CSA625139

INVENT

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08 - 24646

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DE CARBOXAMIDA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

A61K 31/397 ; 31/40

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de Marzo de 2008

55

2008/000037

OLARTERAI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-024646- -00000-0000
Fecha: 2008-03-07 17:31:33 Dep: 2020 NUEVA CREACION
Tra: 11 PATENTE Y M Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 502

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2008/000037**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: PFIZER LIMTED
Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido
Nacionalidad o Domicilio: Británica
Lugar de Constitución: Gran Bretaña
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/02727 Fecha Septiembre 1, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/034325 Fecha Marzo 29, 2007

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE CARBOXAMIDA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO**

Clasificación Internacional (51) C07D 207/12, C07D 413/12, C07D 211/46, C07D 205/04, A61K 31/397, A61K 31/40, A61K 31/4409, A61P 37/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Septiembre 21, 2005	60/719.467
US	Septiembre 21, 2005	60/719.468
US	Septiembre 21, 2005	60/716.477

(9) **Comprobante de pago No.** 08-16,716 **Fecha** 26 Febrero 2008

(0) **ANEXOS**

2

[x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

[x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

[x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto Copia simple. Ver expediente No. 07-121.356

[x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

[ ] Declaraciones.

[x] 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.

[ ] 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. Búsqueda Internacional

(1) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(2) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

1. **PAUL ALAN GLOSSOP,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent, CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británico

2. **SIMON JOHN MANTELL,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent, CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británico

3. **ROSS SINCLAIR STRANG,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent, CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

4. **CHRISTINE ANNE LOUISE WATSON,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent, CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

5. **ANTHONY WOOD,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent, CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británico

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-024646- -00000-0000
Fecha: 2008-03-07 17:31:33 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 502

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 16,716
FECHA : FEBRERO 26 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483223	26/02/2008	4,404,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

BO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert.Notarial . Olarter" Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail: treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES

6

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned, El suscrito,

PFIZER LIMITED

domiciled in domiciliado en

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department

Date/Fecha: 8th May 2006

City,Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification	Certificación Notarial
On this date, 11th May 2006	En esta fecha,
The undersigned Notary Public certifies:	el Notario Público suscrito certifica:
1. That Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department	1. Que
of legal age and domiciled in Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England	mayor de edad y domiciliado
signed the foregoing document.	suscribió el documento que antecede.
2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director of European Patents Department of Pfizer Limited	2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de
3. That PFIZER LIMITED, having its principal place of business located in Sandwich, Kent, England	4. Que con sede principal ubicada en
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.	está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.
4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.	4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s): Certified Board Minute Extract which was held on 23rd September 2005.	5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par: **Kenneth Greenwood**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres

   Certified/Attesté
6. the/le **12 May 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H014598**

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: **S. Kemsley**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Sépase que Yo, ADRIAN PETER MARK WATNEY, 33 Queen Streep Maidenhead, Bekshire SL6 1NB, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

Certifico que servicios consulares Blair Limitada en nombre de su cliente PFIZER LIMITED.

Ha presentado este día ante mí el documento anexo que se describe como

CESION, firmado por Paul Alan Glossop, Simon John Mantell, Ross Sinclair Strang, Christine Anne Louise Watson y Anthony Wood.

y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limitada, han representado ante mi como presentación de dicho cliente ha representado a ellos con base en un documento original adjunto con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado el, 33 Queen Streep Maidenhead, Bekshire SL6 1NB, Reino Unido, el 17 de enero de 2008.

[Firmado y sellado]

Adrian Peter Marck Watney
Notario Público

10

Apostille

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Adrian Peter Marck Watney
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 21 junio de 2008
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. **No. H650272**
9. Sello / Estampilla
   [Sellado]
10. Firma: P. Wilkinson
    [Firmado]

PC33048A

CO-1

77

CESIÓN

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED**. sociedad constituida en virtud de las leyes del **Inglaterra**, cuya dirección postal completa Ramsgate Road, Sándwich, Kent Ct13 9NT, **Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**., todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DE CARBOXAMIDA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**., de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

(Fdo) Paul Alan GLOSSOP

Sándwich, Kent, Inglaterra – 21 de agosto de 2006 - Paul Alan Glossop

(Fdo) Simon John MANTELL

Sándwich, Kent, Inglaterra – 21 de agosto de 2006 - Simon John Mantell

(Fdo) Ross Sinclair STRANG

Sándwich, Kent, Inglaterra – 21 de agosto de 2006 - Ross Sinclair Strang

(Fdo) Christine Anne Louisc WATSON

Sándwich, Kent, Inglaterra – 21 de agosto de 2006 - Christine Anne Louisc Watson

(Fdo) Anthony WOOD

Sándwich, Kent, Inglaterra – 21 de agosto de 2006 - Anthony Wood

'2008/00003

13

BE IT KNOWN that I, ADRIAN PETER MARK WATNEY of 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, United Kingdom, a duly authorised Notary Public
CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client

PFIZER LIMITED.

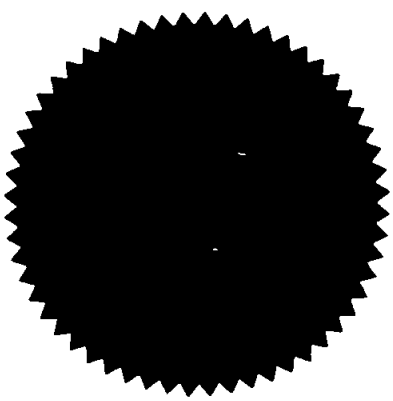
have this day presented to me the hereto annexed document describing itself as

ASSIGNMENT signed by Paul Alan GLOSSOP, Simon John MANTELL, Ross Sinclair STRANG, Christine Anne Louise WATSON and Anthony WOOD

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is a authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, United Kingdom, on 17th January 2008.

Adrian Peter Mark Watney
Notary Public



7520

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par: Adrian Peter Mark Watney

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: Notary Public

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: The Said Notary Public

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 21 January 2008

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No: **H650272**

9. Stamp: / timbre.

10. Signature: P Wilkinson

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents

PC33048A

CO-1

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of **England** whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONISTS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

21 AUG 2006 Paul Alan Glossop

Sandwich, Kent, England - Paul Alan GLOSSOP

21 AUG 2006 Simon John Mantell

Sandwich, Kent, England - Simon John MANTELL

21 AUG 2006 Ross Sinclair Strang

Sandwich, Kent, England - Ross Sinclair STRANG

21 AUG 2006 Christine Anne Louise Watson

Sandwich, Kent, England - Christine Anne Louise WATSON

21 AUG 2006 Anthony Wood

Sandwich, Kent, England - Anthony WOOD

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 March 2007 (29.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/034325 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 207/12 (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01) *A61K 31/4409* (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2006/002727

(22) International Filing Date:
1 September 2006 (01.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/719,467	21 September 2005 (21.09.2005)	US
60/719,468	21 September 2005 (21.09.2005)	US
60/719,477	21 September 2005 (21.09.2005)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **GLOSSOP, Paul, Alan** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB). **MANTELL, Simon, John** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **STRANG, Ross, Sinclair** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **WATSON, Christine, Anne, Louise** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **WOOD, Anthony** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: **DROUIN, Stéphane** et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

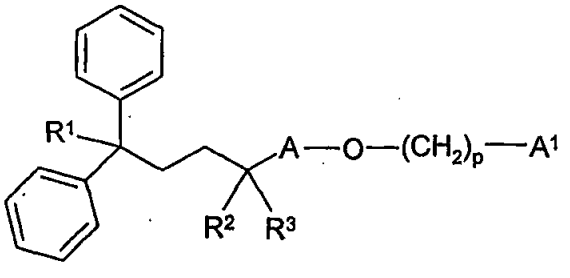
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR); OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

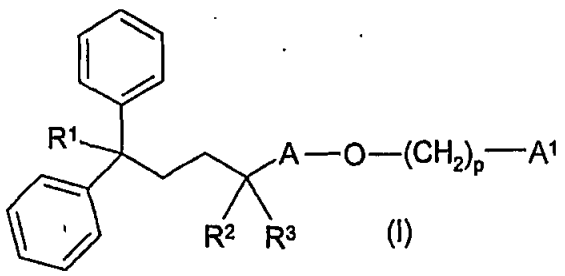
(57) Abstract: The invention relates to compounds of Formula (I) processes and intermediates for their preparation, their use as muscarinic antagonists and pharmaceutical composition containing them.

WO 2007/034325 A1

16

Carboxamide derivatives as muscarinic receptor antagonists

This invention relates to compounds of general formula (I):



(I)

in which R^1, R^2, R^3, A, A^1 and p have the meanings indicated below, and to processes and intermediates for the preparation of, compositions containing and the uses of such derivatives.

Cholinergic muscarinic receptors are members of the G-protein coupled receptor super-family and are further divided into 5 subtypes, M_1 to M_5. Muscarinic receptor sub-types are widely and differentially expressed in the body. Genes have been cloned for all 5 sub-types and of these, M_1, M_2 and M_3 receptors have been extensively pharmacologically characterized in animal and human tissue. M_1 receptors are expressed in the brain (cortex and hippocampus), glands and in the ganglia of sympathetic and parasympathetic nerves. M_2 receptors are expressed in the heart, hindbrain, smooth muscle and in the synapses of the autonomic nervous system. M_3 receptors are expressed in the brain, glands and smooth muscle. In the airways, stimulation of M_3 receptors evokes contraction of airway smooth muscle leading to bronchoconstriction, while in the salivary gland M_3 receptor stimulation increases fluid and mucus secretion leading to increased salivation. M_2 receptors expressed on smooth muscle are understood to be pro-contractile while pre-synaptic M_2 receptors modulate acetylcholine release from parasympathetic nerves. Stimulation of M_2 receptors expressed in the heart produces bradycardia.

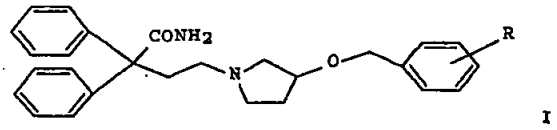
Short and long-acting muscarinic antagonists are used in the management of asthma and COPD; these include the short acting agents Atrovent® (ipratropium bromide) and Oxivent® (oxitropium bromide) and the long acting agent Spiriva® (tiotropium bromide). These compounds produce bronchodilation following inhaled administration. In addition to improvements in spirometric values, anti-muscarinic use in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with improvements in health status and quality of life scores.

As a consequence of the wide distribution of muscarinic receptors in the body, significant systemic exposure to muscarinic antagonists is associated with effects such as dry mouth, constipation, mydriasis, urinary retention (all predominantly mediated via blockade of M_3 receptors) and tachycardia (mediated by blockade of M_2 receptors). A commonly reported side-effect following inhaled administration of therapeutic dose of the current, clinically used

non-selective muscarinic antagonists is dry-mouth and while this is reported as only mild in intensity it does limit the dose of inhaled agent given.

Accordingly, there is still a need for improved M_3 receptor antagonists that would have an appropriate pharmacological profile, for example in term of potency, pharmacokinetics or duration of action. In this context, the present invention relates to novel M_3 receptor antagonists. In particular, there is a need for M_3 receptor antagonists that would have a pharmacological profile suitable for an administration by the inhalation route.

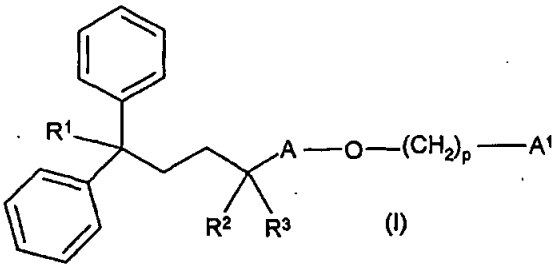
The scientific literature discloses many compounds having a muscarinic receptor antagonist activity. As a matter of example, EP0948964A1 discloses compounds of formula



I

in which R denotes a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group.

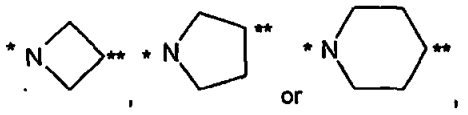
The invention relates to a compound of formula (I)



(I)

wherein,

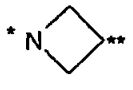
- R^1 is CN or $CONH_2$;
- A is selected from



or

wherein * and ** represent the attachment points, ** being linked to the oxygen,

- R^2 and R^3 are methyl, or, where A is a group of formula



R^2 and R^3 may also together form with the carbon atom to which they are linked a cyclopentane ring;

- p is 0 or 1;
- A^1 is selected from

18

a) phenyl optionally substituted with 1, 2 or 3 groups independently selected from halo, CN, CF_3, OR^4, SR^4, OCF_3, $(C_1$-$C_4)$alkyl and phenyl optionally substituted with OH;

b) naphthyl optionally substituted with 1 or 2 groups independently selected from halo, CN, CF_3, OR^4, SR^4, OCF_3 and $(C_1$-$C_4)$alkyl;

c) a 9 or 10-membered bicyclic aromatic heterocyclic group, containing from 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from O, S or N, said heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from OR^4, $(C_1$-$C_4)$alkyl and halo;

- R^4 is H or $(C_1$-$C_4)$alkyl;

or, if appropriate, the pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

In the here above general formula (I), $(C_1$-$C_4)$alkyl denote a straight-chain or branched group containing 1, 2, 3 or 4 carbon atoms. This also applies if they carry substituents or occur as substituents of other radicals, for example in O-$(C_1$-$C_4)$alkyl radicals, S-$(C_1$-$C_4)$alkyl radicals etc... . Examples of suitable $(C_1$-$C_4)$alkyl radicals are methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl.... Examples of suitable O-$(C_1$-$C_4)$alkyl radicals are methoxy, ethoxy, *n*-propyloxy, *iso*-propyloxy, *n*-butyloxy, *iso*-butyloxy, *sec*-butyloxy and *tert*-butyloxy....

Examples of 9 or 10-membered bicyclic aromatic heterocyclic group, containing from 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from O, S or N are indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, isobenzothienyl, quinazolyl, quinoxalyl, phthalazinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzoxadiazolyl, benzisoxadiazolyl, benzothiadiazolyl and benzisothiadiazolyl.

Preferred 9 or 10-membered bicyclic aromatic heterocyclic groups are benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, isoquinolyl and quinolyl. Benzoxazolyl is particularly preferred.

Halo denotes a halogen atom selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo and iodo. Preferred halo groups are fluoro and chloro.

In the above compounds of formula (I) and in the intermediates useful for their preparation, the following definitions are preferred:

Preferably, R^1 is $CONH_2$.

Preferably, R^4 is H or CH_3.

Preferably, A^1 is phenyl optionally substituted with 1, 2 or 3 groups independently selected from F, Cl, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3 and CH_3. More preferably, A^1 is phenyl optionally substituted with 1 or 2 groups independently selected from F, Cl, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3 and CH_3.

19

Preferably, A^1 is naphthyl optionally substituted with OH.

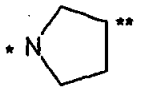
Preferably, A^1 is benzoxazolyl.

Preferably, R^2 and R^3 are methyl.

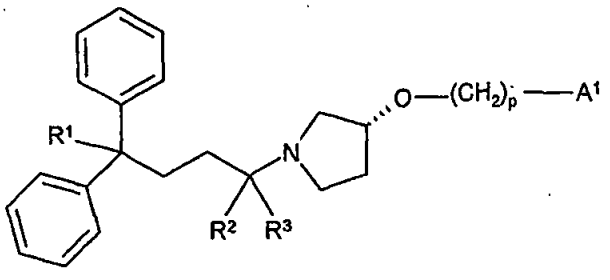
In a preferred embodiment, p is 0.

In another preferred embodiment, p is 1.

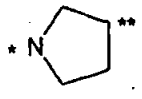
In a preferred embodiment, the compound of formula (I) wherein A is a group of formula



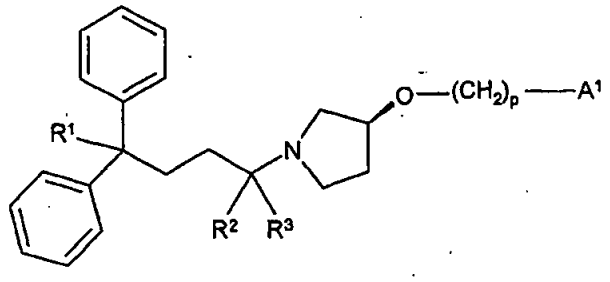
has the below (R) configuration:



In a preferred embodiment, the compounds of formula (I) wherein A is a group of formula



has the below (S) configuration:



Preferred compounds according to the invention are:

5-Methyl-5-[(3S)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanenitrile;

5-Methyl-5-[(3S)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide;

5-Methyl-5-[(3R)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanenitrile;

5-Methyl-5-[(3R)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide;

5-[(3S)-3-(3-Methoxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;

5-[(3S)-3-(3-methoxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-[(3S)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-[(3R)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;

5-[(3R)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-[(3S)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-[(3S)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-Methoxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-Methyl-5-[(3S)-3-(3-methylphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(1,3-Benzoxazol-6-yloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(4-Chlorophenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(3-Bromophenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-4-yl)oxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)oxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{(3S)-3-[(6-Hydroxy-2-naphthyl)oxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(2-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(4-methoxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(4-hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(4-trifluromethyl-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2 diphenylhexanenitrile;
5-[(3R)-3-(4-trifluromethyl-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-chloro-4-methoxy-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-[(3R)-3-(3-chloro-4-methoxy-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(3-Hydroxy-5-methyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(3-Hydroxy-2-methyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(2,4-Dichloro-5-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(4,5-Dichloro-2-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(3-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(3-Chloro-5-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(4-Chloro-2-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(4-Chloro-2-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(2-Chloro-3-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(2-Chloro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;

21

5-[(3S)-3-(4-Chloro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(2-Chloro-5-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3R)-3-(3-Chloro-2-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-[(3R)-3-(3-Chloro-2-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3R)-3-(3-Chloro-2-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(3-Hydroxy-2,5-dimethyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(3-Fluoro-5-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(3-Fluoro-5-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3R)-3-(3-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-[(3R)-3-(3-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3R)-3-(3-Hydroxy-5-trifluoromethyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(4-Fluoro-3-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(2-Fluoro-3-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(4-Fluoro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(2-Fluoro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3R)-3-(3-Hydroxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-{(3S)-3-[(3-Bromobenzyl)oxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methy-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-{(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-[(3S)-3-(Biphenyl-3-ylmethoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-{(3S)-3-[(2'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-{(3S)-3-[(4-Bromobenzyl)oxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-{(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;

22

5-{(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{(3S)-3-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-{(3S)-3-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{(3S)-3-[(2'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(Biphenyl-3-ylmethoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(4-Fluoro-3-hydroxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(3-Cyano-5-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
6-[(3S)-3-(2-Cyano-5-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{(3S)-3-[(7-Hydroxy-2-naphthyl)oxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(4-Phenylphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-chloro-4-hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanamide;
5-[(3R)-3-(2-Fluoro-3-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(2-Chloro-3-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(2-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(4-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-methoxy-4-chloro-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-[(3R)-3-(3-methoxy-4-chloro-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-hydroxy-4-chloro-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-hydroxy-4-cyano-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(3-methoxy-benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(2-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-Methyl-5-(4-phenoxypiperidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-{4-[(3-Bromobenzyl)oxy]piperidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-{4-[(3-Hydroxybenzyl)oxy]piperidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-[4-(Benzyloxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-Methyl-5-(4-phenoxypiperidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanamide;
5-{4-[(3-Bromobenzyl)oxy]piperidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[4-(Benzyloxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[4-(2,4-Dichloro-5-hydroxy-phenoxy)-piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanoic acid amide;

5-[4-(4-Cyano-2,5-difluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanoic acid amide;
5-[4-(3-hydroxyphenoxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[4-(3-hydroxy-2-methylphenoxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{4-[(3'-hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]piperidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-{4-[(3'-hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]piperidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(3-Methoxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-[3-(3-Methoxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(Benzyloxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-[3-(Benzyloxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-Methyl-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-Methyl-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(4-Methoxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile;
5-[3-(4-Methoxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(4-hydroxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(3-Hydroxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(2-Hydroxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(2,4-Dichloro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(4,5-Dichloro-2-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(4-Chloro-3-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-{3-(4-Chloro-3-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(4-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(3-Hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(2-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-[3-(2-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(2-Chloro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(3-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-[3-(3-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide ;
5-{3-(3-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(3-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-[3-(3-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(3-Chloro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(4-Fluoro-2-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-[3-(4-Fluoro-2-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(4-Fluoro-2-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(2,6-Dichloro-3-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
4-{1-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyronitrile;
4-{1-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide;
4-{1-[3-(3-Hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide;

5-[3-(2-Fluoro-3-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-[3-(2-Fluoro-3-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(2-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-[3-(2-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(2-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(4-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
4-{1-[3-(4-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide;
5-[3-(3-Bromo-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-[3-(3-Bromo-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(3-Bromo-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
4-{1-[3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyronitrile;
4-{1-[3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide;
4-{1-[3-(3-Fluoro-4-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide;
5-[3-(3-Chloro-4-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(4-Chloro-2-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(2-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(3,5-Dihydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(3-Hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile;
5-{3-[(4-Hydroxybenzyl)oxy]azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile; and,
5-[3-(4-Hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide.

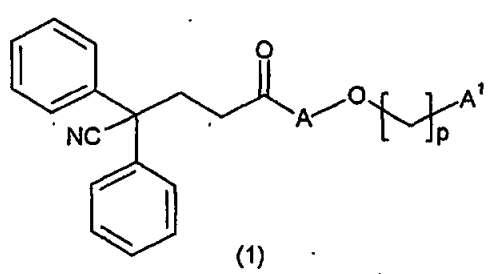
More preferred compounds are:
5-Methyl-5-[(3S)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide;
5-Methyl-5-[(3R)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3S)-3-(3-Fluoro-5-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3S)-3-(2-Fluoro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[(3R)-3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(2-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-Methyl-5-(4-phenoxypiperidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanamide;
5-[4-(3-hydroxyphenoxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-Methyl-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanamide;

25

5-[3-(3-Hydroxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(4-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(3-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(3-Chloro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
4-{1-[3-(3-Hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide;
5-[3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(2-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
and,
5-[3-(4-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide.

Most preferred compounds are:
5-[(3S)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[(3R)-3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-[3-(3-Hydroxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(4-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(3-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
5-{3-(3-Chloro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
4-{1-[3-(3-Hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide;
5-[3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(2-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
and,
5-[3-(4-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide.

