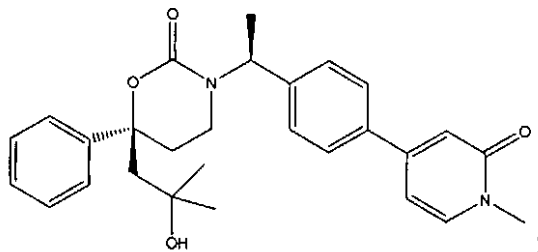
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 5. El hidrato de la reivindicación 1, en el que el compuesto está
representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

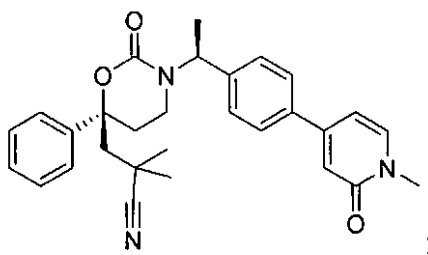
- 15 6. El hidrato de la reivindicación 1, en el que el compuesto está
representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

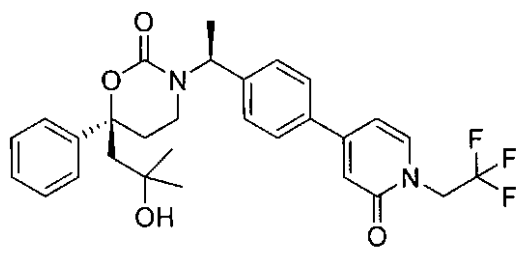
- 20 7. El hidrato de la reivindicación 1, en el que el compuesto está

representado por la siguiente fórmula estructural:



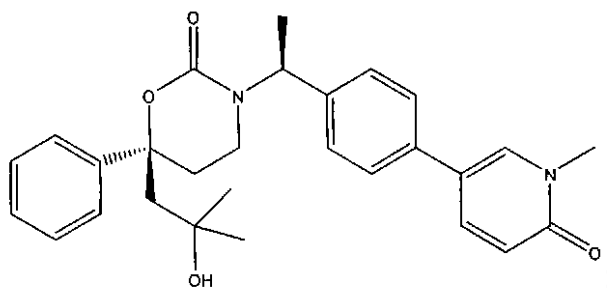
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 8. El hidrato de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 9. El hidrato de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 10. El hidrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el compuesto es un monohidrato.

11. Una composición farmacéutica que comprende: i) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y ii) el hidrato de una cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-10,

12. Un procedimiento de tratamiento de un ser humano con una enfermedad asociada con la actividad o expresión de 11 β -HSD1, que comprende la etapa de administrar al ser humano una cantidad eficaz del hidrato de una cualquiera de

las reivindicaciones 1-10,

13. Un procedimiento de inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 que comprende la etapa de administrar a un ser humano en necesidad de dicho
5 tratamiento una cantidad eficaz del hidrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10,

14. El uso del hidrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada
10 con la actividad o expresión de 11 β -HSD1,

15. El uso del hidrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano en necesidad de inhibición de la actividad de 11 β -HSD1,

15

16. El uso del hidrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad o expresión de 11 β -HSD1,

20 17. El uso del hidrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para el tratamiento de un ser humano en necesidad de inhibición de la actividad de 11 β -HSD1,

25 18. El procedimiento de la reivindicación 11 o el uso de la reivindicación 13 ó 15, en el que la enfermedad es diabetes.

19. El procedimiento de la reivindicación 12 o el uso de la reivindicación 14 ó 16 en el que el ser humano tiene necesidad de tratamiento para la diabetes

RESUMEN

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de la Fórmula Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹, Ip³, a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a composiciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles para el tratamiento terapéutico de enfermedades asociadas con la modulación o inhibición de 11 β -HSD1 en mamíferos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de los nuevos compuestos y métodos para su uso en la reducción o control de la producción de cortisol en una célula o la inhibición de la conversión de cortisona en cortisol en una célula.