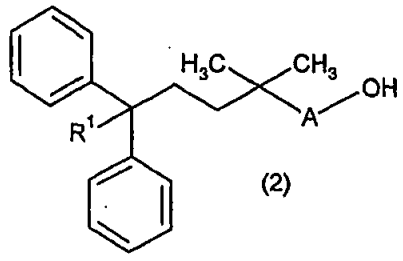
The invention also relates to processes for the preparation of the compounds of formula (I) as well as intermediates useful for their preparation. In particular, the invention relates to the below intermediates:



(1)

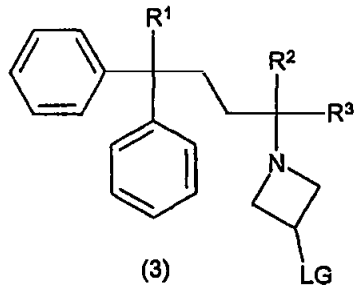
wherein A, p and A^1 are as defined in compounds of formula (I);

26



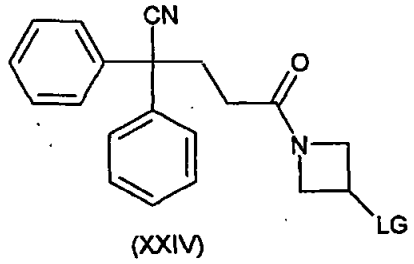
(2)

wherein A and R^1 are as defined in compounds of formula (I);



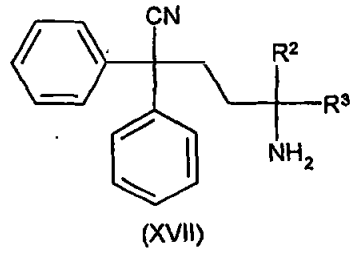
(3)

wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined in compounds of formula (I) and LG is a suitable leaving group such as mesylate or tosylate;



(XXIV)

wherein LG is a suitable leaving group such as mesylate or tosylate; and,

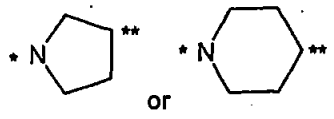


(XVII)

wherein R^2 and R^3 are as defined in compounds of formula (I).

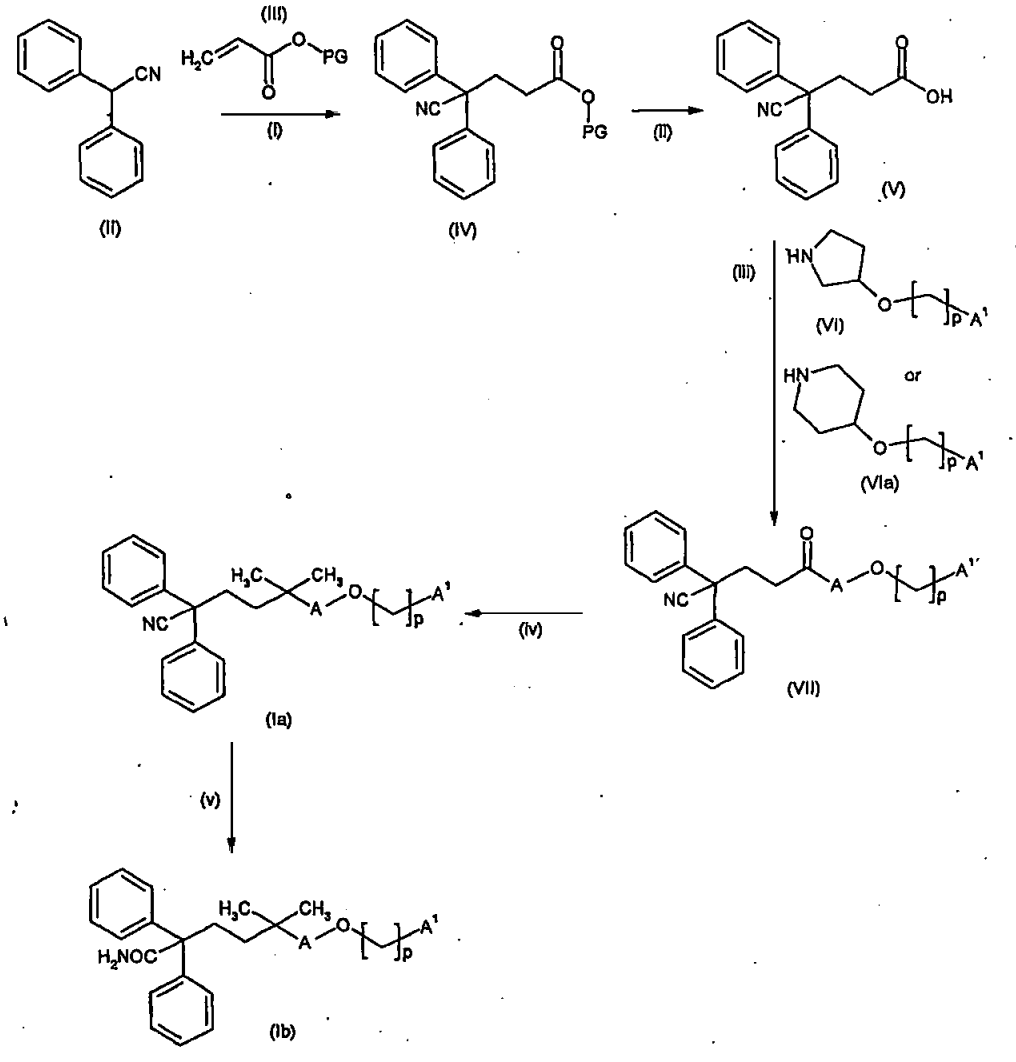
Compound of formula (I) may be prepared in a variety of ways. The routes below illustrate one such way of preparing these compounds; the skilled person will appreciate that other routes may be equally as practicable.

Compounds of formula (I) where A is

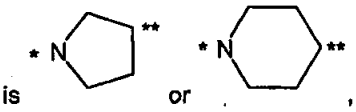


or

may be prepared according to the routes disclosed below:



Scheme 1

Wherein A is  or ,

A^1 and p are as defined above for the compounds of formula (I), and,

PG is a suitable carboxyl-protecting group such as methyl or tert-butyl and is typically tert-butyl.

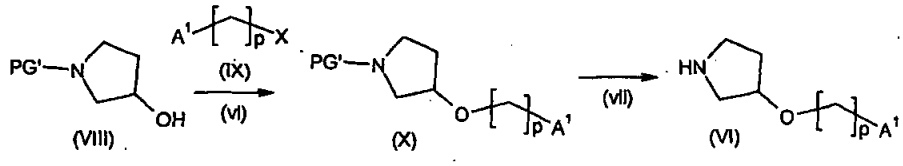
Compound of formula (II) is commercially available.

Compounds of formula (III) are either commercially available or their preparation is known from the literature.

Compounds of formula (IV) may be prepared from compounds of formula (II) and (III) by process step (i): compound (II) is treated with compound (III) in the presence of a suitable base such as potassium hydroxide or sodium hydroxide, in a suitable solvent such as methanol, ethanol or tert-butanol, at a temperature between 25°C and elevated temperature for 6-24 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (II), 0.05eq of potassium hydroxide and 1.0 equivalent of compound (III) in tert-butanol at a temperature between 25-60°C for up to 24 hours.

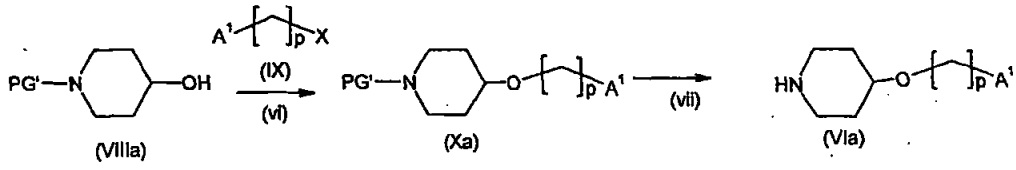
Compounds of formula (V) may be prepared from compounds of formula (IV) by process step (ii). De-protection of compound (IV) may be achieved using standard methodology as described in "Protecting Groups In Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz. When PG is tert butyl, typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (IV) in the presence of hydrochloric acid (4M in dioxan), in dichloromethane, at room temperature for up to 18 hours.

Compound of formula (VI) may be prepared as described in scheme 2:



Scheme 2

Compounds of formula (VIa) are either commercially available or can be prepared as described in scheme 2a



Scheme 2a

wherein A^1 and p are as defined above for the compounds of formula (I). In some cases, A^1 may be protected with a suitable protecting group. For example, when A^1 contains a phenol, it may be protected by a suitable hydroxyl protecting group..

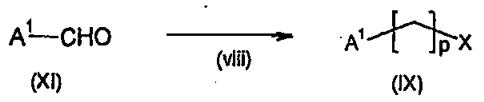
PG' is a suitable amino protecting group such as tertbutoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and is typically BOC.

X is a suitable functional group such as hydroxy, fluoro, bromo, chloro, iodo, O-mesylate or O-tosylate and is typically hydroxy or bromo.

When PG' is BOC, compounds of formula (VIII) and (VIIIa) are commercially available.

Compounds of general formula (IX) are either commercially available, known in the literature, or may be prepared as illustrated in schemes 3-5.

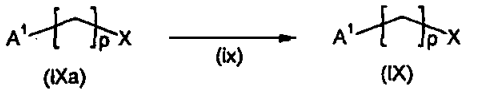
29



Scheme 3

wherein A^1 is as defined above for the compounds of formula (I) or may be optionally protected.

Compounds of formula (IX) where A^1 is as defined for compounds of formula (I), p is 0 and X is OH, may be prepared from compounds of formula (XI) by Baeyer-Villiger oxidation and subsequent hydrolysis (process step (viii)). Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (XI) with 3.0 equivalents of 3-chloroperoxybenzoic acid, in a suitable solvent such as dichloromethane, at room temperature for 18 hours, and subsequent treatment of this product with a suitable base such as triethylamine, in a suitable solvent such as methanol, at room temperature for 18hrs.

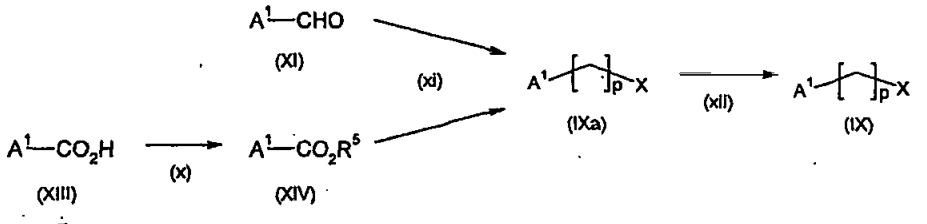


Scheme 4

Compounds of formula (IX) where A^1 contains a suitably protected phenol, p is 0 and X is OH may be prepared from compounds of formula (IXa) where A^1 contains a phenol, p is 0 and X is OH, by addition of a suitable phenol protecting group such as benzyl, by process step (ix). Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (IXa) with 1.0 equivalent of benzyl bromide and 1.0 equivalent of a suitable base such as caesium carbonate, in a suitable solvent such as dimethylformamide, at 80°C for 30 minutes.

Alternatively, compounds of formula (IX) where A^1 contains a suitably protected phenol, p is 0 and X is OH may be prepared from compounds of formula (IXa) where A^1 contains a suitably protected phenol, p is 0 and X is OMe, by mono-deprotection using conditions described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T. W. Greene and P. Wutz.

Compounds of formula (IX) where A^1 contains a suitably protected phenol, p is 0 and X is F, may be prepared from compounds of formula (IXa) where A^1 contains a phenol, p is 0 and X is F, by addition of a suitable phenol protecting group such as methyl, by process step (ix). Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (IXa) with 2.0 equivalents of methyl iodide and 1.0 equivalent of a suitable base such as potassium carbonate, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, at room temperature for 3 hours.



Scheme 5

wherein A^1 is as defined above for the compounds of formula (I) or may be optionally protected.

30

Compounds of formula (IXa) where p is 1 and X is OH may be prepared from compounds of formula (XI) by reduction of the aldehyde with a suitable reducing agent such as sodium borohydride, by process step (xi). Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (XI) with 1.0 equivalent of sodium borohydride, in a suitable solvent such as ethanol, at room temperature for 18 hours.

Compounds of formula (XIV) where R^5 represents a suitable acid protecting group such as methyl, ethyl or allyl may be prepared from compounds of formula (XIII) by addition of a suitable protecting group such as allyl, by process step (x). Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (XIII) with 2.0 equivalents of allyl bromide and 2.0 equivalents of a suitable base such as potassium carbonate, in a suitable solvent such as dimethylformamide, at room temperature for 18 hours.

Compounds of formula (IXa) where p is 1 and X is OH may be prepared from compounds of formula (XIV) by reduction of the ester with a suitable reducing agent such as lithium aluminium hydride, by process step (xi). Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (XIV) with 2.0 equivalent of lithium aluminium hydride, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, at 0°C to room temperature over 5 hours.

Compounds of formula (IX) where p is 1 and X is halo may be prepared from compounds of formula (IXa) where p is 1 and X is OH, by halogenation of the primary alcohol using a suitable reagent such as thionyl chloride, dibromotriphenylphosphorane or iodine plus triphenyl phosphine, preferably thionyl chloride or dibromotriphenylphosphorane, in a suitable solvent such as dichloromethane or acetonitrile, by process step (xii). When X is bromo, Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (IXa) with 1.0 equivalent of dibromotriphenylphosphorane, in a suitable solvent such as acetonitrile, at room temperature for 18 hours. When X is chloro, Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (IXa) with 2.5 equivalent of thionyl chloride in dichloromethane at room temperature for 10 minutes.

Compounds of formula (X) where p is 0 may be prepared from compounds of formulae (VIII), and (IX) where X is OH and p is 0, by a Mitsunobu reaction, between compounds (VIII) and (IX) in the presence of a suitable phosphine such as tri- ^{n}butyl phosphine or triphenyl phosphine and a suitable azo compound such as diethylazodicarboxylate, diisopropylazodicarboxylate or di-tert-butylazodicarboxylate, in a solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran or N,N-dimethylformamide, at temperatures between 25-115°C, for 1-48 hours, by process step (vi). Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (VIII), 1.0 equivalent of compound (IX) 1.0-1.2 equivalents of triphenylphosphine and 1.0-1.2 equivalents of di-isopropylazodicarboxylate, in tetrahydrofuran, at 25°C for up to 18 hours. Compounds of formula (Xa) where p is 0 may be prepared from compounds of formula (VIIIa) and (IX) using the same conditions.

Compounds of formula (X) where p is 1 may be prepared from compounds of formulae (VIII), and (IX) where X is halo and p is 1, by treatment of compound (VIII) with a suitable strong base such sodium hydride or potassium tert-butoxide followed by quench with compound (IX), in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or dimethyl formamide, at a temperature between 0°C and room temperature, for 1-18 hours, by process step (vi). Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (VIII), 1.0 equivalent of sodium hydride and 1.0 equivalent of compound (IX), in tetrahydrofuran, at temperatures between 0-25°C for up to 18 hours. Compounds of formula (Xa) where p is 1 may be prepared from compounds of formula (VIIIa) and (IX) using the same conditions.

Compounds of formula (VI) may be prepared from compounds of formula (X) by process step (vii). De-protection of compound (X) may be achieved using standard methodology as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz. When PG' is BOC, typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (X) in the presence of hydrochloric acid (4M in dioxan), in dichloromethane, at room temperature for up to 18 hours. Compounds of formula (VIa) may be prepared from compounds of formula (Xa) and using the same conditions.

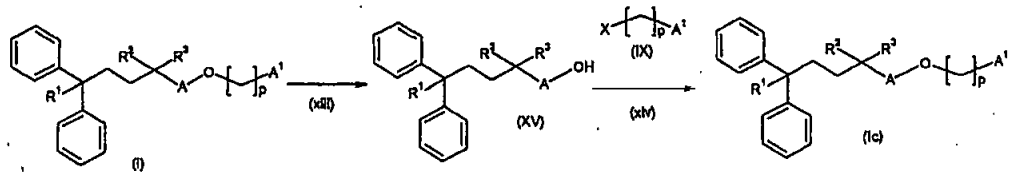
Compounds of formula (VII) may be prepared from compounds of formulae (V) and (VI) or (VIa) by process step (iii), coupling of (V) and (VI) or (VIa) in the presence of a suitable coupling agent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, N,N'-carbonyldiimidazole, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, optionally in the presence of a catalyst such as 1-hydroxybenzotriazole hydrate or 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, and optionally in the presence of a tertiary amine base such as N-methylmorpholine, triethylamine or N,N-diisopropylethylamine, in a suitable solvent such as N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran or dimethylsulfoxide, under ambient conditions for 1-48 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (V), 1.0 equivalent of compound (VI) or (VIa) and 1.0-1.2 equivalents of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 1.0-1.2 equivalents of 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 1.0-1.2 equivalents triethylamine in dichloromethane, at room temperature for 18 hours.

Compounds of formula (Ia) may be prepared from compounds of formula (VII) by process step (iv). Compound (Ia) may be prepared in analogy to the methods of Denton and Wood (Synlett, 1999, 1, 55); Compound (VII) is typically pre-activated with a suitable Lewis acid such as titanium chloride or zirconium chloride then treated with an excess of a suitable organometallic reagent such as MeMgCl or MeMgBr, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether, at a temperature between –78°C to 25°C, for 1-18 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (VII), 2 equivalents of zirconium chloride and 9.0 equivalents of MeMgCl in tetrahydrofuran, at –30°C for 4-8 hours.

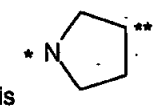
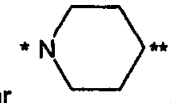
Compounds of formula (Ib) may be prepared from compounds of formula (Ia) by hydrolysis of compound (Ia) with an excess of potassium hydroxide in 3-methyl-3-pentanol, at elevated temperature for up to 24 hours (process step (v)). Typical conditions comprise of 1.0

equivalent of compound (Ia) and 20 equivalents of potassium hydroxide in 3-methyl-3-pentanol at elevated temperature for up to 24 hours.

In a further embodiment, when p is 1, compounds of formula (I) can be further functionalised to provide compounds of formula (Ic), as described in scheme 6



Scheme 6

wherein A is  or  , and,

R^2 and R^3 are methyl.

Compounds of formula (XV) may be prepared from compounds of formula (I) where p is 1, by process step (xiii). When R^1 is CN, cleavage of the benzyl ether group is typically achieved by treatment of compound (I) with an excess of iron (III) chloride, in a suitable solvent such as dichloromethane, under ambient conditions for 1-8 hours to provide compounds of formula (XV). When R^1 is $CONH_2$ treatment of compound (I) with hydrogen gas, in the presence of a suitable hydrogenation catalyst such as 20% $Pd(OH)_2$ or 10% Pd/C, optionally in the presence of a suitable acid such as hydrochloric acid, in a suitable solvent such as methanol, ethanol or tetrahydrofuran, at elevated temperature for 1-18 hours, provides compounds of formula (XV).

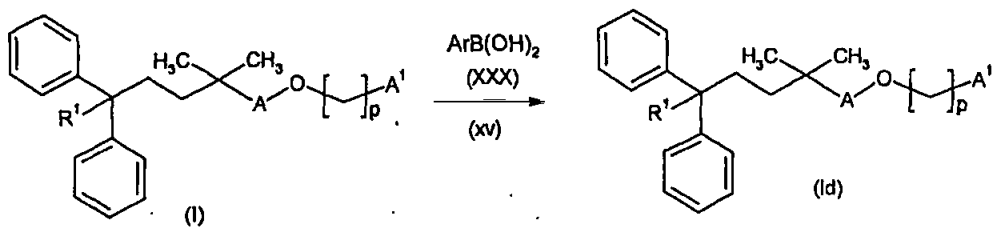
Compounds of formula (Ic) where p is 0 may be prepared from compounds of formula (XV) and compounds of formula (IX) where p is 0 and X is OH by process step (xiv) - using the conditions disclosed for step (vi).

Compounds of formula (Ic) where p is 0 may be prepared from compounds of formula (XV) and a compound of formula (IX) where p is 0 and X is F, by process step (xiv)- treatment of compound (XV) with a suitable strong base such sodium hydride or potassium tert-butoxide followed by quench with compound (IX), in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or N,N-dimethylformamide, at a temperature between 0°C and elevated temperature, for 1-96 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XV), 1.0 to 2.0 equivalents of sodium hydride and 1.0 equivalent of compound (IX), in N,N-dimethylformamide, at temperatures between 0-60°C for 18-96hours.

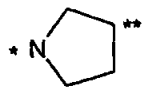
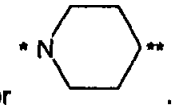
Compounds of formula (Ic) where p is 1 may be prepared from compounds of formula (XV) and a compound of formula (IX) where p is 1 and X is Cl, Br, I, O-mesylate or O-tosylate by process step (xiv), treatment of compound (XV) with a suitable strong base such sodium hydride or potassium tert-butoxide followed by quench with compound (IX), in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or N,N-dimethylformamide, at a temperature between 0°C and elevated temperature, for 1-96 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of

compound (XV), 1.0 to 2.0 equivalents of sodium hydride and 1.0 equivalent of compound (IX), in N,N-dimethylformamide, at temperatures between 0-60°C for 18-96hours.

In a further embodiment, compounds of formula (I) can be further functionalised to provide compounds of formula (Id), as described in scheme 7:



Scheme 7

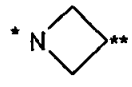
wherein A is  or  .

Compounds of formula (Id) where A^1 represents phenyl substituted with phenyl optionally substituted with OH, may be prepared from compounds of formula (I) where A^1 is phenyl substituted with Cl, Br or I, , by process step (xv), Suzuki coupling reaction with compound (XXX) in a suitable solvent, such as 1,4-dioxane or tetrahydrofuran, in the presence of water, a suitable base such as sodium carbonate or caesium carbonate, and a palladium catalyst such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) chloride or tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0). Suzuki coupling reactions can be carried out as described in the literature: Suzuki, A. Pure & Appl. Chem. 1985, 57, 1749 and references contained within; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176 and references contained within. Typical conditions comprise 1.0 equivalent of compound (I), 2.0 equivalents of compound (XXX), 2.0 equivalents of sodium carbonate and 0.05 equivalents of palladium catalyst in tetrahydrofuran and water, at elevated temperature for up to 16 hours.

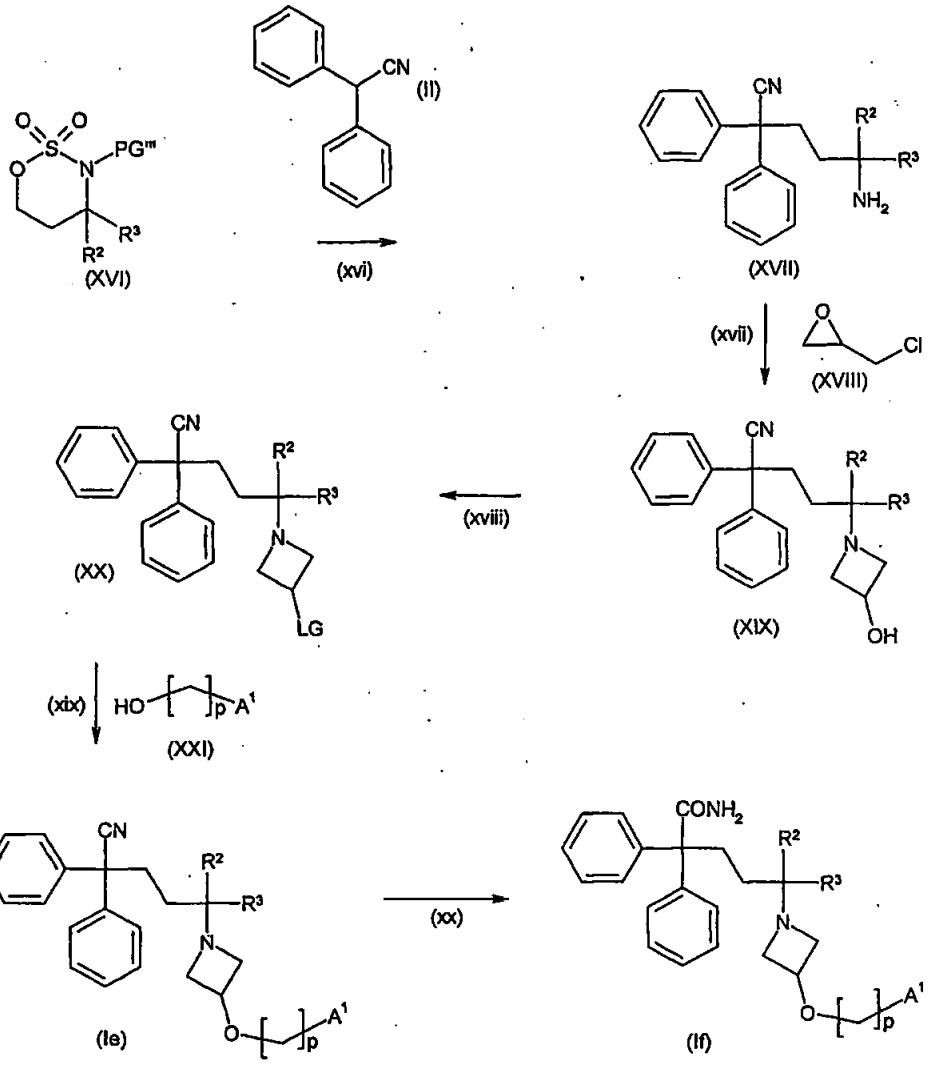
Compound (XVI) is either commercially available or may be prepared by methods described in the literature.

Compounds of formula (Ic) and (Id) where R^1 is $CONH_2$ may also be prepared from compounds of formula (Ic) and (Id) where R^1 is CN, by hydrolysis with an excess of potassium hydroxide in 3-methyl-3-pentanol, at elevated temperature for up to 24 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (Ic) or (Id) where R^1 is CN and 20 equivalents of potassium hydroxide in 3-methyl-3-pentanol at reflux for up to 24 hours.

Compounds of formula (I) where A is



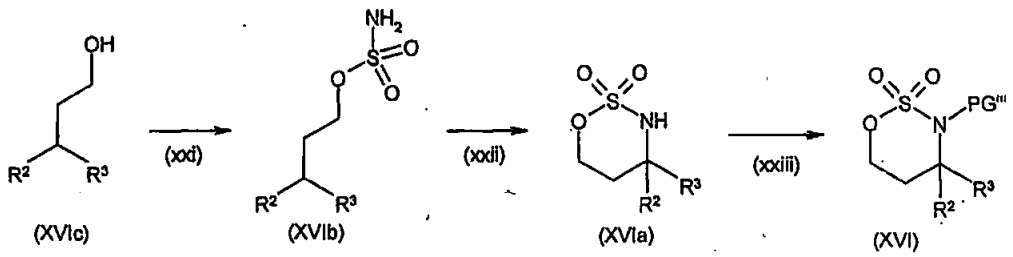
may be prepared according to the routes disclosed below:



Scheme 8

wherein LG represents a suitable leaving group such as mesylate or tosylate and is preferably mesylate.

Compounds of formula (XVI) may be prepared as described in WO2003037327, page 83. PG''' represents a protecting group such as tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl and is preferably tert-butoxycarbonyl. Alternatively, compounds of formula (XVI) may be prepared according to the following process:



Compounds of formula (XVIc) are commercially available or known in the literature. Compounds of formula (XVIb) may be prepared from compounds of formula (XVIc) by reaction of compounds (XVIc) with chlorosulfonyl isocyanate, formic acid and pyridine, in a suitable solvent such as dichloromethane, at low temperature for 2 hours (process step (xxi)). Typical conditions comprise 1.0 equivalent of compound (XVIc), 1.5 equivalents of chlorosulfonyl isocyanate, 1.5 equivalents of formic acid and 1.5 equivalents of pyridine in dichloromethane, at low temperature for 2 hours.

Compounds of formula (XVIa) may be prepared from compounds of formula (XVIb) by reaction of compounds (XVIb) with magnesium oxide, iodobenzene diacetate and rhodium acetate dimer in a suitable solvent such as dichloromethane at room temperature for up to 24 hours (process step (xxii)). Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (XVIb), 2.3 equivalent of magnesium dioxide, 1.1 equivalent of iodobenzene diacetate and 0.02 equivalent of rhodium acetate dimer in dichloromethane at room temperature for 18 hours.

Compounds of formula (XVI) may be prepared from compounds of formula (XVIa) by incorporation of a suitable protecting group such as tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl, preferably tert-butoxycarbonyl, using conditions described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T. W. Greene and P. Wutz. Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (XVIa), 1.2 equivalents of di-tert-butyl dicarbonate, 2.0 equivalents of triethylamine and 0.2 equivalents of 4-dimethylaminopyridine in dichloromethane, at room temperature for 3 hours.

Compounds of formula (XVII) may be prepared from compounds of formula (II) and compounds of formula (XVI) by process step (xvi)-

1) Reaction of compounds (II) and (XVI) in the presence of a strong base such as potassium tert butoxide or sodium hydride, in a suitable solvent such as N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide, under ambient conditions or at elevated temperature for up to 18 hours.
2) Removal of the protecting group (when used) using suitable conditions such as 4N hydrochloric acid in dioxan or trifluoroacetic acid or hydrogenation in the presence of catalytic palladium, as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz.

Typical conditions comprise of 1.2 equivalents of compound (II), 1.0 equivalent of compound (XVI) and 1.2 equivalents of potassium tert butoxide in N,N-dimethylformamide, under

ambient conditions for up to 18 hours, followed by treatment with 4N hydrochloric acid in dioxane.

Compounds of formula (XVIII) are commercially available.

Compounds of formula (XIX) may be prepared from compounds of formula (XVII) and (XVIII) by process step (xvii)- heterocycle formation can be achieved by nucleophilic addition of compound (XVIII) by compound (XVII) followed by in situ ring closure, in a suitable solvent such as methanol or ethanol, at elevated temperature for up to 48 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XVII) and 1.1 equivalents of compound (XVIII) in methanol, at elevated temperature for up to 48 hours.

Compounds of formula (XX) may be prepared from compounds of formula (XIX) by process step (xviii)- introduction of a suitable leaving group (LG), such as mesylate or tosylate groups by reaction of compound (XIX) with mesyl chloride/anhydride or tosyl chloride, in the presence of a suitable base such as Hünig's base, triethylamine or pyridine, optionally in a suitable solvent such as dichloromethane or diethyl ether, at low temperature for 1-2 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XIX) and 3 equivalents of mesyl chloride in pyridine at low temperature for up to 1-2 hours.

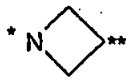
Compounds of general formula (XXI) are either commercially available or are known in the literature. Compounds of formula (XXI) containing a phenol group may be protected by addition of a suitable phenol protecting group such as allyl. Typical conditions comprise reaction of 1.0 equivalent of compound (XXI) containing a phenol with 1.0 equivalent of allyl bromide and 1.0 equivalent of a suitable base such as potassium carbonate, in a suitable solvent such as dimethylformamide, at room temperature for 18 hours.
Alternatively, compounds of formula (XXI) may be prepared by mono-deprotection of a bis-protected phenol using conditions described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T. W. Greene and P. Wutz.

Compounds of formula (Ie) can be prepared from compounds of general formula (XX) and (XXI) by treatment of compound (XXI) with a suitable base such caesium carbonate or sodium carbonate followed by quench with compound (XX), in a suitable solvent such as N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide, at elevated temperature for up to 18 hours (process step (xix)). Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XX), 3.0 equivalents of caesium carbonate and 3.0 equivalent of compound (XXI), in N,N-dimethylformamide, at elevated temperature for up to 18 hours.

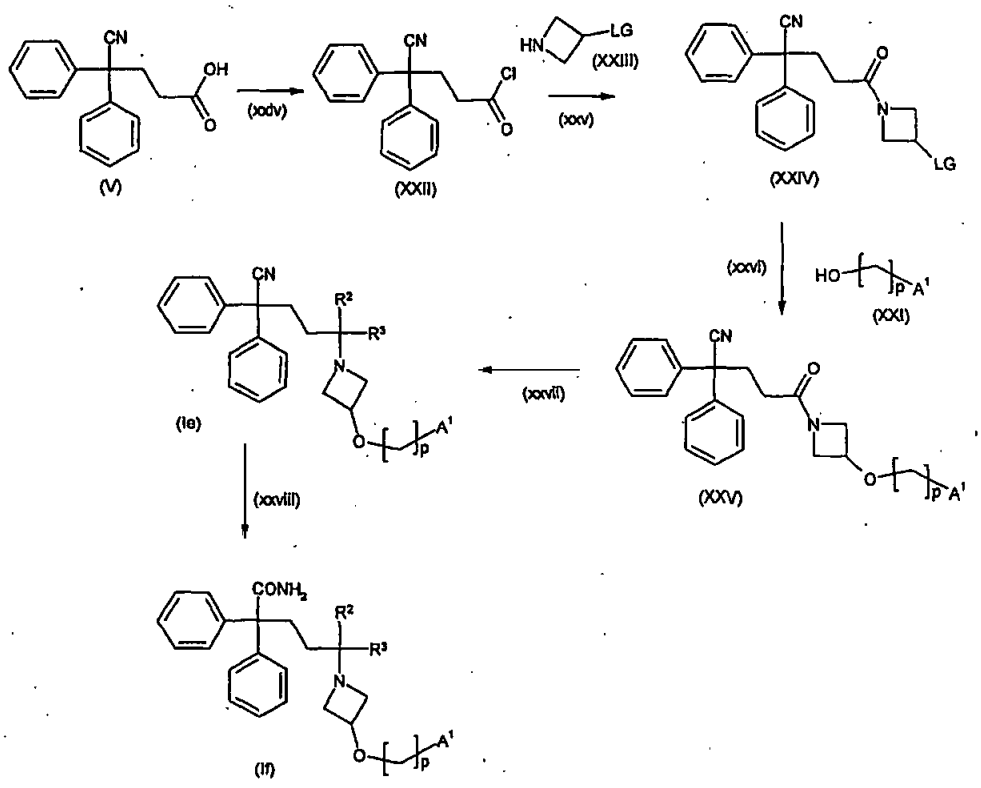
In a further embodiment, compounds of formula (If) may be prepared from compounds of formula (Ie) by hydrolysis of compound (Ie) with an excess of potassium hydroxide in 3-

methyl-3-pentanol, at elevated temperature for up to 24 hours (process step (xx)). Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (Ie) and 20 equivalents of potassium hydroxide in 3-methyl-3-pentanol at elevated temperature for up to 24 hours.

Alternatively compounds of formula (I) where A is



and R^2 and R^3 are methyl may be prepared as described in scheme 9.



Scheme 9

wherein LG represents a suitable leaving group such as mesylate or tosylate and is preferably mesylate.

Compounds of general formula (V) may be prepared as described in WO97/24325.

Compounds of formula (XXII) may be prepared from compounds of general formula (V) by process step (xxiv): carboxylic acid (V) may be treated with a suitable chlorinating agent such as thionyl chloride or oxalyl chloride, in a suitable solvent such as N,N-dimethylformamide, acetonitrile or dichloromethane, under ambient conditions for up to 8 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (V) and 2 equivalents of oxalyl chloride in N,N-dimethylformamide, at room temperature for 2 hours.

Compounds of formula (XXIII) may be prepared as described in J. Org. Chem. 1991, 56, 6729-30.

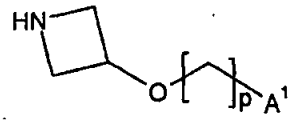
Compounds of general formula (XXIV) may be prepared from compounds of general formula (XXII) and (XXIII) by process step (xxv): compound (XXII) undergoes nucleophilic substitution with compound (XXIII), in the presence of a tertiary amine base such as N-methylmorpholine, triethylamine or N,N-diisopropylethylamine, in a suitable solvent such as N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran or dichloromethane, at low temperature for 1-8 hours. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (XXII), 1 equivalent of compound (XXIII) and 3 equivalents of triethylamine in dichloromethane, at low temperature for 1 hour.

Compounds of general formula (XXV) may be prepared from compounds of general formulae (XXIV) and (XXI) by process step (xxvi) using the conditions described for step (xix) in scheme 8.

Compounds of formula (Ie) may be prepared from compounds of formula (XXV) using the conditions disclosed for step (iv) of scheme 1.

Compounds of formula (If) may be prepared from compounds of formula (Ie) using the conditions disclosed for step (xx) of scheme 8.

Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared as disclosed in scheme 1, using an intermediate of formula (VIb)

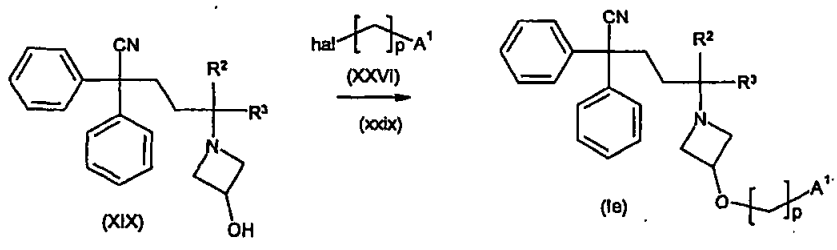


(VIb)

which is commercially available or known in the literature.

Typical conditions for step (iii) comprise of 1.0 equivalent of compound (V), 1.2 equivalent of compound (VIb), 1.0-1.2 equivalents of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 1.0-1.2 equivalents of 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 2.5 equivalents of N,N-diisopropylethylamine in dichloromethane, at room temperature for 18 hours.

Alternatively, a compound of formula (Ie) wherein p is 1 may be prepared as described in scheme 10:



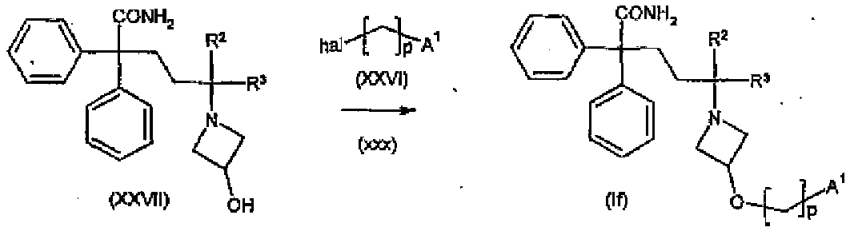
Scheme 10

wherein p is 1 and Hal represents halo and is typically chloro or bromo, preferably chloro.

Compound of formula (XXVI) may be prepared as disclosed in scheme 5.

Compounds of general formula (Ie) may be prepared from compounds of general formulae (XIX) and (XXVI) by treatment of compound (XIX) with a suitable strong base such sodium hydride or potassium tert-butoxide followed by quench with compound (XXVI), in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, at a temperature between 0°C and room temperature, for 1-8 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XIX), 1.2 equivalents of sodium hydride and 1.5 equivalents of compound (XXVI), in tetrahydrofuran, at temperatures between 0-25°C for up to 1-2 hours.

Alternatively, compounds of formula (If) may be prepared as described in scheme 11.



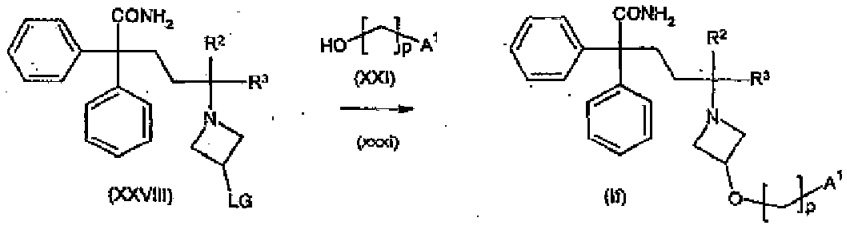
Scheme 11

wherein Hal represents halo and is typically chloro or bromo, preferably chloro.

Compounds of formula (XXVII) are prepared from compounds of formula (If), where A^1 represents phenyl and p=1, by removal of the benzyl group using standard hydrogenation conditions as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T. W. Greene and P. Wutz.

Compounds of formula (If) are prepared from compounds of formula (XXVII) and compounds of formula (XXVI), using the conditions disclosed in step (xxix).

Alternatively, compounds of formula (If) may be prepared as described in scheme 12.



Scheme 12

wherein LG represents a suitable leaving group such as mesylate or tosylate and is preferably mesylate.

Compounds of formula (XXVIII) can be prepared from compounds of formula (XXVII) by process step (xviii), as described in scheme 8.

Compounds of formula (If) can be prepared from compounds of formula (XXVIII) and compounds of formula (XXI) by process step (xix), as described in scheme 8.

When A^1 contains a suitably protected phenol, compounds of formula (I) are deprotected to provide the corresponding phenol. Suitable protecting groups (PG") include methyl, benzyl, allyl and tert-butyldimethylsilyl (TBDMS). De-protection may be achieved using standard methodology as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz.

When PG" is methyl, Typical conditions of this procedure comprise of 1.0 equivalent of protected compound of formula (I) and 1-4 equivalents of 1M boron tribromide in dichloromethane, in a suitable solvent such as dichloromethane, at ambient temperature for 1-18 hours.

When PG" is allyl, Typical conditions of this procedure comprise of 1.0 equivalent of protected compound of formula (I) and 20 equivalents of potassium hydroxide in 3-methyl-3-pentanol at reflux for 1-24hrs, followed by isolation of the residue and treatment with hydrochloric acid (4M in dioxan), in water, at 60°C for 20mins. Alternative conditions of this procedure comprise of 1.0 equivalent of protected compound of formula (I), 6 equivalents of sodium borohydride and 0.1 equivalents of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in tetrahydrofuran at elevated temperature for 30 minutes.

When PG" is TBDMS, Typical conditions of this procedure comprise of 1.0 equivalent of protected compound of formula (I) and 10 equivalents of ammonium fluoride in methanol and water at 50 °C for 18-24hrs.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

(i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;

(ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or

(iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Haleblian (August 1975).

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as -COO^-Na^+, -COO^-K^+, or -$SO_3^-Na^+$) or non-ionic (such as -$N^+(CH_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (I).

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be

converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include

(i) where the compound of formula (I) contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the carboxylic acid functionality of the compound of formula (I) is replaced by (C_1-C_8)alkyl;

(ii) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (I) is replaced by (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl; and

(iii) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH_2 or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (I) is/are replaced by (C_1-C_{10})alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula I.

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula I, that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include

(i) where the compound of formula (I) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH_3 -> -CH_2OH);

(ii) where the compound of formula (I) contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR -> -OH);

(iii) where the compound of formula (I) contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof (-NR^1R^2 -> -NHR^1 or -NHR^2);

274

(iv) where the compound of formula (I) contains a secondary amino group, a primary derivative thereof ($-NHR^1$ -> $-NH_2$);

(v) where the compound of formula (I) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and

(vi) where the compound of formula (I) contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof ($-CONH_2$ -> COOH).

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis*/*trans* (or Z/E) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (I) containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *l*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

Cis/*trans* isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to

45

5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Certain isotopically-labelled compounds of formula I, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^{3}H, and carbon-14, *i.e.* ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

46

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Also within the scope of the invention are intermediate compounds of formula II as hereinbefore defined, all salts, solvates and complexes thereof and all solvates and complexes of salts thereof as defined hereinbefore for compounds of formula I. The invention includes all polymorphs of the aforementioned species and crystal habits thereof.

When preparing compounds of formula (I) in accordance with the invention, it is open to a person skilled in the art to routinely select the form of compound of formula II which provides the best combination of features for this purpose. Such features include the melting point, solubility, processability and yield of the intermediate form and the resulting ease with which the product may be purified on isolation.

The compounds of formula (I) should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, *etc.*, in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active

agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tabletting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula I, a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula (I) may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula (I) may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

49

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(*dl*-lactic-coglycolic)acid (PGLA) microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (*e.g.* Powderject™, Bioject™, *etc.*) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

51

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *l*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula I, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 0.001mg to 10mg of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 0.001mg to 40mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of formula (I) are particularly suitable for an administration by inhalation

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, gels, biodegradable (*e.g.* absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (*e.g.* silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.
Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Inasmuch as it may desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.001mg to 5000mg depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily dose of from 0.1mg to 1000mg, while an intravenous dose may only require from 0.001mg to 100mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

The compounds of formula (I) have the ability to interact with muscarinic receptors and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described further below, because of the essential role which muscarinic receptors play in the physiology of all mammals.

Thus the invention relates to the use of the compounds of formula (I) for the manufacture of a medicament for the treatment or the prevention of diseases, disorders, and conditions in which the M3 receptor is involved. The invention further relates to a method of treatment of a mammal, including a human being, with a M3 antagonist including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof.

Therefore, a further aspect of the present invention relates to the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which muscarinic receptors are involved. Examples of such diseases, disorders, and conditions are Inflammatory Bowel Disease, Irritable Bowel Disease, diverticular disease, motion sickness, gastric ulcers,

radiological examination of the bowel, symptomatic treatment of BPH (benign prostatic hyperplasia), NSAID induced gastric ulceration, urinary incontinence (including urgency, frequency, urge incontinence, overactive bladder, nocturia and Lower urinary tract symptoms), cycloplegia, mydriatics, parkinsons disease.

54

More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of :

- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,
- bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis,
- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolytis,
- acute lung injury,
- bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for use in the treatment of COPD or asthma.

Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the compound(s) of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, include, but are by no means limited to :

(a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
(b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB_4, LTC_4, LTD_4, and LTE_4,
(c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists,
(d) α_1- and α_2-adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,
(e) short or long acting β_2 agonists,
(f) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,
(g) Theophylline,
(h) Sodium cromoglycate,
(i) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs),
(j) Oral and inhaled glucocorticosteroids,
(k) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,
(l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF-α) agents,
(m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
(n) Kinin-B_1- and B_2-receptor antagonists,
(o) Immunosuppressive agents,
(p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
(q) Tachykinin NK_1, NK_2 and NK_3 receptor antagonists,
(r) Elastase inhibitors,
(s) Adenosine A2a receptor agonists,
(t) Inhibitors of urokinase,
(u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
(v) Modulators of the NFκB pathway, e.g. IKK inhibitors,
(w) modulators of cytokine signalling pathyways such as p38 MAP kinase or syk kinase,
(x) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
(y) Antibiotics,
(z) HDAC inhibitors, and,
(aa)PI3 kinase inhibitors.
(bb)CXCR2 antagonists.

According to the present invention, combination of the compounds of formula (I) with :

- H3 antagonists,
- β_2 agonists,
- PDE4 inhibitors,

56

- steroids, especially glucocorticosteroids,
- Adenosine A2a receptor agonists,
- Modulators of cytokine signalling pathyways such as p38 MAP kinase or syk kinase, or,
- Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB_4, LTC_4, LTD_4, and LTE_4,

are preferred.

According to the present invention, combination of the compounds of formula (I) with :

- glucocorticosteroids, in particular inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, and mometasone furoate, or
- β2 agonists including in particular salbutamol, terbutaline, bambuterol, fenoterol, salmeterol, formoterol, tulobuterol and their salts.

are further preferred.