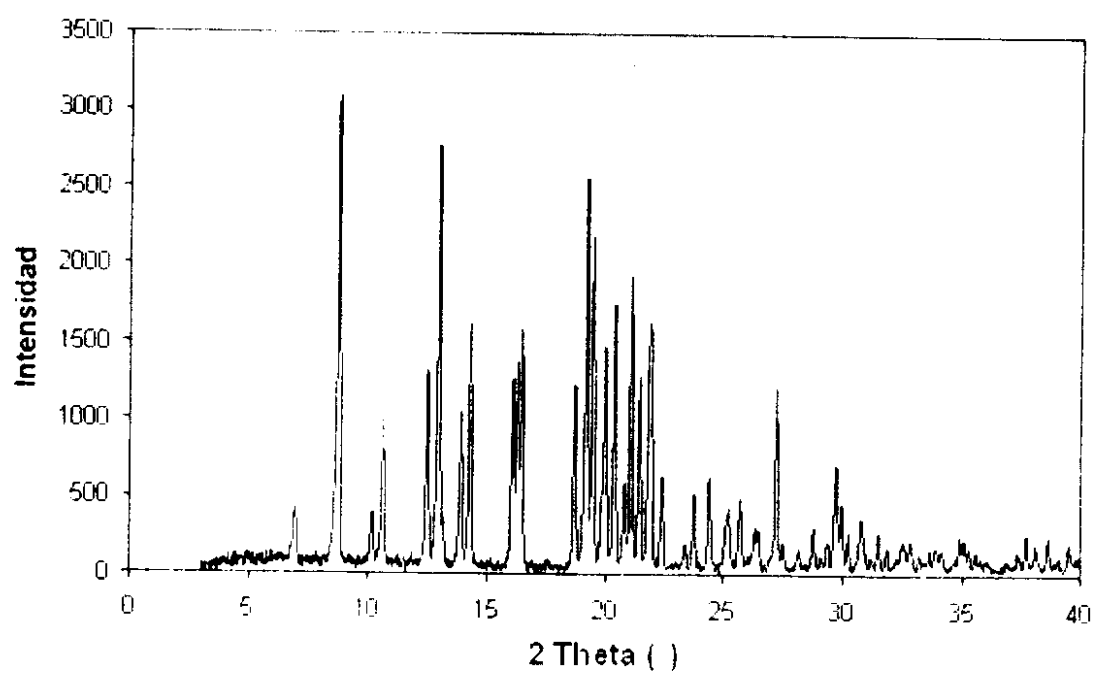


Figura 1

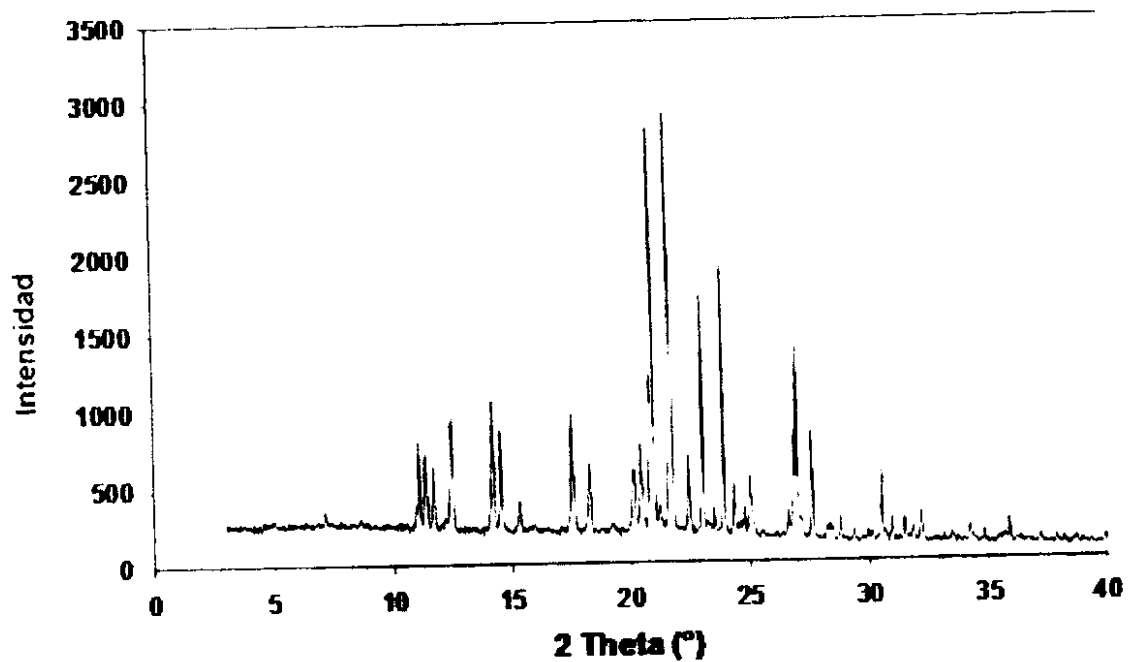


Figura 2

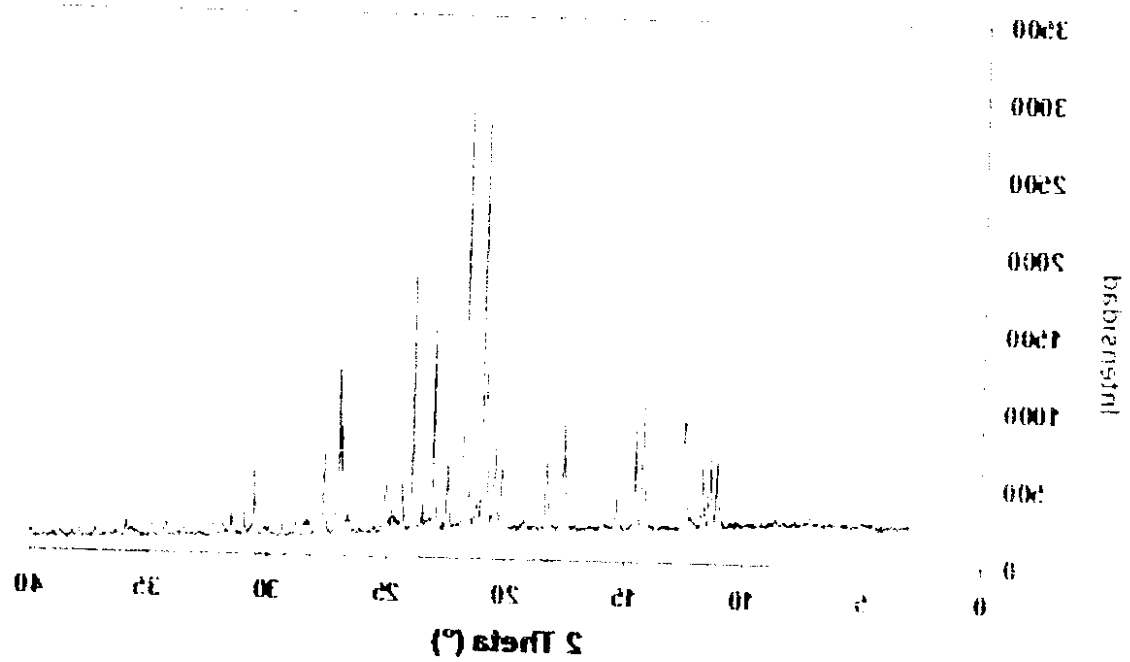


Figure 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) VITAE PHARMACEUTICALS, INC. y BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH			
(72) Inventor(es) Martin RENZ; Martin SCHUELE y Zhenrong XU			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) Pais
ESTADOUNIDENSE	PCT/US2009/002653	30/04/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADOUNIDENSE	PCT/US2009/004261	23/07/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 04/11/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 30/04/2010		N° publicación: WO 2010/127237	
No. de solicitud: PCT/US2010/033157			
(54) Titulo: INHIBIDORES CÍCLICOS DE 11BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 1			

271

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) VITAE PHARMACEUTICALS, INC. y BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH			
(72) Inventor(es) Martin RENZ; Martin SCHUELE y Zhenrong XU			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
ESTADOUNIDENSE	PCT/US2009/002653	30/04/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADOUNIDENSE	PCT/US2009/004261	23/07/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 04/11/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 30/04/2010		No. de publicación: WO 2010/127237	
No. de solicitud: PCT/US2010/033157			

(54) Título: **INHIBIDORES CÍCLICOS DE 11BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 1**

Resumen:
Esta invención se refiere a nuevos compuestos de la Fórmula Ik, Im¹, Im², Im⁵, In¹, In², In⁵, Io¹, Io², Io⁵, Ip¹, Ip³, a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a composiciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles para el tratamiento terapéutico de enfermedades asociadas con la modulación o inhibición de 11β-HSD1 en mamíferos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de los nuevos compuestos y métodos para su uso en la reducción o control de la producción de cortisol en una célula o la inhibición de la conversión de cortisona en cortisol en una célula.

272

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	A
--	---

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-131281- -00000-0000

Fecha: 2011-10-05 14:30:30

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 272

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