The following examples illustrate the preparation of the compounds of the formula (I):

Preparation 1

tert-Butyl 4-cyano-4,4-diphenylbutanoate

A suspension of diphenylacetonitrile (38.6g, 200mmol) in tert-butanol (200ml) was warmed to 60°C for 30 minutes. The resulting solution was cooled to 50°C and a solution of potassium hydroxide (0.6g, 10.69mmol) in methanol (2mL) was added. tert-Butyl acrylate (30mL, 200mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred at 50°C for 2 hours and at room temperature for 18 hours. Further potassium hydroxide (0.6g, 10.69mmol) was added and the mixture was re-warmed to 50°C for 3 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was diluted with diethyl ether (300mL), washed with water (200mL), dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a white solid in 90% yield, 57.95g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.41(s, 9H), 2.29(t, 2H), 2.72(t, 2H), 7.29-7.33(m, 1H), 1H), 7.36-7.42(m, 9H); LRMS APCI m/z 322 $[M+H]^+$

Preparation 2

4-Cyano-4,4-diphenylbutanoic acid

A mixture of the product of preparation 1 (57.5g, 179.13mmol) in hydrochloric acid (4N in dioxan, 500mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was treated with warm diisopropyl ether (150mL) then cooled to room temperature. The resulting solid was filtered off, washing through with diisopropyl ether (2x30mL), and dried under vacuum to afford the title compound as crystalline white solid in 77% yield, 36.45g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 2.35(t, 2H), 2.76(t, 2H), 7.30-7.44(m, 10H); LRMS APCI m/z 266 $[M+H]^+$

Preparation 3

tert-Butyl (3S)-3-phenoxypyrrolidine-1-carboxylate

Di-isopropylazodicarboxylate (5.7mL, 29.38mmol) was added to an ice-cooled solution of (R)-(-)-N-boc-3-pyrrolidinol (5g, 26.71mmol), phenol (2.51g, 26.71mmol) and triphenyl phosphine (7.71g, 29.38mmol) in tetrahydrofuran (70mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was twice triturated with diethyl ether and filtered. The filtrate was washed with 1N sodium hydroxide solution (20mL), dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 90:10 to 83:17, afforded the title compound as a colourless oil in 75% yield, 5.27g.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.45(m, 9H), 2.10-2.16(m, 2H), 3.40-3.59(m, 4H), 4.95-4.97(m, 1H), 6.88-6.95(m, 3H), 7.24-7.28(m, 2H)

Preparation 4

tert-Butyl (3S)-3-(3-methoxyphenoxy)pyrrolidine-1-carboxylate

The title compound was prepared from (R)-(-)-N-boc-3-pyrrolidinol and 3-methoxyphenol, using the same method as that described for preparation 3, as a gum in 81% yield.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.45(m, 9H), 2.14(bs, 2H), 3.40-3.58(m, 4H), 3.75(s, 3H), 4.95(m, 1H), 6.45-6.54(m, 3H), 7.14-7.18(m, 1H)

Preparation 5

tert-Butyl (3S)-3-(benzyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 2.13g, 53.41mmol) was added portionwise to an ice-cooled solution of (S)-(-)-N-boc-3-pyrrolidinol (10g, 53.41mmol) in tetrahydrofuran (100mL) and the mixture was stirred at 0°C for 1 hour. Benzyl bromide (6.4mL, 53.41mmol) and tetrahydrofuran (50mL) were added and the mixture was stirred for 6 hours allowing the temperature to rise to 25°C. The reaction mixture was then slowly diluted with water (50mL), concentrated in vacuo and the aqueous residue was extracted with ethyl acetate (3x70mL). The combined organic solution was washed with brine (30mL), dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give an orange oil. This oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1. The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was further purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 66:33, to afford the title compound as a colourless oil in 74% yield, 10.93g.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.45(s, 9H), 1.91-2.00(m, 1H), 2.02-2.08(m, 1H), 3.35-3.44(m, 4H), 4.13-4.17(m, 1H), 4.51-4.52(m, 2H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.30-7.32(m, 4H); LRMS APCI m/z 278 $[M+H]^+$

Preparation 6

tert-Butyl (3R)-3-(benzyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate

The title compound was prepared from (R)-(-)-N-boc-3-pyrrolidinol and benzyl bromide, using the same method as that described for preparation 5. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5, to afford the desired product in 97% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.46(s, 3H), 1.92-2.02(m, 1H), 2.03-2.10(m, 1H), 3.35-3.48(m, 4H), 4.14-4.19(m, 1H), 4.49-4.57(m, 2H), 7.24-7.33(m, 5H)

Preparation 7

(3S)-3-Phenoxypyrrolidine hydrochloride

A mixture of the product of preparation 3 (5.25g, 19.96mmol) in hydrochloric acid (4N in dioxan, 50mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo to afford the title compound as a white solid in 100% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 2.29-2.33(m, 2H), 3.42-3.56(m, 4H), 5.18-5.21(m, 1H), 6.95-7.01(m, 3H), 7.29-7.32(m, 2H); LRMS APCI m/z 164 $[M+H]^+$

Preparation 8

(3S)-3-(3-Methoxyphenoxy)pyrrolidine

A mixture of the product of preparation 4 (3.19g, 10.8mmol) in hydrochloric acid (4N in dioxan, 27mL) was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 1M ammonia in methanol, to afford the title compound as a yellow oil in 85% yield, 1.77g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.91-1.98(m, 1H), 2.02-2.11(m, 1H), 2.85-2.91(m, 1H), 3.02-3.08(m, 3H), 3.75(s, 3H), 4.85-4.89(m, 1H), 6.43-6.51(m, 3H), 7.12-7.16(m, 1H); LRMS APCI m/z 194 $[M+H]^+$

Preparation 9

(3S)-3-(Benzyloxy)pyrrolidine hydrochloride

The title compound was prepared from the product of preparation 5, using the same method as that described for preparation 7, as a solid in 100% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 2.02-2.12(m, 1H), 2.22-2.29(m, 1H), 3.26-3.46(m, 4H), 4.35-4.37(m, 1H), 4.55(s, 2H), 7.25-7.37(m, 5H); LRMS APCI m/z 178 $[M+H]^+$

Preparation 10

(3R)-3-(Benzyloxy)pyrrolidine hydrochloride

The title compound was prepared from the product of preparation 6, using the same method as that described for preparation 7, as a solid in 100% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.96-2.05(m, 1H), 2.20-2.15(m, 1H), 3.49-3.32(m, 4H), 4.23-4.25(m, 1H), 4.44-4.54(m, 2H), 7.26-7.36(m, 5H), 9.74-9.88(m, 2H); LRMS APCI m/z 178 $[M+H]^+$

159

Preparation 11

5-Oxo-5-[(3S)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylpentanenitrile

A mixture of the products of preparations 2 (2.40g, 9.05mmol) and 7 (1.99g, 9.96mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.55g, 9.96mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (1.35g, 9.96mmol) and triethylamine (1.38mL, 9.96mmol) in dichloromethane (40mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then diluted with dichloromethane (100mL), washed with 1M hydrochloric acid (70mL), 1M sodium hydroxide solution (30mL) and brine (30mL), dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was re-crystallised from hot ethanol to afford the title compound as a crystalline solid in 76% yield, 2.83g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 2.07-2.21(m, 2H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.43-2.47(m, 1H), 2.69-2.84(m, 2H), 3.44-3.55(m, 2H), 3.58-3.67(m, 2H), 4.96-5.04(m, 1H), 6.89(d, 2H), 6.93-6.96(m, 1H), 7.24-7.46(m, 12H); LRMS APCI m/z 412 $[M+H]^+$

Preparation 12

5-Oxo-5-[(3R)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylpentanenitrile

The title compound was prepared from (3R)-3-phenoxypyrrolidine (WO 2005/061457) and the product of preparation 2, using the same method as that described for preparation 11, to afford the title compound in 41% yield.

Preparation 13

5-[(3S)-3-(3-Methoxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-oxo-2,2-diphenylpentanenitrile

The title compound was prepared from the products of preparations 2 and 8, using the same method as that described for preparation 11. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 98:2:0.2 to 95:5:0.5, to afford the desired product as a colourless oil in quantitative yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 2.03-2.20(m, 2H), 2.32-2.37(m, 1H), 2.43-2.47(m, 1H), 2.66-2.84(m, 2H), 3.44-3.67(m, 4H), 3.74(s, 3H), 4.94-5.00(m, 1H), 6.44-6.55(m, 3H), 7.13-7.19(m, 1H), 7.28-7.46(m, 10H); LRMS APCI m/z 412 $[M+H]^+$

Preparation 14

5-[(3S)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-oxo-2,2-diphenylpentanenitrile

The title compound was prepared from the products of preparation 2 and 9, using the same method as that described for preparation 11, as a pale orange solid in 70% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.86-2.15(m, 2H), 2.32-2.43(m, 2H), 2.75-2.82(m, 2H), 3.35-3.62(m, 4H), 4.14-4.21(m, 1H), 4.45-4.56(m, 2H), 7.22-7.44(m, 15H); LRMS APCI m/z 412 $[M+H]^+$

Preparation 15

5-[(3R)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-oxo-2,2-diphenylpentanenitrile

N,N'-Carbonyldiimidazole (27g, 162mmol) was added to a solution of the product of preparation 2 (36g, 135mmol) in tetrahydrofuran (600mL) and the mixture was stirred for 3 hours at room temperature. A solution of the product of preparation 10 (31g, 141.75mmol) in tetrahydrofuran (300mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then filtered, washing through with tetrahydrofuran, and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was partitioned between water (200mL) and ethyl acetate (600mL) and the organic layer was separated, washed with water, 2N hydrochloric acid (2x100mL) and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Trituration of the residue with diethyl ether then afforded the title compound in 83% yield, 48.2g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.87-2.15(m, 2H), 2.32-2.44(m, 2H), 2.74-2.82(m, 2H), 3.35-3.61(m, 4H), 4.14-4.22(m, 1H), 4.46-4.57(m, 2H), 7.23-7.44(m, 15H); LRMS APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Preparation 16

5-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

Iron (III) chloride (1.57g, 9.70mmol) was added to a solution of the product of example 11 (385mg, 0.84mmol) in dichloromethane (10mL) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was quenched by the addition of 2M hydrochloric acid (6mL), filtered through Arbocel® and the filtrate was basified with 0.88 ammonia solution (20mL). The layers of the filtrate were separated and the aqueous solution was extracted with dichloromethane (2x25mL). The combined organic solution was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 85:15:1.5, afforded the title compound as a brown gum in 60% yield, 415mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 6H), 1.23-1.27(m, 2H), 1.56-1.64(m, 1H), 1.89-1.98(m, 1H), 2.40-2.44(m, 3H), 2.47-2.52(m, 1H), 2.61-2.67(m, 1H), 2.74-2.78(m, 1H), 4.17-4.22(m, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.29-7.33(m, 4H), 7.37(d, 4H); LRMS APCI m/z 367 $[M+H]^+$

Preparation 17

5-[(3R)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

1N Hydrochloric acid (10.95mL, 10.95mmol) and 20% $Pd(OH)_2$ (1g) were added to a solution of the product of example 9 (5g, 10.95mmol) in ethanol (250mL) and the mixture was stirred at 50°C, under 50 psi of hydrogen gas, for 4 hours. The reaction mixture was then filtered through Arbocel® and the filtrate was concentrated in vacuo to give a white foam. The foam was re-dissolved in ethanol (250mL), 20% $Pd(OH)_2$ (1g) was added and the mixture was stirred at 50°C, under 50psi of hydrogen gas, for 24 hours. The reaction mixture was then filtered through Arbocel®, washing through with ethanol, and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was suspended in 0.88 ammonia, extracted with ethyl acetate (3 x50mL)

61

and the combined organic solution was washed with brine (50mL), dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a white foam in 90% yield, 3.63g. ^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 6H), 1.23-1.27(m, 2H), 1.56-1.63(m, 1H), 1.89-1.96(m, 1H), 2.39-2.44(m, 3H), 2.46-2.52(m, 1H), 2.61-2.67(m, 1H), 2.74-2.78(m, 1H), 4.17-4.22(m, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.29-7.33(m, 4H), 7.36-7.39(m, 4H); LRMS APCI m/z 367 $[M+H]^+$

Preparation 18

5-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

Iron (III) chloride (1.33g, 8.22mmol) was added to a solution of the product of example 10 (1.2g, 2.74mmol) in dichloromethane (25mL) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between 2M hydrochloric acid (aq) (20mL) and diethyl ether (30mL). The aqueous layer was separated and basified to pH14 with solid sodium hydroxide. The resulting brown precipitate was collected by filtration and purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 85:15:1.5, to afford the title compound as a colourless gum in 50% yield, 475mg.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.11(s, 6H), 1.52-1.56(m, 2H), 1.69-1.76(m, 1H), 1.95-2.04(m, 1H), 2.53-2.57(m, 2H), 2.62-2.65(m, 1H), 2.69-2.76(m, 1H), 2.83-2.95(m, 2H), 4.27-4.31(m, 1H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.36-7.45(m, 8H); LRMS APCI m/z 349 $[M+H]^+$

Preparation 19

5-{(3S)-3-[(6-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-naphthyl)oxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

1,1'-Azobis(N,N'-dimethylformamide) (95mg, 0.553mmol) was added to an ice-cooled solution of triphenyl phosphine (145mg, 0.553mmol), 6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-naphthol [(102mg, 0.372mmol) EP625510, p13] and the product from preparation 17 (150mg, 0.41mmol) in tetrahydrofuran (5mL) and the mixture was heated at 60°C for 18hrs. Additional triphenyl phosphine (145mg, 0.553mmol) and 1,1'-Azobis(N,N'-dimethylformamide) (95mg, 0.553mmol) were added and heating continued for a further 18hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 0.25M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* and further purified using a RediSep® silica gel cartridge, eluting with dichloromethane: methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 92:8:0.8) to afford the title compound in 20% yield, 46mg.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.24(s, 6H), 0.95(s, 3H), 1.04(s, 9H), 1.06(s, 3H) 1.15-1.29(m, 2H), 1.88-1.99(m, 1H), 2.11-2.22(m, 1H), 2.30-2.52(m, 2H), 2.54-2.62(m, 1H), 2.64-2.69(m, 1H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.82-2.90(m, 1H), 4.83-4.89(m, 1H), 6.98-7.06(m, 2H), 7.12-7.34(m, 12H), 7.53-7.57(m, 1H), 7.60-7.65(m, 1H); LRMS APCI m/z 623 $[M+H]^+$

Preparation 20

5-[(3R)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

62

Iron (III) chloride (13.3g, 82.192mmol) was added to a solution of the product of example 8 (9g, 20.548mmol) in dichloromethane (200mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was quenched by addition of 2M hydrochloric acid (150mL) and stirred for 30 minutes. The organic layer was separated and the aqueous re-extracted with a further 100ml dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 90:1:1.0, afforded the title compound as a pale brown foam in 89% yield, 6.37g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.18(s, 6H), 1.58-1.62(m, 2H), 1.76-1.84(m, 1H), 1.96-2.05(m, 1H), 2.55-2.59(m, 2H), 2.74-2.81(m, 1H), 2.87-2.93(m, 1H), 2.98-3.06(m, 2H), 4.32-4.36(m, 1H), 7.30-7.34(m, 2H), 7.37-7.46(m, 8H); LRMS APCI m/z 349 $[M+H]^+$

Preparation 21

2-Chloro-3-Methoxyphenol

3-Chloroperoxybenzoic acid (760mg, 4.396mmol) was added portionwise to a solution of 2-Chloro-3-Methoxybenzaldehyde (500mg, 2.931mmol) in dichloromethane (12ml) and the mixture was stirred for 3 hours at room temperature. Further 3-chloroperoxybenzoic acid (760mg, 4.396mmol) was added and mixture allowed to stir for 18hrs. The solution was diluted with 12ml dichloromethane and washed with saturated sodium sulphite solution (15ml) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (15ml). The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo to a yellow gum. The residue was dissolved in methanol (12ml), triethylamine (0.05ml) was added and the mixture stirred for 18 hours at room temperature. The solution was concentrated in vacuo, dissolved in diethyl ether (20ml) and extracted with 1N sodium hydroxide (20ml). The aqueous layer was acidified to pH1 by dropwise addition of 2N hydrochloric acid and extracted with diethyl ether (2x25ml). These combined organic layers were dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a brown gum in 70% yield, 325mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 3.83(s, 3H), 6.52-6.54(d, 2H), 7.01-7.06(t, 1H)

Preparation 22

1-Chloro-3-Fluoro-2-Methoxybenzene

Methyl iodide (850µl, 13.646mmol) and potassium carbonate (943mg, 6.824mmol) were added to 2-chloro-6-fluorophenol (1.0g, 6.824mmol) in tetrahydrofuran (10ml) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was partitioned between diethyl ether (50ml) and water (50ml). The organic phase was extracted and further washed with water (2 x 20ml) then dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a colourless liquid in 94% yield, 1.03g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 3.90-3.91(s, 3H), 7.01-7.12(m, 2H), 7.18-7.21(m, 1H)

63

Preparation 23

3-Fluoro-5-Methoxyphenol

Boron tribromide (1M in dichloromethane, 9mL, 89.985mmol) was added drop wise to an ice-cooled solution of 3,5-dimethoxy fluorobenzene (3ml, 22.496mmol) in dichloromethane (20mL) and the mixture was stirred at 0°C to room temperature for 4 hours. The solution was cooled to 0°C, further boron tribromide (4ml, 44.992mmol) was added and stirring continued, warming to room temperature for an additional 18 hours. The reaction was quenched with 0.88 ammonia solution and stirred at room temperature for 90 minutes. The organic layer was separated and extracted with 2N sodium hydroxide (30ml), which was then acidified to pH1 by drop wise addition of concentrated hydrochloric acid. The aqueous layer was then re-extracted with dichloromethane (3x15mL), the combined organic solution was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a white solid in 54% yield, 1.72g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 3.72(s, 3H), 6.07-6.15(m, 3H)

Preparation 24

1-Fluoro-3-Methoxy-5-Trifluoromethyl-benzene

The title compound was prepared from 3-fluoro-5-trifluoromethylphenol, using the same method as that described for preparation 22 to afford a colourless oil in 90% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 3.84(s, 3H), 6.92-6.97(m, 2H), 7.00(s, 1H)

Preparation 25

4-Fluoro-3-Methoxyphenol

The title compound was prepared from 4-fluoro-3-methoxybenzaldehyde, using the same method as that described for preparation 21, to afford a brown oil in 55% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 3.79(s, 3H), 6.23-6.27(m, 1H), 6.47-6.50(dd, 1H), 6.81-6.86(m, 1H)

Preparation 26

2-Fluoro-3-Methoxyphenol

The title compound was prepared from 2-fluoro-3-methoxybenzaldehyde, using the same method as that described for preparation 21, to afford a brown oil in 33% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 3.82(s, 3H), 6.47-6.55(m, 2H), 6.82-6.87(t, 1H)

Preparation 27

1-Allyloxy-3-bromomethyl-benzene

To a solution of (3-allyloxy-phenyl)-methanol (Tetrahedron, 2000, 56(13), 1873-1882) (1.07g, 6.49mmol) in THF (7mls) at 3°C was added carbon tetrabromide (2.69g, 8.11mmol) then triphenylphosphine (2.13g, 8.11mmol) in THF (2mls). The reaction mixture was stirred at 5°C for 1 hour. The reaction mixture was filtered and concentrated in vacuo. The residue was

64

washed with pentane to give a yellow solid which was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0, to 95:5 to afford the title compound as a pale yellow oil in 24% yield, 350mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.47 (s, 2H), 4.51-4.60 (m, 2H), 5.26-5.35 (m, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.99-6.11 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 1H).

Preparation 28

5-[(3R)-3-(3-Allyloxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

The product of preparation 20 (179mg, 0.514mmol) in dimethylformamide (3ml) was added drop wise to an ice-cooled solution of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 31mg, 0.770mmol) in dimethylformamide (1ml). After stirring for 1 hour the product of preparation 27 (175mg, 0.514mmol) in dimethylformamide (1ml) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then re-cooled to 0°c and further sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 31mg, 0.770mmol) added, with stirring at room temperature for an additional 3 hours. The solution was quenched by dropwise addition of water, concentrated in vacuo and partitioned between ethyl acetate (10ml) and water (10ml). The organic layer was extracted and washed with water (10ml), then dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 97:3:0.3, afforded the title compound as a pale yellow gum in 43% yield, 108mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.44-1.51(m, 2H), 1.78-1.85(m, 1H), 1.93-2.01(m, 1H), 2.50-2.55(m, 3H), 2.64-2.78(m, 3H), 4.03-4.08(m, 1H), 4.43(s, 2H), 4.50-4.55(m, 2H), 5.20-5.24(m, 1H), 5.34-5.41(m, 1H), 5.98-6.09(m, 1H), 6.79-6.84(m, 1H), 6.87-6.94(m, 2H), 7.18-7.21(t, 1H), 7.26-7.43(m, 10H); LRMS ESI m/z 495 $[M+H]^+$

Preparation 29

5-Methyl-2,2-diphenyl-5-[(3R)-3-(3-propenyloxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-hexanoicacid amide

The title compound was prepared from the product of preparation 28, using the same method as that described for example 2, with the addition of further potassium hydroxide (2eq) after 20 hours and continued heating for an additional 4hrs to afford product as a yellow gum in 88% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.01(s, 3H), 1.23-1.28(m, 2H), 1.67-1.69(d, 3H), 1.74-1.82(m, 1H), 1.88-1.95(m, 1H), 2.40-2.44(m, 2H), 2.47-2.53(m, 1H), 2.55-2.74(m, 3H), 3.99-4.04(m, 1H), 4.42(s, 2H), 4.85-4.87(m, 1H), 6.40-6.42(d, 1H), 6.88-6.90(d, 1H), 6.96-6.99(m, 2H), 7.21-7.38(m, 11H); LRMS ESI m/z 513 $[M+H]^+$

Preparation 30

3-Allyloxy-4-fluoro-benzoic acid allyl ester

65

Allyl bromide (3.04ml, 35.2mmol) was added dropwise to a suspension of 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid (2.5g, 16.0mmol) and potassium carbonate (4.43g, 32.03mmol) in dimethylformamide (50ml) at room temperature and the mixture was stirred for 18hrs. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between diethyl ether (30ml) and water (30ml). The aqueous layer was separated and extracted with further diethyl ether (2 x 20ml). The combined organic layers were washed with water (3 x 10ml), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless liquid in 100% yield, 3.82g.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.65-4.66(d, 2H), 4.80-4.82(d, 2H), 5.28-5.48(m, 4H), 5.98-6.12(m, 2H), 7.10-7.14(dd, 1H), 7.65-7.69(m, 2H); LRMS APCI m/z 237 $[M+H]^+$

Preparation 31

(3-Allyloxy-4-fluoro-phenyl)-methanol

A solution of the product of preparation 30 (2.0g, 8.47mmol) in tetrahydrofuran (30ml) was added dropwise over 20 minutes to a solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran (1M, 16.9ml, 16.9mmol) at 0°C under a nitrogen atmosphere, and the solution allowed to warm to room temperature over 5hrs. The mixture was cooled to 0°C and quenched by sequential dropwise addition of water (1ml), aqueous sodium hydroxide solution (2M, 2ml) and water (3ml), and the mixture stirred at room temperature for 18hrs. The mixture was filtered through Celite® and the filter pad washed with ethyl acetate (3 x20ml). The filtrate was separated and the organic layer washed with brine (10ml), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless liquid in 100% yield, 1.75g.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.61-4.63(m, 4H), 5.29-5.32(d, 1H), 5.41-5.45(d, 1H), 6.02-6.11(m, 1H), 6.85-6.89(m, 1H), 7.00-7.07(m, 2H); LRMS APCI m/z 165 $[M-OH]^+$

Preparation 32

2-Allyloxy-4-bromomethyl-1-fluorobenzene

Dibromotriphenylphosphorane (2.3g, 5.43mmol) was added to a solution of the product from preparation 31 (900mg, 4.94mmol) in acetonitrile (40ml) at room temperature and the solution stirred for 18hrs. The solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate (80:20) to afford the title compound as a colourless liquid in 31% yield, 380mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.44(s, 2H), 4.61-4.63(m, 2H), 5.30-5.34(m, 1H), 5.41-5.47(m, 1H), 6.02-6.11(m, 1H), 6.91-6.94(m, 1H), 6.99-7.05(m, 2H); LRMS APCI m/z 165 $[M-Br]^+$

Preparation 33

5-[(3R)-3-(3-Allyloxy-4-fluoro-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

Sodium hydride (62mg, 1.55mmol) was added portionwise to an ice-cooled solution of the product of preparation 20 (270mg, 0.775mmol) in dimethylformamide (3ml) under a nitrogen atmosphere. After stirring for 1.5hrs a solution of the product of preparation 32 (380mg,

66

1.55mmol) in dimethylformamide (2ml) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (10ml) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (5ml). The aqueous layer was separated and extracted with further ethyl acetate (10ml). The combined organic layers were washed with water (5ml), brine (5ml), dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (99:1:0.1 to 98:2:0.2 to 95:5:0.5) to afford the title compound as a yellow oil in 38% yield, 150mg.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.44-1.53(m, 2H), 1.78-1.86(m, 1H), 1.93-2.02(m, 1H), 2.50-2.57(m, 3H), 2.67-2.79(m, 3H), 4.03-4.07(m, 1H), 4.41(s, 2H), 4.56-4.58(m, 2H), 5.22-5.26(m, 1H), 5.36-5.41(m, 1H), 5.99-6.08(m, 1H), 6.85-6.88(m, 1H), 6.98-7.06(m, 2H), 7.28-7.43(m, 10H); LRMS ESI m/z 513 $[M+H]^+$

Preparation 34

5-[(3R)-3-(4-Fluoro-3-propenyloxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

The title compound was prepared from the product of preparation 33, using the same method as that described for example 2 to afford a colourless oil in 100% yield.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.02(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.23-1.32(m, 2H), 1.69-1.71(d, 3H), 1.77-1.86(m, 1H), 1.89-1.97(m, 1H), 2.40-2.82(m, 6H), 4.02-4.07(m, 1H), 4.39(s, 2H), 4.88-4.95(m, 1H), 6.37-6.40(m, 1H), 6.95-6.99(m, 1H), 7.04-7.11(m, 2H), 7.22-7.38(m, 10H); LRMS ESI m/z 531 $[M+H]^+$

Preparation 35

3-Benzyloxy-5-hydroxy-benzonitrile

Caesium carbonate (2.41g, 7.4mmol) was added to a solution of 3,5-dihydroxy benzonitrile (1.0g, 7.4mmol) in dimethylformamide (5ml) at room temperature and the mixture stirred for 10 minutes. Benzyl bromide (0.880ml, 7.4mmol) was added dropwise and the mixture heated at 80°C for 30 minutes. The solvent was removed *in vacuo*, the residue treated with water (10ml), acidified with aqueous hydrochloric acid (2M) and extracted with ethyl acetate (3 x 25ml). The combined organic layers were washed with water (2 x 10ml), brine (10ml), dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography, eluting with ethyl acetate/pentane (20:80 to 50:50) to afford the title compound as a white solid in 26% yield, 445mg.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 5.07(s, 2H), 6.67-6.70(m, 2H), 6.80(d, 1H), 7.29-7.43(m, 5H); LRMS ESI m/z 224 $[M]^-$

Preparation 36

5-[(3S)-3-(3-Benzyloxy-5-cyano-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

67

Diisopropyl azodicarboxylate (215µL, 1.09mmol) was added dropwise to an ice-cooled solution of triphenyl phosphine (286mg, 1.09mmol), the product from preparation 35 (369mg, 1.64mmol) and the product from preparation 17 (200mg, 0.546mmol) in tetrahydrofuran (10mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 1M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* and further purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol: 0.88ammonia (98:2:0.2 to 97:3:0.3) to afford the title compound as an orange foam in 25% yield, 80mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.20-1.28(m, 3H), 1.81-1.87(m, 1H), 2.07-2.16(m, 1H), 2.34-2.83(m, 5H), 4.74-4.79(m, 1H), 5.10(s, 2H), 6.72-6.74(m, 2H), 6.93(s, 1H), 7.20-7.43(m, 15H); LRMS ESI m/z 574 $[M+H]^+$

Preparation 37

5-{(3S)-3-[(7-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-naphthyl)oxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

A solution of 1,1'-Azobis(N,N'-dimethylformamide) (109mg, 0.630mmol) in tetrahydrofuran (2ml) was added dropwise to an ice-cooled solution of triphenyl phosphine (165mg, 0.630mmol), 7-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]naphthalen-2-ol [(115mg, 0.420mmol), Journal of Medicinal Chemistry, 1993, Vol. 36, No. 22, p3316] and the product from preparation 17 (171mg, 0.467mmol) in tetrahydrofuran (3mL), and the mixture was stirred at room temperature for 72 hours, then 60°C for 18hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 0.5M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* and further purified using a RediSep® silica gel cartridge, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 92:8:0.8) to afford the title compound as a colourless gum in 34% yield, 90mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.25(s, 6H), 0.95-1.10(m, 15H), 1.19-1.33(m, 2H), 1.95(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.34-2.52(m, 2H), 2.56-2.75(m, 2H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.87-2.94(m, 1H), 4.90(m, 1H), 6.83-6.96(m, 3H), 7.12(m, 1H), 7.13-7.36(m, 10H), 7.58-7.66(m, 2H); LRMS APCI m/z 623 $[M+H]^+$

Preparation 38

3-Methoxy-4-chloro-benzoic acid allyl ester

Potassium carbonate (4.44g, 32.156mmol) and allyl bromide (2.78ml, 32.156mmol) were added to a stirred solution of 4-chloro-3-methoxybenzoic acid (3g, 16.078mmol) in N,N-dimethylformamide (30ml) and allowed to stir at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between diethyl ether (200ml) and water (150ml), the organic phase extracted and further washed with water (150ml), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as an orange oil in 98% yield, 3.57g.

68

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 3.92(s, 3H), 4.79-4.82(d,2H), 5.26-5.29(d,1H), 5.37-5.42(d, 1H), 6.00-6.10(m, 1H), 7.44-7.46(d, 1H), 7.56-7.59(dd, 1H), 7.62-7.63(d, 1H); LRMS ESI m/z 227 $[M+H]^+$

Preparation 39

3-Hydroxy-4-chloro-benzoic acid

Boron tribromide (1M in dichloromethane, 31mL, 31.504mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of preparation 38 (3.56g, 15.752mmol) in dichloromethane (30mL) and the mixture was stirred at 0°C to room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with 0.88 ammonia solution and stirred at room temperature for 90 minutes. The reaction mixture was acidified to pH 1 by dropwise addition of 2N hydrochloric acid (aq) and extracted with diethyl ether (2x50mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a pale yellow solid in 90% yield, 2.45g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 7.36-7.38(d, 1H), 7.44-7.47(dd, 1H), 7.54-7.55(d, 1H); LRMS APCI m/z 171 $[M-H]^-$

Preparation 40

3-Allyloxy-4-chloro-benzoic acid allyl ester

Potassium carbonate (4.9g, 35.057mmol) and allyl bromide (3.07ml, 35.507mmol) were added to a stirred solution of the product of preparation 39 (2.45g, 14.203mmol) in N,N-dimethylformamide (30ml) and allowed to stir at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between diethyl ether (70ml) and water (70ml), the organic phase was then extracted and further washed with water (50ml), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0 to 90:10, to afford the title compound as a pale orange oil in 74% yield, 2.65g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 4.66-4.68(d, 2H), 4.79-4.81(d, 2H), 5.25-5.31(t,2H), 5.36-5.49(q, 2H), 6.00-6.12(m, 2H), 7.45-7.47(d, 1H), 7.56-7.59(dd, 1H), 7.62(d, 1H)

Preparation 41

(3-Allyloxy-4-chloro-phenyl)-methanol

A solution of the product of preparation 40 (2.6g, 10.30mmol) in tetrahydrofuran (40ml) was added dropwise to a stirred solution of lithium aluminium hydride (1M in tetrahydrofuran, 21ml, 20.60mmol) over 30 minutes at room temperature and allowed to stir for 18 hours. The reaction mixture was quenched by dropwise addition of water (1ml), 2M sodium hydroxide (2ml) and water (3ml) and allowed to stir for 3 hours. The mixture was then filtered, washing with diethyl ether (2x20ml) and water (10ml). The organic phase was extracted, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless oil in 69% yield, 1.4g.

69

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 4.50(s, 2H), 4.60-4.62(d, 2H), 5.24-5.28(d, 1H), 5.42-5.48(d, 1H), 6.03-6.12(m, 1H), 6.87-6.90(d, 1H), 7.05(s, 1H), 7.29-7.31(d, 1H); LRMS ESI m/z 198 $[M+H]^+$

Preparation 42

2-Allyloxy-4-bromomethyl-1-chlorobenzene

Dibromotriphenylphosphorane (3.27g, 7.758mmol) was added to a stirred solution of the product of preparation 41 (1.4g, 7.053mmol) in acetonitrile (50ml) and allowed to stir at room temperature for 18 hours. Further dibromotriphenylphosphorane (3.27g, 7.758mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for a further 6 hours. The solution was then concentrated *in vacuo* and recrystallised from hot ethyl acetate (25ml) and diethyl ether (25ml). The solid was filtered from solution and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0 to 80:20, to afford the title compound as a colourless oil in 48% yield, 890mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 4.52(s, 2H), 4.61-4.63(d, 2H), 5.25-5.29(d, 1H), 5.42-5.48(d, 1H), 6.02-6.11(m, 1H), 6.95-6.98(d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.30-7.32(d, 1H)

Preparation 43

5-[(3R)-3-(3-Allyloxy-4-chloro-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

A solution of the product of preparation 20 (180mg, 0.515mmol) in N,N-dimethylformamide (3ml) was added to an ice-cooled solution of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 41mg, 1.032mmol) in N,N-dimethylformamide (2mL) and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. The product of preparation 42 (270mg, 1.032mmol) was added and the mixture was stirred for 18 hours at 0°C to room temperature. The reaction was ice-cooled, further sodium hydride (41mg, 1.032mmol) was added and the mixture was stirred for a further 3 hours at room temperature. The reaction mixture was then quenched with water (3mL), concentrated *in vacuo* and the aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (30mL) and water (20mL). The organic layer was separated and washed with water (2x20mL), then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5, to afford the title compound as a brown gum in 62% yield, 170mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.02(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.43-1.52(m, 2H), 1.78-1.86(m, 1H), 1.93-2.02(m, 1H), 2.49-2.56(m, 3H), 2.65-2.79(m, 3H), 4.03-4.08(m, 1H), 4.43(s, 2H), 4.56-4.58(d, 2H), 5.22-5.26(d, 1H), 5.39-5.45(d, 1H), 5.99-6.08(m, 1H), 6.85-6.88(dd, 1H), 7.01-7.02(d, 1H), 7.26-7.42(m, 11H); LRMS APCI m/z 529 $[M+H]^+$

Preparation 44

5-[(3R)-3-(4-Chloro-3-propenyloxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

Potassium hydroxide (340mg, 6.055mmol) was added to a solution of the product of preparation 43 (160mg, 0.303mmol) in 3-methyl-3-pentanol (7mL) and the mixture was heated under reflux for 24 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate (25mL) and water (25mL). The aqueous layer was separated, extracted with further ethyl acetate (25mL) and the combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow gum in 97% yield, 161mg.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 3H), 0.99(s, 3H), 1.21-1.27(m, 2H),1.70-1.72(d, 3H), 1.74-1.80(m, 1H), 1.87-1.93(m, 1H), 2.39-2.44(m, 2H), 2.45-2.50(m, 1H), 2.53-2.57(dd, 1H), 2.59-2.65(q, 1H), 2.68-2.72(m, 1H), 3.98-4.02(m, 1H), 4.39(s, 2H), 4.93-5.00(m, 1H), 6.38-6.40(m, 1H), 6.94-6.97(dd, 1H), 7.04(d, 1H), 7.20-7.39(m, 11H); LRMS APCI m/z 547 $[M+H]^+$

Preparation 45

5-[(3R)-3-(3-benzyloxy-4-cyano-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 26mg, 0.656mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of preparation 17 (200mg, 0.546mmol) in N,N-dimethylformamide (5mL) and the mixture was stirred for 60 minutes. 2-Benzyloxy-4-fluoro-benzonitrile (136mg, 0.601mmol) was added and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched with water (3mL), concentrated *in vacuo* and the aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (15mL). The aqueous layer was separated and extracted with further ethyl acetate (2x10mL). The combined organic layers were concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88ammonia, 95:5:0.5, to afford the title compound as a white foam in 33% yield, 105mg.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.95(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.19-1.25(m, 2H), 1.79-1.88(m, 1H), 2.07-2.16(m, 1H), 2.33-2.49(m, 2H), 2.51-2.58(m, 2H), 2.67-2.74(m, 1H), 2.79-2.83(m, 1H), 4.80-4.84(m, 1H), 5.20(s, 2H), 6.49-6.52(dd, 1H), 6.57-6.58(d, 1H), 7.20-7.38(m, 13H), 7.44-7.46(m, 2H), 7.48-7.50(d, 1H); LRMS APCI m/z 574 $[M+H]^+$

Preparation 46

(3-Allyloxy-2-chloro-phenyl)-methanol

Sodium borohydride (185mg, 4.883mmol) was added to a solution of the product of preparation 99 (800mg, 4.07mmol) in ethanol (30ml) and the mixture stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was quenched by addition of water (30ml) followed by dropwise addition of glacial acetic acid until effervescence ceased. The mixture was then extracted with diethyl ether (2 x 50ml) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (40ml), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless gum in 100% yield, 805mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 4.60-4.62(m, 2H), 4.66-4.69(d, 2H), 5.24-5.28(d, 1H), 5.43-5.47(d, 1H), 6.01-6.12(m, 1H), 6.82-6.84(d, 1H), 7.09-7.12(m, 1H), 7.22-7.26(m, 1H); LRMS ESI m/z 198 $[M+H]^+$

Preparation 47

3-Allyloxy-2-chloro-benzyl bromide

Dibromotriphenylphosphorane (1.87g, 4.431mmol) was added to a solution of the product of preparation 46 (800mg, 4.028mmol) in acetonitrile (30ml) and the mixture allowed to stir at room temperature for 18 hours. Additional dibromotriphenylphosphorane (1.87g, 4.431mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for a further 6 hours. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue recrystallised from hot ethyl acetate (15ml) and diethyl ether (15ml). The solid was filtered from solution and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0 to 90:10, to afford the title compound as a colourless oil in 27% yield, 285mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 4.61-4.63(m, 2H), 4.65(s, 2H), 5.26-5.29(d, 1H), 5.43-5.49(d, 1H), 6.00-6.11(m, 1H), 7.01-7.03(d, 1H), 7.08-7.10(d, 1H), 7.20-7.24(t, 1H); LRMS APCI m/z 262 $[M+H]^+$

Preparation 48

5-[(3R)-3-(3-Allyloxy-2-chloro-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

The title compound was prepared from the product of preparation 47 and the product of preparation 20, using the same method as that described for preparation 43, to afford a brown gum in 46% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.45-1.51(m, 2H), 1.81-1.90(m, 1H), 1.95-2.04(m, 1H), 2.50-2.58(m, 3H), 2.65-2.79(m, 3H), 4.07-4.12(m, 1H), 4.49-4.54(m, 2H), 4.59-4.61(m, 2H), 5.24-5.27(d, 1H), 5.41-5.47(d, 1H), 6.02-6.11(m, 1H), 6.96-6.98(d, 1H), 7.06-7.08(d, 1H), 7.17-7.42(m, 11H); LRMS APCI m/z 529 $[M+H]^+$

Preparation 49

5-[(3R)-3-(2-Chloro-3-propenyloxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

The title compound was prepared from the product of preparation 48, using the same method as that described for preparation 44, to afford a yellow gum in 100% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.01(s, 3H), 1.23-1.27(m, 2H), 1.71-1.73(d, 3H), 1.78-1.85(m, 1H), 1.90-1.97(m, 1H), 2.40-2.44(m, 2H), 2.46-2.58(m, 2H), 2.61-2.67(q, 1H), 2.71-2.75(m, 1H), 4.03-4.09(m, 1H), 4.52-4.53(d, 2H), 4.93-5.00(m, 1H), 6.40-6.42(m, 1H), 7.00-7.02(d, 1H), 7.11-7.40(m, 12H); LRMS APCI m/z 547 $[M+H]^+$

Preparation 50

5-Oxo-5-(4-phenoxypiperidin-1-yl)-2,2-diphenylpentanenitrile

1-Hydroxybenzotriazole hydrate (5.67g, 42mmol) and triethylamine (14.88mL, 107mmol) were added to 4-cyano-4,4-diphenylbutanoic acid (WO97/24325) (10.39g, 39mmol) and 4-phenoxy-piperidine hydrochloride (6.32g, 36mmol) in N,N-dimethylformamide (150mL). The mixture was stirred for 10 minutes. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (8.20g, 42mmol) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (100mL) and water (100mL). The organic layer was separated, washed with water (100mL) and brine (30mL), dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was triturated with diethyl ether, filtered off, washed through with diethyl ether and purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 75:25 to 50:50, to afford the title compound as a white solid (14.4g) in a 95% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74-1.90(m, 4H), 2.45-2.49(m, 2H), 2.79-2.83(m, 2H), 3.27-3.33(m, 1H), 3.54-3.61(m, 1H), 3.62-3.74(m, 2H), 4.49-4.53(m, 1H), 6.87-6.91(m, 2H), 6.93-6.98(m, 1H), 7.26-7.43(m, 12H); LRMS APCI m/z 426 $[M+H]^+$

Preparation 51

tert-Butyl 4-[(3-bromobenzyl)oxy]piperidine-1-carboxylate

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 3.31g, 83mmol) was added to an ice-cooled solution of 1-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxy-piperidine (16.64g, 83mmol) in tetrahydrofuran (200mL) and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 3-Bromobenzyl bromide (20.66g, 83mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then quenched with water (50mL) and concentrated in vacuo. The aqueous residue was extracted with ethyl acetate (2x100mL) and the combined organic phases were washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 90:10 to 80:20, to afford the title compound as a colourless oil in 61% yield, 18.64g.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45(s, 9H), 1.54-1.62(m, 2H), 1.81-1.88(m, 2H), 3.08-3.14(m, 2H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.73-3.79(m, 2H), 4.51(s, 2H), 7.18-7.26(m, 2H), 7.38-7.41(m, 1H), 7.49(m, 1H); LRMS APCI m/z 372 $[M+H]^+$

Preparation 52

4-[(3-Bromobenzyl)oxy]piperidine

Hydrochloric acid (4M in dioxan, 340mL) was added to a solution of the product of preparation 51 (18.64g, 50mmol) in dioxan (50mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was dissolved in 2M aqueous hydrochloric acid (200mL) and washed with diethyl ether (2x100mL). The aqueous layer was adjusted to pH10 with 2M aqueous sodium hydroxide solution, extracted with diethyl ether (3x200mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate

and concentrated in vacuo to afford the title compound as a colourless oil in 98% yield, 13.39g.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45-1.55(m, 2H), 1.92-1.97(m, 2H), 2.58-2.64(m, 2H), 3.07-3.13(m, 2H), 3.42-3.49(m, 1H), 4.51(s, 2H), 7.17-7.27(m, 2H), 7.37-7.40(m, 1H), 7.50(m, 1H); LRMS APCI m/z 270 $[M+H]^+$

Preparation 53

5-[4-[(3-Bromobenzyl)oxy]piperidin-1-yl]-5-oxo-2,2-diphenylpentanenitrile

The title compound was prepared from 4-cyano-4,4-diphenylbutanoic acid (WO9724325) and the product of preparation 52 using the same method as that described for preparation 50, in 95% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.63(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.46(m, 2H), 2.80(m, 2H), 3.17(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.51-3.64(m, 2H), 3.88(m, 1H), 4.44-4.53(m, 2H), 7.17-7.42(m, 14H); LRMS APCI m/z 519 $[M+H]^+$

Preparation 54

5-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

A 1M HCl aqueous solution (9.43mL, 9.43mmol) was added to a stirred solution of example 91 *in ethanol (250mL). 20% Palladium (II) hydroxide on carbon (1g) was added and the* resulting mixture stirred under an atmosphere of hydrogen gas (50psi) at 50°C for 18 hours. The reaction mixture was filtered through arbocel and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water (100mL), the solution adjusted to pH 12 with 2M aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate (3x100mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to yield a white foam in 95% yield, 3.39g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 6H), 1.23-1.27(m, 2H), 1.39-1.48(m, 2H), 1.74-1.78(m, 2H), 2.06-2.11(m, 2H), 2.40-2.44(m, 2H), 2.65-2.68(m, 2H), 3.47(m, 1H), 7.23-7.39(m, 10H); LRMS ESI m/z 381 $[M+H]^+$

Preparation 55

5-Amino-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

Potassium tert-butoxide (203mg, 1.81mmol) and tert-butyl 4,4-dimethyl-1,2,3-oxathiazinane-3-carboxylate 2,2-dioxide [(400mg, 1.51mmol), WO2003037327, p83] were added to a solution of diphenylacetonitrile (349mg, 1.81mmol) in N,N-dimethylformamide (5mL) and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was treated with hydrochloric acid (4M in dioxane, 10mL) and heated at 40°C for 2.5 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was basified with saturated sodium hydrogen carbonate solution and extracted with ethyl acetate (2x30mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on

74

silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1, to afford the title compound as a colourless oil in 77% yield, 324mg.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17(m, 6H), 1.48-1.57(m, 2H), 2.20-2.40(brs, 2H), 2.42-2.53(m, 2H), 7.22-7.43(m, 10H); LRMS APCI m/z 279 $[M+H]^+$

Preparation 56

5-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

A mixture of (+/-)-epichlorohydrin (1.47mL, 18.76mmol) and the product of preparation 55 (4.74g, 17mmol) in methanol (50mL) was heated at 60°C for 48 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (50mL) and sodium hydrogen carbonate solution (30mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (2x50mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 95:5:0.5, to afford the title compound as a pale yellow oil in 50% yield, 2.86g.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.93(s, 6H), 1.29-1.39(m, 2H), 2.38-2.50(m, 2H), 2.90-3.00(m, 2H), 3.29-3.39(m, 2H), 4.29-4.39(m, 1H), 7.24-7.45(m, 10H); LRMS APCI m/z 335 $[M+H]^+$

Preparation 57

1-(4-Cyano-1,1-dimethyl-4,4-diphenylbutyl)azetidin-3-yl methanesulfonate

Methane sulfonyl chloride (3.3mL, 43mmol) was added to a solution of the product of preparation 56 (4.82g, 14.4mmol) in pyridine (50mL) cooled to –15°C. The mixture was stirred for 2 hours, allowing the temperature to warm to 0°C, then concentrated in vacuo. The residue was partitioned between ethyl acetate (100mL) and sodium hydrogen carbonate solution (100mL) and the organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethylacetate/methanol/0.88 ammonia (90/10/1) 2:1, afforded the title compound as a yellow oil in 81% yield, 4.80g.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95(s, 6H), 1.30-1.41(m, 2H), 2.42-2.55(m, 2H), 2.98(s, 3H), 3.25-3.37(m, 2H), 3.44-3.56(m, 2H), 5.00-5.06(m, 1H), 7.23-7.44(m, 10H); LRMS APCI m/z 413 $[M+H]^+$

Preparation 58

Azetidin-3-yl methanesulfonate hydrochloride

A mixture of 1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl methanesulfonate (WO9725322, p64), (20g, 63mmol) and chloroethylchloroformate (10mL, 95mmol) in dichloromethane (100mL) was heated under reflux for 2.5 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was re-dissolved in methanol (100mL) and heated under reflux for a further 2.5 hours. The mixture was then cooled to room temperature and concentrated in vacuo to afford the title compound as a white solid in quantitative yield, 9.6g.

^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 3.28(s, 3H), 4.00-4.15(m, 2H), 4.31(m, 2H), 5.28-5.38(m, 1H); LRMS APCI m/z 152 $[M+H]^+$

Preparation 59

4-Cyano-4,4-diphenylbutanoyl chloride

N,N-Dimethylformamide (1 drop) was added to a suspension of 4-cyano-4,4-diphenylbutanoic acid [(7.8g, 29mmol), WO97/24325] and oxalyl chloride (5.2mL, 60mmol) in dichloromethane (40mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was azeotroped with toluene (3x50mL) to afford the crude title compound. The material was used in preparation 60 without further purification.

Preparation 60

1-(4-Cyano-4,4-diphenylbutanoyl)azetidin-3-yl methanesulfonate

Triethylamine (12.3mL, 87mmol) and a solution of the product of preparation 59 (8.23g, 29mmol) in dichloromethane were added dropwise to a solution of preparation 58 (5.53g, 29mmol) in dichloromethane (50mL), cooled to –78°C, and the mixture was stirred at this temperature for 1 hour. The reaction mixture was quenched with 2N hydrochloric acid (50mL) and the organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo . Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:pentane, 50:50 to 100:0, afforded the title compound as a yellow oil in 97% yield, 11.4g.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.17-2.29(m, 2H), 2.71-2.80(m, 2H), 3.05(s, 3H), 4.03-4.20(m, 2H), 4.26-4.38(m, 2H), 5.18-5.22(m, 1H), 7.24-7.45(m, 10H); LRMS APCI m/z 399 $[M+H]^+$

Preparation 61

5-{3-[2-(Benzyloxy)phenoxy]azetidin-1-yl}-5-oxo-2,2-diphenylpentanenitrile

The title compound was prepared from the product of preparation 60 and 2-(benzyloxy)phenol, using the same method as that described for example 99, as a yellow oil in 77% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.18-2.24(m, 2H), 2.75-2.80(m, 2H), 4.02-4.10(m, 2H), 4.23-4.33(m, 2H), 4.82-4.91(m, 1H), 5.08(s, 2H), 6.62-6.65(m, 1H), 6.84-6.99(m, 3H), 7.24-7.43(m, 15H); LRMS APCI m/z 503 $[M+H]^+$

Preparation 62

5-{3-[2-(Benzyloxy)phenoxy]azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

A solution of the product of preparation 61 (700mg, 1.39mmol) in tetrahydrofuran (10mL) was cooled to –35°C. Zirconium chloride (650g, 2.78mmol) was added and the reaction mixture was stirred at –35°C for 1 hour. Methyl magnesium chloride (3M in tetrahydrofuran, 4.2mL, 12.6mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred for 3 hours, with the

96

temperature maintained below –20°C. The reaction was quenched with 1N sodium hydroxide solution (10mL) and the mixture was filtered through Arbocel®, washing through with ethyl acetate. The organic layer of the filtrate was separated, washed with brine (20mL), dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 85:15 to 50:50 afforded the title compound as a yellow oil in 10% yield, 69mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98(s, 6H), 1.35-1.42(m, 2H), 2.45-2.58(m, 2H), 3.20-3.32(m, 2H), 3.40-3.55(m, 2H), 4.68-4.78(m, 1H), 5.13(s, 2H), 6.64-6.72(d, 1H), 6.85-6.99(m, 3H), 7.24-7.48(m, 15H); LRMS ESI m/z 517 $[M+H]^+$

Preparation 63

5-{3-[2-(Benzyloxy)phenoxy]azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

The title compound was prepared from the product of preparation 62, using the same method as that described for example 100, as a colourless gum in 55% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90(s, 6H), 1.15-1.22(m, 2H), 2.42-2.52(m, 2H), 3.18-3.32(m, 2H), 3.40-3.58(m, 2H), 4.65-4.78(m, 1H), 5.13(s, 2H), 5.40-5.60 (m, 2H), 6.62-6.70(m, 1H), 6.82-6.97(m, 3H), 7.23-7.44(m, 15H); LRMS APCI m/z 535 $[M+H]^+$

Preparation 64

3-Phenoxyazetidine hydrochloride

10% Pd/C (2.5g) was added to a solution of 1-(diphenylmethyl)-3-phenoxy-azetidine (27.7g, 88mmol) in ethanol (100mL) and acetic acid (100mL) and the mixture was stirred at room temperature, under 50psi of hydrogen, for 24 hours. The reaction mixture was then filtered through Arbocel® and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in diethyl ether (200mL), cooled to 0°C and treated with hydrochloric acid (1M in diethyl ether, 120mL). The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was azeotroped with toluene and triturated with ethyl acetate to afford the title compound as a white solid in 86% yield, 13.99g.

LRMS APCI m/z 160 $[M+H]^+$

Preparation 65

5-Oxo-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-2,2-diphenylpentanenitrile

A mixture of the product of preparation 64 (1.13g, 7.6mmol), 4-cyano-4,4-diphenylbutanoic acid [(2.4g, 9.12mmol), WO97/24325], 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.76g, 9.12mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (1.30g, 9.12mmol) and N,N-diisopropylethylamine (5.3mL, 19mmol) in dichloromethane (50mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate (50mL), washed with 2M hydrochloric acid (30mL), and sodium hydrogen carbonate solution (30mL), dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by

77

column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0 to 0:100, then afforded the title compound as a colourless oil in 75% yield, 2.28g.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.20-2.25(m, 2H), 2.75-2.82(m, 2H), 3.97-4.08(m, 2H), 4.28-4.40(m, 2H), 4.85-4.90(m, 1H), 6.65-6.74(m, 2H), 6.98-7.04(m, 1H), 7.24-7.43(m, 12H); LRMS APCI m/z 397 $[M+H]^+$

Preparation 66

tert-Butyl[4-(iodomethyl)phenoxy]dimethylsilane

Triphenyl phosphine (1.32g, 5.03mmol), imidazole (370mg, 5.47mmol) and iodine (1.16g, 4.61mmol) were added to an ice-cooled solution of 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)benzyl alcohol [(1g, 4.19mmol), Tet. Lett. (2004), 45, 9617] in tetrahydrofuran (50mL) and the mixture was stirred at 0°C for 10 minutes and room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane, afforded the title compound in 41% yield, 600mg.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.00 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 4.26 (s, 2H), 6.72-6.98 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H)

Preparation 67

5-Allyloxy-2,4-dichloro-phenol

4,6-dichlororesorcinol (3.80g, 21mmol), allyl bromide (1.82mL, 21mmol) and potassium carbonate (2.24g, 21mmol) were combined in DMF and stirred at room temperature for 18 hours. The DMF was removed in vacuo and the residue acidified with 2M hydrochloric acid (50mL) and extracted with ethyl acetate (2x50mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate 9:1 to 4:1 to afford the title compound as a yellow oil in 27% yield, 1.24g.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.55-4.60 (m, 2H), 5.33-5.52 (m, 2H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.3 (s, 1H); LRMS ESI m/z 217 $[M-H]^+$

Preparation 68

5-[3-(5-Allyloxy-2,4-dichloro-phenoxy)- azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

The title compound was prepared from the products of preparation 67 and preparation 57, using the same method as that described for example 99, as a colourless gum in 93% yield.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98 (s, 6H), 1.31-1.40 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.55-4.58 (m, 2H), 4.62-4.75 (m, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 5.40-5.48 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7-25-7.45 (m, 11H); LRMS APCI m/z 535 $[M+H]^+$

Preparation 69

2-Allyloxy-4,5-dichloro-phenol

The title compound was prepared from 4,5-dichlorocatechol using the same method as that described for preparation 67, as a pink solid in 62% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.55-4.60 (m, 2H), 5.35-5.45 (m, 2H), 5.81 (1H, s), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.03 (s, 1H); LRMS APCI m/z 217 $[M-H]^+$

Preparation 70

5-[3-(2-Allyloxy-4,5-dichloro-phenoxy)- azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

The title compound was prepared from the products of preparation 69 and preparation 57, using the same method as that described for example 99, as a colourless gum in 75% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98 (s, 6H), 1.31-1.40 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.36-3.50 (m, 2H), 4.50-4.58 (m, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 5.28-5.42 (m, 2H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7-25-7.45 (m, 10H); LRMS APCI m/z 535 $[M+H]^+$

Preparation 71

1-Allyloxy-3-bromomethyl-benzene

To a solution of (3-allyloxy-phenyl)-methanol (Tetrahedron (2000), 56(13), 1873-1882) (1.07g, 6.49mmol) in THF (7mls) at 3°C was added carbon tetrabromide (2.69g, 8.11mmol) then triphenylphosphine (2.13g, 8.11mmol) in THF (2mls). The reaction mixture was stirred at 5°C for 1 hour. The reaction mixture was filtered and concentrated in vacuo. The residue was washed with pentane to give a yellow solid which was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0, to 95:5 to afford the title compound as a pale yellow oil in 24% yield, 350mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.47 (s, 2H), 4.51-4.60 (m, 2H), 5.26-5.35 (m, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.99-6.11 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 1H).

Preparation 72

5-[3-(3-Allyloxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 24mg, 0.596mmol) was added portionwise to an ice-cooled solution of the product of preparation 56 (166mg, 0.496mmol) in N,N-dimethylformamide (2mL) and the mixture was stirred at 0°C for 15 mins. The product of preparation 71 (169mg, 0.746mmol) was added and the mixture was stirred for 0.5 hour at 0°C. The reaction mixture was then quenched with 2N hydrochloric acid (2mL) then basified with saturated sodium hydrogen carbonate solution. The resulting mixture was then partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (10mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (1x50mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 98:2:0.2 to afford the title compound as a colourless gum in 54% yield, 130mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.93(s, 6H), 1.26-1.38 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.18-3.36 (m, 2H), 4.06-4.18 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.52-4.58 (m, 2H), 5.25-5.33 (m, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 6.00-6.11 (m, 1H), 6.81-6.93(m, 3H), 7.20-7.45(m, 11H); LRMS APCI m/z 481 $[M+H]^+$

Preparation 73

5-Methyl-2,2-diphenyl-5-[3-(3-propenyloxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-hexanoicacid amide

Potassium hydroxide (303mg, 5.42mmol) was added to a solution of preparation 72 (130mg, 0.271mmol) in 3-methyl-3-pentanol (5mL) and the mixture was heated under reflux for 24 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (10mL). The aqueous layer was separated, extracted with ethyl acetate (2x30mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give a colourless gum in 96% yield, 130mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.87(s, 6H), 1.07-1.19(m, 2H), 1.64-1.76 (m, 3H), 2.37-2.47(m, 2H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.20-3.40(m, 2H), 4.08-4.20(m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.83-4.93(m, 1H), 5.35-5.65 (d, 2H), 6.34-6.40 (d, 1H), 6.88-6.98(m, 3H), 7.20-7.40 (m, 11H); LRMS APCI m/z 499 $[M+H]^+$

Preparation 74

3-Allyloxy-2,6-dichloro-benzaldehyde

2,6-dichloro-3-hydroxybenzaldehyde (960mg, 5.03mmol) (Synthesis, 2004, *12*, 2062), allyl bromide (431μL, 5.03mmol) and potassium carbonate (563mg, 10.06mmol) were combined in DMF (5mL) and stirred at room temperature for 18 hours. The DMF was removed in vacuo and the residue partitioned between diethyl ether (50mL) and water (30mL). The layers were separated and the aqueous extracted with diethyl ether (2x30mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a yellow solid which was used without further purification in preparation 75.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.62-4.65 (m, 2H), 5.35-5.38 (m, 1H), 5.45-5.52 (m, 1H), 6.00-6.13 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 10.46 (s, 1H); LRMS APCI m/z 232 $[M+H]^+$

Preparation 75

(3-Allyloxy-2,6-dichloro-phenyl)-methanol

The product of preparation 74 (~5.03mmol) was dissolved in ethanol (30mL) and sodium borohydride (284mg, 7.79mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was diluted with water (30mL) and glacial acetic acid was added dropwise until no further effervescence was observed. The mixture was extracted with diethyl ether (2x50mL). The combined organic extracts were washed with

brine, dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a colourless solid which was used without further purification in preparation 76.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.54-4.64 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.33-5.38 (m, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 5.99-6.11 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H).

Preparation 76

1-Allyloxy-2,4-dichloro-3-chloromethyl-benzene

The product of preparation 75 (400mg, 1.72mmol) was dissolved in dichloromethane (20mL) and thionyl chloride (312μL, 4.29mmol) was added over 1 minute. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The reaction was quenched with water (2x10mL). The organic layer was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a yellow solid in 91% yield (390mg)
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.54-4.64 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.28-5.37 (m, 1H), 5.42-5.50 (m, 1H), 5.99-6.11 (m, 1H), 6.83-6.91 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 1H).

Preparation 77

5-[3-(3-Allyloxy-2,6-dichloro-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 25mg, 0.629mmol) was added portionwise to an ice-cooled solution of the product of preparation 56 (140mg, 0.419mmol) in N,N-dimethylformamide (2mL) and the mixture was stirred at 0°C for 30 mins. The product of preparation 76 (137mg, 0.546mmol) was added in DMF (1mL) and the mixture was stirred for 18 hour at room temperature. The reaction mixture was then quenched saturated sodium hydrogen carbonate solution (10mL) and the resulting mixture was extracted with diethyl ether (3x50mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 98:2:0.2 to afford the title compound as a colourless gum in 87% yield, 200mg.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.28-1.38 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.20-3.38 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.26-5.35 (m, 1H), 5.42-5.48 (m, 1H), 6.00-6.08 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.21-7.44 (m, 11H); LRMS APCI m/z 549 $[M+H]^+$

Preparation 78

5-(3-[2,6-Dichloro-3-[((E)-propenyl)oxyl-benzyloxy]-azetidin-1-yl)-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

Potassium hydroxide (400mg, 7.14mmol) was added to a solution of preparation 77 (200mg, 0.364mmol) in 3-methyl-3-pentanol (3mL) and the mixture was heated at 120°C for 24 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (30mL). The aqueous layer was separated, extracted with ethyl acetate (2x50mL) and the combined organic solution was

81

dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Recrystallisation from diisopropylether gave the title compound as a colourless solid in 73% yield, 150mg.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90 (s, 6H), 1.12-1.20 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 3H), 2.40-2.52 (m, 2H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.24-3.40 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.98-5.07 (m, 1H), 5.35-5.63 (br m, 2H), 6.25-6.28 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 11H); LRMS ESI m/z 567 $[M+H]^+$

Preparation 79

Sulfamic acid 2-cyclopentyl-ethyl ester

To chlorosulfonyl isocyanate (275mL, 3.15 mol) at 0°C was added formic acid (119mL, 3.15 mol), dropwise. The resulting solid was allowed to stir at 0°C for a further 20 minutes. The residue was diluted with dichloromethane (875mL) and warmed to room temperature for one hour. The reaction mixture was cooled in an ice/salt bath and a solution of 2-cyclopentyl ethanol (240g, 2.1mol) in pyridine (255mL, 3.15 mol) and dichloromethane (2.1L) was added, keeping the temperature below 7°C. After 2 hours, the reaction was concentrated in vacuo, diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give a colourless oil. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 90:10 to 50:50 heptane:ethyl acetate, to afford the title compound as a colourless oil in 95% yield (276g).

Preparation 80

8-Oxa-7-thia-6-aza-spiro[4.5]decane 7,7-dioxide

To the product of preparation 79 (276g, 1.43mol) in dichloromethane (7.1L) at room temperature were added magnesium oxide (132.5g, 3.29mol), iodobenzene diacetate (507g, 1.57mol) and rhodium acetate dimer (12.6g, 0.028mol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The residue was filtered through a bed of celite and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with 90:10 to 50:50 heptane:ethyl acetate, to afford the title compound as a white crystalline solid in 75% yield (205g).
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.63-1.78 (m, 4H), 1.79-2.00 (m, 4H), 2.00-2.11 (m, 2H), 4.64-4.67 (m, 2H), 4.71 (s, 1H); LRMS APCI m/z 214 $[M+Na]^+$

Preparation 81

7,7-Dioxo-8-oxa-7lambda*6*-thia-6-aza-spiro[4.5]decane-6-carboxylic acid tert-butylester

The product of preparation 80 (1.0g, 5.23mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (1.36g, 6.24mmol), triethyamine (1.06g, 10.5mmol) and 4-dimethylaminepyridine (126mg, 1.03mmol) were combined at room temperature in dichloromethane (50mL). After 3 hours, the reaction was washed with ammonium chloride (50mL, sat. aq.) and the organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column

82

chromatography on silica gel, eluting with 100:0 to 80:20 pentane:ethyl acetate, to afford the title compound as a colourless oil in 46% yield (700mg).
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9H), 1.48-1.66 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.17-2.33 (m, 4H), 4.57-4.63 (m, 2H).

Preparation 82
4-(1-Amino-cyclopentyl)-2,2-diphenyl-butyronitrile
The title compound was prepared from the product of preparation 81 using a similar method to that described for preparation 55, in 67% yield.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43-1.58 (m, 4H), 1.58-1.67 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.49-2.60 (m, 2H), 7.25-7.46 (m, 10H); LRMS APCI m/z 305$[M+H]^+$

Preparation 83
4-[1-(3-Hydroxy-azetidin-1-yl)-cyclopentyl]-2,2-diphenyl-butyronitrile
The title compound was prepared from the product of preparation 82 using a similar method to that described for preparation 56, in 52% yield.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.38 (m, 2H), 1.39-1.64 (m, 6H), 1.65-1.78 (m, 2H), 2.42-2.55 (m, 2H), 2.86-2.97 (m, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 4.29-4.40 (m, 1H), 7.25-7.48 (m, 10H); LRMS APCI m/z 361 $[M+H]^+$

Preparation 84
Methanesulfonic acid 1-[1-(3-cyano-3,3-diphenyl-propyl)-cyclopentyl]-azetidin-3-yl ester
The title compound was prepared from the product of preparation 83 using a similar method to that described for preparation 57, in 59% yield.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.67 (m, 10H), 2.42-2.52 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 4.95-5.05 (m, 1H), 7.27-7.45 (m, 10H); LRMS APCI m/z 439 $[M+H]^+$

Preparation 85
5-[3-(3-Allyloxy-4-chloro-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile
The title compound was prepared from the product of preparation 56 and the product of preparation 42 using a similar method to that described for example 101, in 83% yield.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (s, 6H), 1.32-1.38 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.43-5.63 (m, 1H), 6.02-6.16 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.23-7.42 (m, 11H); LRMS APCI m/z 515 $[M+H]^+$

Preparation 86
5-(3-[4-Chloro-3-[((E)-propenyl)oxy]-benzyloxy)-azetidin-1-yl)-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

The title compound was prepared from the product of preparation 85 using a similar method to that described for preparation 73, in 75% yield.
LRMS APCI m/z 533 $[M+H]^+$

Preparation 87

4-{1-[3-(3-Allyloxy-4-chloro-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyronitrile

The title compound was prepared from the product of preparation 84 and 3-allyloxy-4-chlorophenol (EP78099) using a similar method to that described for example 99, in 82% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.40 (m, 2H), 1.40-1.65 (m, 6H), 1.66-1.77 (m, 2H), 2.46-2.58 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 4.55-4.59 (m, 2H), 4.60-4.73 (m, 1H), 5.26-5.35 (m, 1H), 5.43-5.53 (m, 1H), 6.00-6.13 (m, 1H), 6.20-6.28 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.23-7.46 (m, 10H); LRMS APCI m/z 527 $[M+H]^+$

Preparation 88

4-{1-(3-{4-Chloro-3-[((E)-propenyl)oxy]-phenoxy}-azetidin-1-yl)-cyclopentyl]-2,2-diphenyl-butyramide

The title compound was prepared from the product of preparation 87 using a similar method to that described for preparation 73, in 49% yield.
LRMS APCI m/z 545 $[M+H]^+$

Preparation 89

3-Bromo-5-methoxy-phenol

1-bromo-3,5-dimethyoxybenzene (3.0g, 13.8mmol) was dissolved in dichloromethane (45mL) and the solution was cooled to -78°C. Boron tribromide (1M in dichloromethane, 41mL, 41mmol) was added and the solution was warmed gradually to room temperature over 18 hours. After cooling to -78°C, the reaction was quenched with water (100mL). The organics were separated and washed with sodium thiosulphate solution then water, then dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate 100:0 to 80:20, to afford the title compound in 16% yield (470mg).
^{1}HNMR(400MHz, MeOD) δ: 3.76 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.53-6.57 (m, 2H).

Preparation 90

4-Allyloxy-3-chloro-benzaldehyde

The title compound was prepared from 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde using a similar method to that described for preparation 74, in 96% yield. The material was used without further purification in preparation 91.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.68-4.76 (m, 2H), 5.35-5.39 (m, 1H), 5.44-5.56 (m, 1H), 6.02-6.15 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); LRMS APCI m/z 197 $[M+H]^+$

Preparation 91

(4-Allyloxy-3-chloro-phenyl)-methanol

The title compound was prepared from the product of preparation 90 using a similar method to that described for preparation 75, in 100% yield. The material was used without further purification in preparation 92.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.61-4.65 (m, 4H), 5.28-5.36 (m, 1H), 5.44-5.52 (m, 1H), 6.02-6.13 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.40 (s, 1H).

Preparation 92

1-Allyloxy-2-chloro-4-chloromethyl-benzene

The title compound was prepared from the product of preparation 91 using a similar method to that described for preparation 76, in 70% yield. The material was used without further purification in preparation 94.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.52 (s, 2H), 4.60-4.63 (m, 2H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H), 6.01-6.12 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.42 (s, 1H).

Preparation 93

5-(3-Hydroxy-azetidin-1-yl)-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

The product from example 102 (5.2g, 12.2mmol), ammonium formate (4.25g, 92mmol) and palladium hydroxide 20 wt % Pd on carbon (1.7g) were combined in ethanol (150mL) and stirred at reflux for one hour. After cooling, the residue was filtered through Arbocel®, washing with MeOH (50mL). The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was diluted with ethyl acetate (100mL) and washed with sodium hydrogen carbonate solution (30mL, sat. aq.). The organic extract was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The title compound was isolated as a colourless foam in 97% yield, 4.2g.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94 (s, 6H), 1.08-1.18 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.26-3.35 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 5.56-5.80 (br m, 2H), 7.15-7.40 (m, 10H); LRMS ESI m/z 353 $[M+H]^+$

Preparation 94

5-[3-(4-Allyloxy-3-chloro-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

The product of preparation 93 (300mg, 0.85mmol) was dissolved in DMF at 0°C (5mL) and sodium hydride (60% dispersion in oil, 62mg, 1.6mmol) added. After 30 minutes, a solution of the product of preparation 92 (210mg, 1.15mmol) in DMF (1mL) was added. After 30 minutes, the reaction was quenched with 2N HCl (20ml), basified with saturated sodium hydrogen carbonate and the product extracted with ethyl acetate (20mL). The organic extract

was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1, afforded the title compound as a colourless oil in 22% yield, 100mg.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (s, 6H), 1.11-1.20 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.23-3.39 (m, 2H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.58-4.63 (m, 2H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.45-5.50 (m, 1H), 5.40-5.60 (br m, 2H), 6.01-6.13 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 11H); LRMS ESI m/z 533 $[M+H]^+$

Preparation 95

2-Allyloxy-4-chloro-benzaldehyde

The title compound was prepared from 4-chloro-2-hydroxybenzaldehyde using a similar method to that described for preparation 74, in 85% yield. The material was used without further purification in preparation 96.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.62-4.66 (m, 2H), 5.35-5.39 (m, 1H), 5.40-5.46 (m, 1H), 6.02-6.13 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 10.45 (s, 1H); LRMS APCI m/z 197 $[M+H]^+$

Preparation 96

(2-Allyloxy-4-chloro-phenyl)-methanol

The title compound was prepared from the product of preparation 95 using a similar method to that described for preparation 75, in 100% yield. The material was used without further purification in preparation 97.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.55-4.60 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.38-5.45 (m, 1H), 5.98-6.08 (m, 1H), 6.76-6.83 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.33 (s, 1H).

Preparation 97

2-Allyloxy-4-chloro-1-chloromethyl-benzene

The title compound was prepared from the product of preparation 96 using a similar method to that described for preparation 76, in 77% yield. The material was used without further purification in preparation 98
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.57-4.60 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 6.00-6.09 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.37 (s, 1H).

Preparation 98

5-[3-(2-Allyloxy-4-chloro-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

The title compound was prepared from the products of preparation 97 and 93 using a similar method to that described for preparation 94, in 18% yield.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (s, 6H), 1.10-1.98 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.47-4.55 (m, 2H), 5.23-5.32 (m, 1H),

5.35-5.41 (m, 1H), 5.53-5.86 (br m, 2H), 5.97-6.08 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.20-7.39 (m, 11H); LRMS ESI m/z 533 $[M+H]^+$

Preparation 99

3-Allyloxy-2-chloro-benzaldehyde

The title compound was prepared from 2-chloro-3-hydroxybenzaldehyde using a similar method to that described for preparation 74, in 100% yield. The material was used without further purification in preparation 100.

Preparation 100

(3-Allyloxy-2-chloro-phenyl)-methanol

The title compound was prepared from the product of preparation 99 using a similar method to that described for preparation 31, in 92% yield. The material was used without further purification in preparation 101.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.62-4.66 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.32-5.37 (m, 1H), 5.46-5.52 (m, 1H), 6.02-6.15 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H).

Preparation 101

1-Allyloxy-2-chloro-3-chloromethyl-benzene

The product of preparation 100 (740mg, 3.73mmol) was dissolved in dichloromethane (20mL) and thionyl chloride (678µL, 9.32mmol) was added over 1 minute. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. A further 600µl thionyl chloride was added and the reaction stirred for 1 hour. The reaction was quenched with water (10mL). The organic layer was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (20mL) and water (10mL), dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate 100:0 to 99:1 afforded the title compound as a colourless oil in 21% yield, 168mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.59-4.68 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.28-5.37 (m, 1H), 5.44-5.55 (m, 1H), 6.00-6.15 (m, 1H), 6.86-6.95 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H).

Preparation 102

5-[3-(3-Allyloxy-2-chloro-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

The title compound was prepared from the products of preparations 101 and 56 using a similar method to that described for example 101, in 69% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.29-1.38 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 2H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.24-3.39 (m, 2H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.60-4.64 (m, 2H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.03-6.15 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.23-7.45 (m, 10H); LRMS APCI m/z 515 $[M+H]^+$

Preparation 103

5-(3-{2-Chloro-3-[((E)-propenyl)oxyl-benzyloxy}-azetidin-1-yl)-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

The title compound was prepared from the product of preparation 102 using a similar method to that described for preparation 78, in 61% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.19-1.20 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.20-3.42 (m, 2H), 4.13-4.25 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.95-5.03 (m, 1H), 5.32-5.60 (br m, 2H), 6.30-6.45 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.12-7.40 (m, 12H); LRMS ESI m/z 533 $[M+H]^+$

Preparation 104

Methanesulfonic acid 1-(4-carbamoyl-1,1-dimethyl-4,4-diphenyl-butyl)-azetidin-3-yl ester

Methane sulfonyl chloride (102μL, 1.33mmol) was added dropwise to a solution of the product of preparation 93 (156mg, 0.44mmol) in pyridine (5mL), cooled to –20°C. The mixture was warmed gradually to 5°C over 2 hours. Saturated sodium hydrogen carbonate solution (10mL) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 10 minutes. The residue was extracted with ethyl acetate (3x30mL) and the combined organics were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethylacetate/methanol/0.88 ammonia (90/10/1) 8:1 to 1:2, afforded the title compound as a colourless oil in 74% yield, 142mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (s, 6H), 1.08-1.15 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.07-3.22 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 5.42-5.53 (br m, 1H), 5.71-5.80 (br m, 1H), 7.23-7.38 (m, 10H); LRMS ESI m/z 431 $[M+H]^+$

Preparation 105

5-[3-(3-Benzyloxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

The title compound was prepared from the product of preparation 57 and 3-(benzyloxy)phenol, using the same method as that described in example 99, as a yellow oil in 95% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.35-1.42 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 4.61-4.72 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.36-6.40 (m, 2H), 6.57-6.62 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.15-7.47 (m, 15H); LRMS APCI m/z 517 $[M+H]^+$

Preparation 106

(4-Allyloxy-phenyl)-methanol

The title compound was prepared from the 4-hydroxybenzyl alcohol using a similar method to that described for preparation 74, in 57% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.52-4.94 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.38-5.45 (m, 1H), 6.00-6.12 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H).

Preparation 107

1-Allyloxy-4-chloromethyl-benzene

The title compound was prepared from the product of preparation 106 using a similar method to that described for preparation 76 in 43% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.53-4.58 (m, 4H), 5.25-5.32 (m, 1H), 5.36-5.43 (m, 1H), 6.00-6.12 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H)

Preparation 108

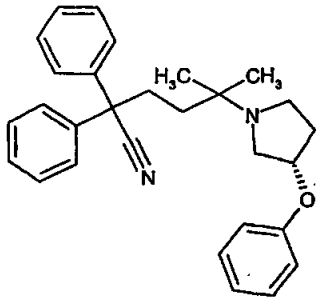
5-[3-(4-Allyloxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

The title compound was prepared from the products of preparations 107 and 93 using a similar method to that described for preparation 94, in 25% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.24-1.28 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.52-4.55 (m, 2H), 5.25-5.28 (m, 1H), 5.36-5.43 (m, 1H), 5.40-5.60 (br m, 2H), 6.00, 6.12 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 12H); LRMS APCI m/z 499 $[M+H]^+$

Example 1

5-Methyl-5-[(3S)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanenitrile

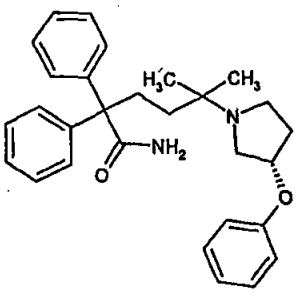


A solution of the product of preparation 11 (3.31g, 8.07mmol) in tetrahydrofuran (90mL) was cooled to –20°C. Zirconium chloride (3.76g, 16.15mmol) was added and the reaction mixture was stirred at –20°C for 1 hour. Methyl magnesium chloride (3M in tetrahydrofuran, 24mL, 72mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred for 2 hours, with the temperature maintained below –10°C. The reaction was quenched with 1M aqueous sodium hydroxide solution (25mL) and then filtered through Celite®, washing through with ethyl acetate (2x50mL). The filtrate was washed with brine (70mL), concentrated in vacuo and the residue was re-crystallised from hexane/ethyl acetate to afford the title compound as a pale orange crystalline solid in 59% yield, 2g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.23-1.27(m, 2H), 1.85-1.93(m, 1H), 2.07-2.16(m, 1H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.58-2.67(m, 2H), 2.72-2.78(m, 1H), 2.87-2.91(m, 1H), 4.75-4.79(m, 1H), 6.80(d, 2H), 6.88-6.92(m, 1H), 7.21-7.36(m, 12H); LRMS APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Example 2

5-Methyl-5-[(3S)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide

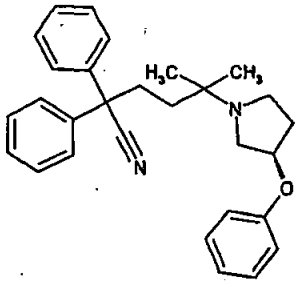


Potassium hydroxide (5.10g, 91.98mmol) was added to a solution of the product of example 1 (1.95g, 4.60mmol) in 3-methyl-3-pentanol (40mL) and the mixture was heated under reflux for 24 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (70mL) and water (40mL). The aqueous layer was separated, extracted with ethyl acetate (50mL) and the combined organic solution was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was then re-crystallised from hexane/ethyl acetate and dried under vacuum for 18 hours to afford the title compound as a white solid in 82% yield, 1.66g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.19-1.33(m, 2H), 1.82-1.91(m, 1H), 2.02-2.17(m, 1H), 2.37-2.47(m, 2H), 2.48-2.64(m, 2H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.81-2.89(m, 1H), 4.75(m, 1H), 6.76-6.83(m, 2H), 6.86-6.92(m, 1H), 7.17-7.38(m, 12H); LRMS APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Example 3

5-Methyl-5-[(3R)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanenitrile

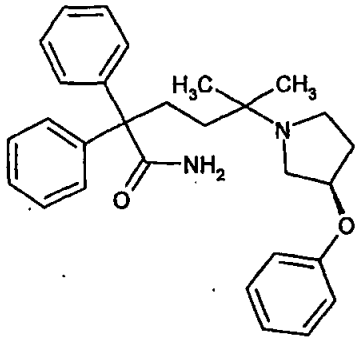


A solution of the product of preparation 12 (0.84g, 2.05mmol) in tetrahydrofuran (15mL) was cooled to –10°C. Titanium (IV) chloride (0.23mL, 2.05mmol) was added and the reaction mixture was stirred at –10°C for 15 minutes. Methyl magnesium bromide (3M, in diethyl ether, 4.1mL, 12.3mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred for 10 minutes at temperatures below –5°C and at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was slowly quenched with water (4mL), diluted with ethyl acetate (20mL) and then decanted off. The residual solid was extracted with ethyl acetate (3x 20mL) and the combined organic

solution was dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:hexane, 60:40, afforded the title compound in 54% yield, 0.47g.
LRMS APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Example 4

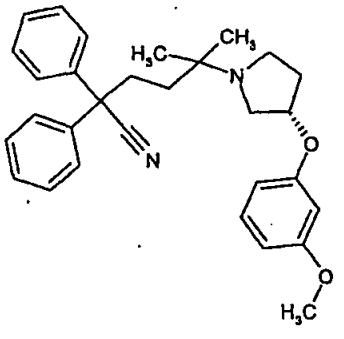
5-Methyl-5-[(3R)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide



The title compound was prepared from the product of example 3, using the same method as that described for example 2, in 62% yield.
LRMS APCI m/z 443 $[M+H]^+$

Example 5

5-[(3S)-3-(3-Methoxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

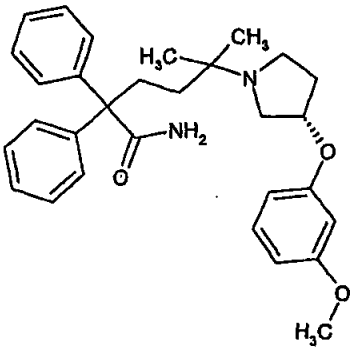


The title compound was prepared from the product of preparation 13, using the same method as that described for example 1. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 97.5:2.5:0.25 to 95:5:0.5, to afford the desired product as a brown oil in 78% yield.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.01(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.43-1.47(m, 2H), 1.86-1.93(m, 1H), 2.08-2.19(m, 1H), 2.47-2.59(m, 3H), 2.65-2.69(m, 1H), 2.73-2.86(m, 2H), 3.73(s, 3H), 4.74-4.79(m, 1H), 6.38-6.43(m, 2H), 6.47-6.50(m, 1H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.24-7.42(m, 10H);
LRMS APCI m/z 456 $[M+H]^+$

Example 6

91

5-[(3S)-3-(3-methoxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

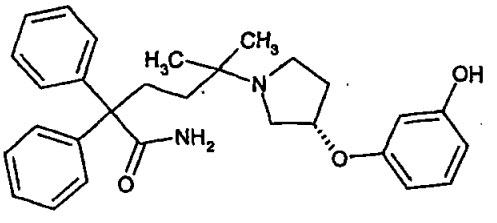


The title compound was prepared from the product of example 5, using the same method as that described for example 2, as a pale yellow gum in 96% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.24-1.30(m, 2H), 1.89-1.98(m, 1H), 2.08-2.16(m, 1H), 2.40-2.46(m, 2H), 2.65-2.76(m, 2H), 2.79-2.88(m, 1H), 2.91-2.98(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.77-4.82(m, 1H), 6.37-6.42(m, 2H), 6.51(dd, 1H), 7.12-7.16(m, 1H), 7.22-7.36(m, 10H); LRMS APCI m/z 474 $[M+H]^+$

Example 7

5-[(3S)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



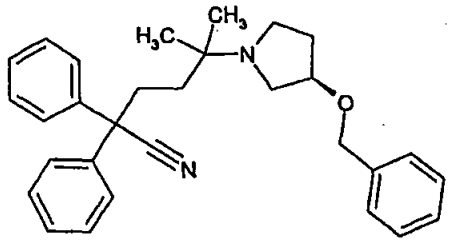
Boron tribromide (1M in dichloromethane, 20.7mL, 20.7mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of example 6 (2.45g, 5.18mmol) in dichloromethane (25mL) and the mixture was stirred at 0°C for 20 minutes. The reaction was then quenched with 0.88 ammonia solution and stirred at room temperature for 20 minutes. The reaction mixture was extracted with dichloromethane (3x25mL) and the combined organic solution was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate/methanol/0.88 ammonia (90:10:1), 50:50 to 33:66, afforded the title compound as a white foam in 60% yield, 1.42g.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.06(s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.30-1.34(m, 2H), 1.94-2.01(m, 1H), 2.08-2.17(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.77-2.93(m, 3H), 2.99-3.05(m, 1H), 4.79(m, 1H), 6.30(d, 2H), 6.37-6.40(d, 1H), 7.02-7.06(m, 1H), 7.23-7.36(m, 10H); LRMS APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Example 8

5-[(3R)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

92

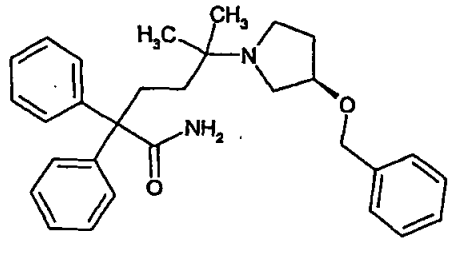


A solution of the product of preparation 15 (40g, 93mmol) in tetrahydrofuran (1L) was cooled to –30°C. Zirconium chloride (44g, 186mmol) was added and the reaction mixture was stirred at –30°C for 1 hour. Methyl magnesium chloride (3M in tetrahydrofuran, 300mL, 900mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred for 2 hours, with the temperature maintained below –10°C. The reaction was quenched with 1M aqueous sodium hydroxide solution (300mL) and the mixture was then decanted off. The residual solid was extracted with ethyl acetate (2x 500mL) and the combined organic solution was evaporated under reduced pressure. The residue was then dissolved in dichloromethane (1L), washed with water (200mL) and concentrated in vacuo. The crude material was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol, 97.5:2.5, and the subsequent residue azeotroped with pentane (2x 250mL), diethyl ether (2x 250mL) and pentane (2x 250mL) to afford the title compound as a solid.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.02(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.42-1.54(m, 2H), 1.78-1.86(m, 1H), 1.93-2.02(m, 1H), 2.47-2.60(m, 3H), 2.63-2.77(m, 3H), 4.04-4.08(m, 1H), 4.43-4.49(s, 2H), 7.23-7.43(m, 15H); LRMS APCI m/z 439 $[M+H]^+$

Example 9

5-[(3R)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



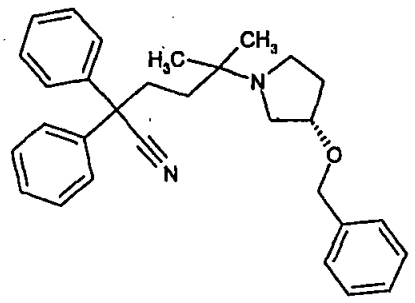
The title compound was prepared from the product of example 8, using the same method as that described for example 2, as a solid in 89% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99-1.01(m, 6H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.75-1.82(m, 1H), 1.88-1.97(m, 1H), 2.40-2.44(m, 2H), 2.49-2.68(m, 2H), 2.71-2.76(m, 1H), 4.00-4.05(m, 1H), 4.39-4.46(m, 2H), 7.22-7.38(m, 15H); LRMS APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Example 10

5-[(3S)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

93

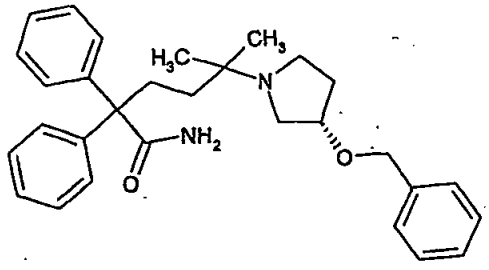


The title compound was prepared from the product of preparation 14, using the same method as that described for example 1. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 99:1:0.1 to 92:8:0.8, to afford the desired product as a brown oil in 76% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.02(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.41-1.55(m, 2H), 1.77-1.85(m, 1H), 1.93-2.01(m, 1H), 2.50-2.55(m, 3H), 2.63-2.77(m, 3H), 4.03-4.08(m, 1H), 4.45(s, 2H), 7.22-7.42(m, 15H); LRMS APCI m/z 439 $[M+H]^+$

Example 11

5-[(3S)-3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

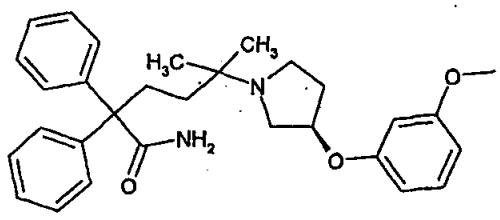


The title compound was prepared from the product of example 10, using the same method as that described for example 2. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 98:2:0.2 to afford the desired product as a colourless gum in 78% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.00(s, 3H), 1.23-1.27(m, 2H), 1.73-1.80(m, 1H), 1.87-1.96(m, 1H), 2.40-2.65(m, 5H), 2.69-2.73(m, 1H), 3.98-4.03(m, 1H), 4.42(m, 2H), 7.22-7.32(m, 11H), 7.35-7.38(m, 4H); LRMS APCI m/z 458 $[M+H]^+$

Example 12

5-[(3R)-3-(3-Methoxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



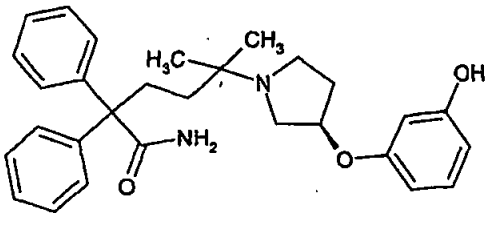
99

A solution of triphenyl phosphine (272mg, 1.04mmol) in tetrahydrofuran (3mL) and di-isopropylazodicarboxylate (0.20mL, 1.04mmol) were added to a solution of the product of preparation 16 (190mg, 0.52mmol) in tetrahydrofuran (2mL) and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of 3-methoxyphenol (129mg, 1.04mmol) in tetrahydrofuran (2mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol, 95:5 to 90:10, to afford the title compound as a colourless oil in 7% yield, 20mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.05(s, 3H), 1.10(s, 3H), 1.18-1.37(m, 2H), 1.92-2.00(m, 1H), 2.10-2.16(m, 1H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.72-2.95(m, 3H), 2.97-3.05(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.80-4.14(m, 1H), 6.38-6.40(m, 2H), 6.51(d, 1H), 7.12-7.16(m, 2H), 7.22-7.37(m, 9H); LRMS APCI m/z 472 $[M+H]^+$

Example 13

5-[(3R)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



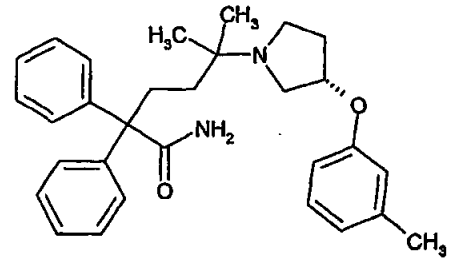
Boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.17mL, 169mmol) was added to a solution of the product of example 12 (20mg, 42mmol) in dichloromethane (2mL) and the mixture was stirred at room temperature. The reaction was monitored by tlc analysis and portions of boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.17mL, 42mmol) were added at regular intervals until all of the starting material had been consumed. After a period of 8 days, the reaction mixture was quenched with 0.88 ammonia solution, stirred at room temperature for 1 hour then extracted with dichloromethane (3x5mL). The combined organic solution was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 92:8:0.8. The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol. Ammonium formate (12mg, 0.19mmol) and 20% $Pd(OH)_2/C$ (2mg) were added and the mixture was heated under reflux for 4 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, filtered through Arbocel® and the filtrate was concentrated in vacuo. The filtrate was partitioned between ethyl acetate (8mL) and aqueous ammonia solution (2mL) and the aqueous layer was separated and extracted with further ethyl acetate (2x3mL). The combined organic solution was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5, to afford the title compound as a colourless gum in 68% yield, 5.8mg.

95

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.23-1.28(m, 2H), 1.85-1.90(m, 1H), 2.06-2.12(m, 1H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.57-2.69(m, 2H), 2.72-2.79(m, 1H), 2.85-2.90(m, 1H), 4.70-4.73(m, 1H), 6.26-6.30(m, 2H), 6.36(d, 1H), 7.00-7.04(m, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.27-7.31(m, 4H), 7.33-7.36(m, 4H); LRMS ESI m/z 459 $[M+H]^+$

Example 14

5-Methyl-5-[(3S)-3-(3-methylphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide

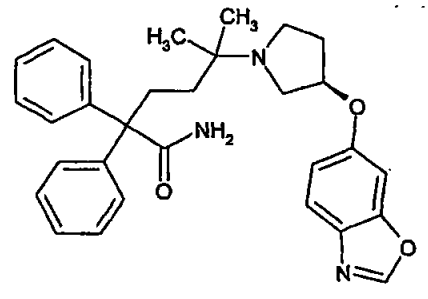


Di-isopropylazodicarboxylate (65μL, 0.34mmol) and the product of preparation 17 (62mg, 0.17mmol) were added to a solution of triphenyl phosphine (89mg, 0.34mmol) in tetrahydrofuran (5mL) and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of 3-methylphenol (27mg, 0.25mmol) in tetrahydrofuran (1mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol, 100:0 to 93:7, to afford the title compound as a colourless gum in 43% yield, 33mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.21-1.26(m, 2H), 1.82-1.90(m, 1H), 2.05-2.13(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.51-2.61(m, 2H), 2.68-2.74(m, 1H), 2.81-2.85(m, 1H), 4.71-4.75(m, 1H), 6.57-6.62(m, 2H), 6.72(d, 1H), 7.08-7.12(m, 1H), 7.35-7.20(m, 10H); LRMS APCI m/z 457 $[M+H]^+$

Example 15

5-[(3R)-3-(1,3-Benzoxazol-6-yloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



Diethyl azodicarboxylate (125μL, 0.74mmol) and a solution of 6-benzoxazolol [(100mg, 0.74mmol), US 613027, p56] in tetrahydrofuran (2mL) were added to an ice-cooled solution of triphenyl phosphine (195mg, 0.74mmol) in tetrahydrofuran (2mL) and the mixture was stirred at 0°C for 10 minutes and at room temperature for 90 minutes. A solution of the product of

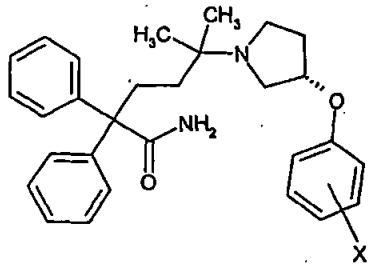
96

preparation 16 (238mg, 0.65mmol) in tetrahydrofuran (2mL) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate and dilute sodium carbonate solution and the aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (x2). The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol, 90:10 to afford the title compound in 29% yield, 90mg.

LRMS APCI m/z 484 $[M+H]^+$

Examples 16 and 17

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared using the same method to that described for example 15, using the product of preparation 17 and commercially available phenols. The reactions were monitored by tlc analysis and were stirred at room temperature for 18-96 hours.

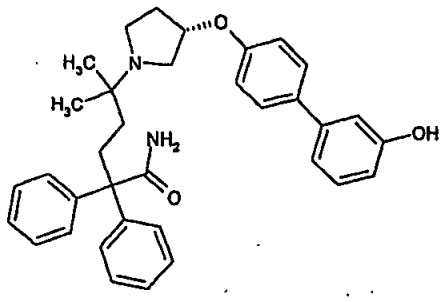


No.	Data	Yield
16	X=4-Cl 5-[(3S)-3-(4-Chlorophenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide ^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.23-1.27(m, 2H), 1.85-1.92(m, 1H), 2.07-2.16(m, 1H), 2.39-2.45(m, 2H), 2.57-2.67(m, 2H), 2.72-2.77(m, 1H), 2.85-2.89(m, 1H), 4.73-4.76(m, 1H), 6.80(d, 2H), 7.19-7.36(m, 12H); LRMS APCI m/z 477 $[M+H]^+$	35%
17	X=3-Br 5-[(3S)-3-(3-Bromophenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide ^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.22-1.26(m, 2H), 1.85-1.93(m, 1H), 2.08-2.17(m, 1H), 2.36-2.49(m, 2H), 2.56-2.66(m, 2H), 2.71-2.79(m, 1H), 2.83-2.91(m, 1H), 4.76-4.79(m, 1H), 6.78-6.81(m, 1H), 6.99-7.35(m, 13H)	38%

Example 18

5-[(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-4-yl)oxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

97

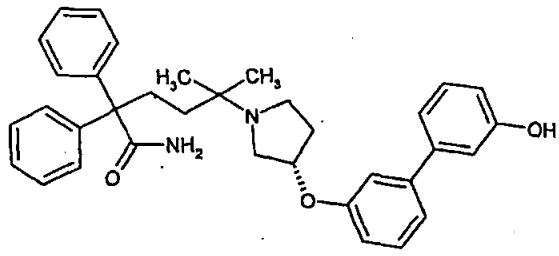


Di-isopropylazodicarboxylate (0.21mL, 1.09mmol) and the product of preparation 17 (218mg, 1.09mmol) were added to a solution of triphenyl phosphine (286mg, 1.09mmol) in tetrahydrofuran (5mL) and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of 3-methoxy-1,1'-biphenyl-4-ol [(200mg, 0.55mmol) Bioinorganic and Medicinal Chemistry, 2003, 11, 2347] in tetrahydrofuran (2mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol, 100:0 to 93:7. The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was further purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate/methanol/0.88 ammonia (90:10:1), 100:0 to 50:50. The appropriate fractions were concentrated in vacuo and the residue was dissolved in dichloromethane (2mL). Boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.58mL, 0.58mmol) was added and the mixture as stirred at room temperature for 90 minutes. The reaction was then quenched by the dropwise addition of 0.88 ammonia solution and the mixture was stirred at room temperature for a further 30 minutes. The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (3x20mL) and the combined organic solution was concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate/methanol/0.88 ammonia (90:10:1), 100:0 to 50:50, to afford the title compound as a foam in 5% yield, 14mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.96(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.21-1.26(m, 2H), 1.86-1.93(m, 1H), 2.10-2.15(m, 1H), 2.39-2.46(m, 2H), 2.52-2.57(m, 1H), 2.62(dd, 1H), 2.70-2.76(m, 1H), 2.83(dd, 1H), 4.73-4.79(m, 1H), 6.70-6.72(dd, 1H), 6.84-6.87(m, 2H), 6.97-7.02(m, 2H), 7.18-7.57(m, 13H); LRMS APCI m/z 535 $[M+H]^+$

Example 19

5-[(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)oxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



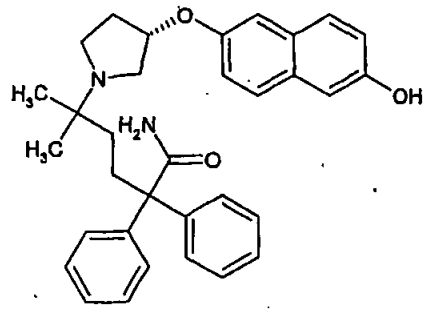
98

The title compound was prepared from the product of preparation 17 and 3-methoxy-1,1'-biphenyl-3-ol [WO 2003 006437, p45], using the same method as that described for example 18, as a colourless gum in 16% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.21-1.25(m, 2H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.09-2.18(m, 1H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.53-2.58(m, 1H), 2.61-2.64(dd, 1H), 2.71-2.76(m, 1H), 2.82-2.87(dd, 1H), 4.80-4.83(m, 1H), 6.76-6.76(m, 2H), 6.97-7.04(m, 3H), 7.12(d, 1H), 7.16-7.35(m, 12H); LRMS APCI m/z 535 $[M+H]^+$

Example 20

5-[(3S)-3-[(6-Hydroxy-2-naphthyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

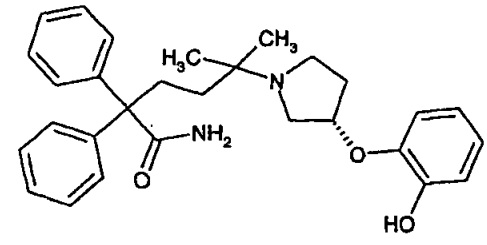


Ammonium fluoride (27mg, 0.738mmol) was added to a solution of the product of preparation 19 (46mg, 0.0738mmol) in methanol (3mL) and water (0.3mL) and the mixture stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated in vacuo and the residue purified using a RediSep® silica gel cartridge eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 92:8:0.8). Appropriate fractions were concentrated in vacuo and the residue was dissolved in diethyl ether (30ml), washed with water (2 x 10ml), dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo to afford the title compound as an off-white foam in 35% yield, 14mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.17-1.26(m, 2H), 1.88-1.98(m, 1H), 2.09-2.25(m, 1H), 2.33-2.51(m, 2H), 2.54-2.62(m, 1H), 2.63-2.68(m, 1H), 2.71-2.80(m, 1H), 2.81-2.91(m, 1H), 4.80-4.95(m, 1H), 6.89-7.00(m, 2H), 7.00-7.06(m, 2H), 7.10-7.26(m, 6H), 7.26-7.35(m, 4H), 7.47-7.54(m, 1H), 7.56-7.62(m, 1H); LRMS APCI m/z 509 $[M+H]^+$

Example 21

5-[(3S)-3-(2-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



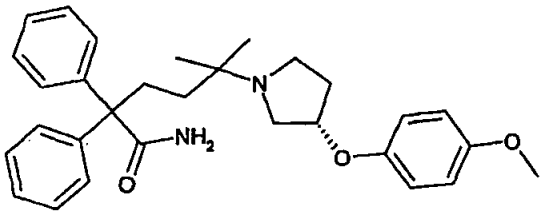
99

Di-isopropylazodicarboxylate (0.22mL, 1.12mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of preparation 17 (205mg, 0.56mmol), triphenyl phosphine (293mg, 1.12mmol), and 2-hydroxyphenol (616mg, 5.59mmol) in tetrahydrofuran (4mL) the solution was stirred with ice cooling for 2 hours. Triphenyl phosphine (293mg, 1.12mmol) and di-isopropylazodicarboxylate (0.22mL, 1.12mmol) were added and the resulting solution was stirred at room temperature for 16 hours. Di-isopropylazodicarboxylate (0.22mL, 1.12mmol) was added and the solution was stirred at room temperature for 4 hours. Tlc analysis indicated complete reaction. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 1M ammonia in methanol. The basic fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:(ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1) 1:0 to 1:1, to afford the title compound as a brown gum in 38% yield, 98mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.02(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.25-1.29(m, 2H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.03-2.11(m, 1H), 2.41-2.45(m, 2H), 2.51-2.57(m, 1H), 2.66-2.70(dd, 1H), 2.75-2.84(m, 2H), 4.80-4.85(m, 1H), 6.71-6.84(m, 4H), 7.21-7.37(m, 10H); LRMS APCI m/z 459 $[M+H]^+$ 458 [M-1]

Example 22

5-[(3S)-3-(4-methoxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



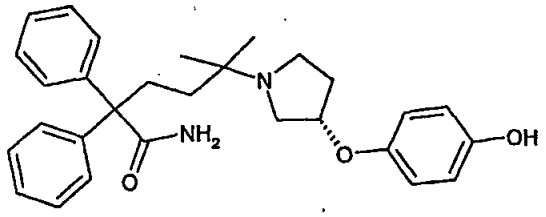
Di-isopropylazodicarboxylate (0.21mL, 1.09mmol) was added to a solution of the product of preparation 17 (200mg, 0.546mmol), triphenyl phosphine (286mg, 1.09mmol), and 4-methoxyphenol (135mg, 1.09mmol) in tetrahydrofuran (3mL) the solution was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0 to 50:50 The product containing fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was further purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 95:5:0.5 to afford the title compound as a white foam in 14% yield, 36mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.96(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.19-1.25(m, 2H), 1.81-1.91(m, 1H), 2.00-2.11(m, 1H), 2.35-2.60(m, 4H), 2.66-2.72(m, 1H), 2.77-2.81(m, 1H), 3.73(s, 3H), 4.64-4.69(m, 1H), 6.72-6.81(m, 4H), 7.20-7.39(m, 10H); LRMS APCI m/z 473 $[M+H]^+$

Example 23

100

5-[(3S)-3-(4-hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

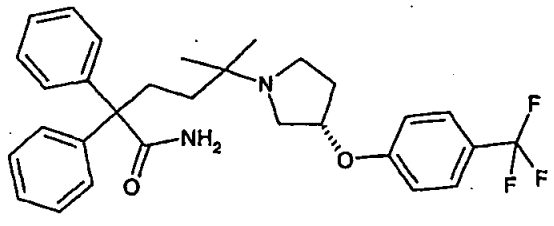


Boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.76mL, 0.761mmol) was added to a solution of the product of example 22 (36mg, 0.0761mmol) in dichloromethane (3mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Tlc analysis indicated complete reaction. The reaction mixture was quenched via dropwise addition of 0.88 ammonia (2mL) and stirred for 30 minutes to allow gas evolution. The reaction mixture was partitioned and aqueous was extracted with dichloromethane (2 x 5mL). Combined organic fractions were concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate to 95:5:0.5 ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia to afford the title compound as a white foam in 46% yield, 16mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.20-1.25(m, 2H), 1.81-1.89(m, 1H), 2.01-2.09(m, 1H), 2.39-2.44(m, 2H), 2.51-2.61(m, 2H), 2.67-2.73(m, 1H), 2.77-2.81(m, 1H), 4.62-4.66(m, 1H), 6.63-6.69(m, 4H), 7.21-7.37(m, 10H); LRMS APCI m/z 458 $[M-1]^-$

Example 24

5-[(3S)-3-(4-trifluromethyl-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



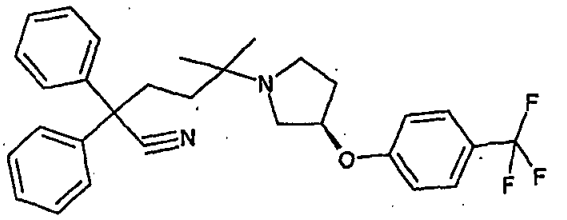
Di-isopropylazodicarboxylate (0.11mL, 0.546mmol) was added to a solution of the product of preparation 17 (100mg, 0.273mmol), triphenyl phosphine (143mg, 0.546mmol), and 4-trifluromethylphenol (88mg, 0.546mmol) in tetrahydrofuran (3mL) the solution was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:(ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1), 1:0 to 1:1 to afford the title compound as a white foam in 34% yield, 48mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.21-1.26(m, 2H), 1.84-1.92(m, 1H), 2.11-2.20(m, 1H), 2.35-2.50(m, 2H), 2.52-2.62(m, 2H), 2.69-2.75(m, 1H), 2.85-2.89(m, 1H), 4.81-4.86(m, 1H), 6.93-6.96(d, 2H), 7.20-7.35(m, 10H), 7.52-7.54(d, 2H); LRMS APCI m/z 511 $[M+H]^+$ 510 $[M-1]^-$

Example 25

101

5-[(3R)-3-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2 diphenylhexanenitrile

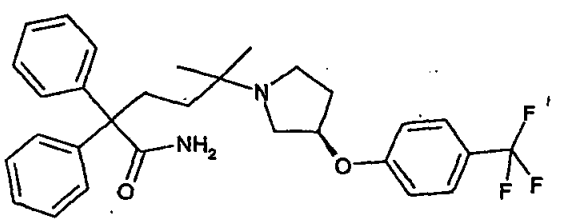


Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 23mg, 0.574mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of preparation 20 (100mg, 0.287mmol) in N,N-dimethylformamide (1.5mL) and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 4-fluorobenzotrifluoride (71mg, 0.431mmol) in N,N-dimethylformamide (0.5mL) was added and the mixture was stirred for 16 hours, allowing the temperature to rise to 25°C. The solution was stirred at 50°C for 24 hours and then stirred at 25°C for 48 hours. Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 23mg, 0.574mmol) was added and the solution was stirred for 1.25 hours at 50°C. The reaction mixture was then cooled to 25°C and quenched with water (8mL), concentrated in vacuo and the aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (10mL) and water (10mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (2x15mL). The combined organic solution was washed with brine (5mL), concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane: ethyl acetate, 3:1 to 0:1, to afford the title compound as a colourless gum in 70% yield, 10mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.02(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.44-1.48(m, 2H), 1.88-1.95(m, 1H), 2.16-2.25(m, 1H), 2.49-2.53(m, 2H), 2.56-2.62(m, 1H), 2.67-2.70(m, 1H), 2.75-2.80(q, 1H), 2.89-2.93(dd, 1H), 4.85-4.89(m, 1H), 6.96-6.98(d, 2H), 7.42-7.45(m, 10H), 7.53-7.55(d, 2H); LRMS APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 26

5-[(3R)-3-(4-trifluromethyl-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



Potassium hydroxide (23mg, 0.406mmol) was added to a solution of example 25 (10mg, 0.0203mmol) in 3-methyl-3-pentanol (2mL) and the mixture was heated under reflux for 16 hours. The solution was cooled to 25°C and potassium hydroxide (23mg, 0.406mmol) was added and the solution was heated under reflux for an additional 24 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was

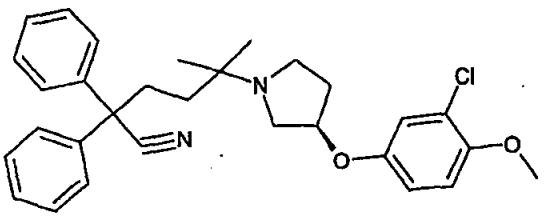
102

purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5. to afford the title compound as a colourless gum in 68% yield, 7mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.20-1.25(m, 2H), 1.84-1.91(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.34-2.49(m, 2H), 2.52-2.61(m, 2H), 2.69-2.74(m, 1H), 2.84-2.88(dd, 1H), 4.81-4.85(m, 1H), 6.94-6.96(d, 2H), 7.20-7.35(m, 10H), 7.53-7.55(d, 2H); LRMS APCI m/z 511 $[M+H]^+$ 510 $[M-1]^-$

Example 27

5-[(3R)-3-(3-chloro-4-methoxy-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile



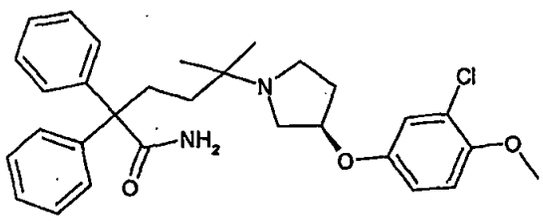
Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 31mg, 0.776mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of preparation 20 (135mg, 0.388mmol) in N,N-dimethylformamide (4mL) and the mixture was stirred at 0°C for 15 minutes. 2-chloro-4-fluoro-anisole (93mg, 0.582mmol) in N,N-dimethylformamide (1mL) was added and the mixture was stirred for 16 hours, at 50°C. The solution was cooled to 25°C and sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 62mg, 1.55mmol) was added and the solution was stirred for 16 hours at 80°C. The reaction mixture was then cooled to 25°C and quenched with water (3mL), concentrated in vacuo and the aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (5mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (2x20mL). The combined organic solution was washed with brine (10mL), concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:(ethyl acetate:methanol;0.88ammonia, 90:10:1), 3:1 to 1:1. The product containing fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was further purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 1M ammonia in methanol. The basic fractions were evaporated to afford the title compound as a yellow gum in 32% yield, 61mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.28-1.31(m, 2H), 1.76-1.80(m, 1H), 1.86-1.93(m, 1H), 2.09-2.18(m, 1H), 2.49-2.63(m, 2H), 2.67-2.70(m, 1H), 2.76-2.87(m, 2H), 3.80(s, 3H), 4.71-4.75(m, 1H), 6.74-6.77(dd, 1H), 6.89-6.95(dd, 1H), 7.24-7.46(m, 10H), 8.45-8.59(m, 1H); LRMS APCI m/z 489 $[M+H]^+$

Example 28

5-[(3R)-3-(3-chloro-4-methoxy-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

103

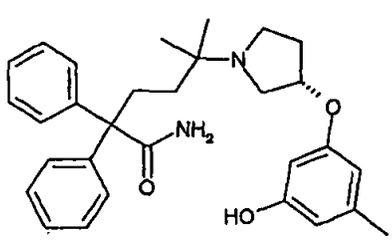


Potassium hydroxide (140mg, 2.49mmol) was added to a solution of the product of example 27 (61mg, 0.125mmol) in 3-methyl-3-pentanol (5mL) and the mixture was heated under reflux for 16 hours. The solution was cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was partitioned between dichloromethane (10mL) and water (5mL), aqueous was extracted with dichloromethane (3 x 10mL). Combined organics were concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1. The product containing fractions were evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless gum in 33% yield, 21mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.26-1.30(m, 2H), 1.88-1.96(m, 1H), 2.05-2.14(m, 1H), 2.35-2.49(m, 2H), 2.70-2.75(m, 2H), 2.82-2.88(m, 1H), 2.91-2.96(m, 1H), 3.81(s, 3H), 4.72-4.76(m, 1H), 6.73-6.76(dd, 1H), 6.88-6.89(d, 1H), 6.94-6.96(d, 1H), 7.24-7.36(m, 10H); LRMS APCI m/z 507 $[M+H]^+$ 505 $[M-1]^-$

Example 29

5-[(3S)-3-(3-Hydroxy-5-methyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



Diisopropyl azodicarboxylate (212µL, 1.093mmol) was added in three portions to an ice-cooled solution of triphenyl phosphine (287mg, 1.093mmol), 5-methylresorcinol (678mg, 5.464mmol) and product from preparation 17 (200mg, 0.546mmol) in tetrahydrofuran (8mL) and the mixture was stirred at 0°C to room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and residue purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 1M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 98:2:0.2 to 94:6:0.6 to afford the title compound as a white foam in 27% yield, 70mg.

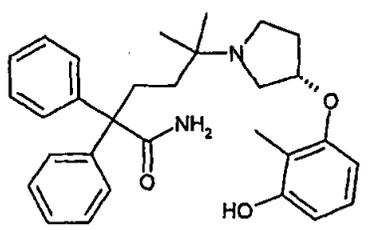
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.24-1.27(m, 2H), 1.87-1.93(m, 1H), 2.05-2.13(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.39-2.45(m, 2H), 2.61-2.69(m, 2H), 2.75-2.81(m, 1H), 2.85-

2.90(m, 1H), 4.69-4.73(m, 1H), 6.07(s, 1H), 6.13(s, 1H), 6.21(s, 1H), 7.21-7.35(m, 10H); LRMS ESI m/z 473 $[M+H]^+$

109

Example 30

5-[(3S)-3-(3-Hydroxy-2-methyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

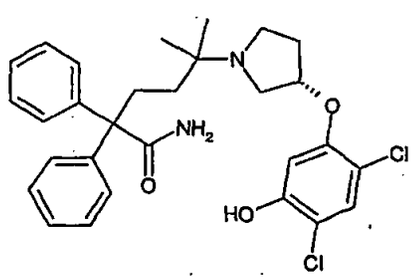


The title compound was prepared from the product of preparation 17 and 2-methylresorcinol, using the same method as that described for example 29, to afford an off-white foam in 68% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.23-1.28(m, 2H), 1.86-1.93(m, 1H), 1.98(s, 3H), 2.02-2.11(m, 1H), 2.41-2.45(m, 2H), 2.57-2.67(m, 2H), 2.71-2.78(m, 1H), 2.88-2.92(m, 1H), 4.69-4.72(m, 1H), 6.26-6.28(d, 1H), 6.38-6.40(d, 1H), 6.87-6.91(t, 1H), 7.21-7.24(m, 2H), 7.27-7.30(t, 4H), 7.34-7.36(m, 4H); LRMS ESI m/z 473 $[M+H]^+$

Example 31

5-[(3S)-3-(2,4-Dichloro-5-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



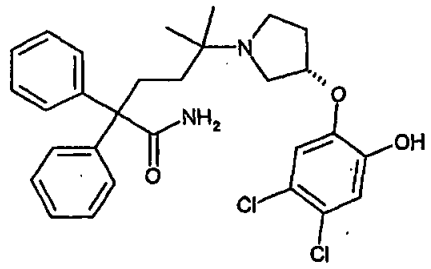
The title compound was prepared from the product of preparation 17 and 4,6-dichlororesorcinol using the same method as that described for example 29, with the addition of further triphenyl phosphine (2eq) and diisopropyl azodicarboxylate (2eq) after both 18hrs and 24hrs, and subsequent stirring for an additional 24hrs, to afford an off-white foam in 21% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.89-1.96(m, 1H), 2.05-2.14(m, 1H), 2.38-2.49(m, 2H), 2.59-2.70(m, 2H), 2.75-2.81(m, 1H), 2.89-2.93(m, 1H), 4.71-4.74(m, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.21-7.24(m, 3H), 7.26-7.31(t, 4H), 7.34-7.37(m, 4H); LRMS APCI m/z 527 $[M+H]^+$

105

Example 32

5-[(3S)-3-(4,5-Dichloro-2-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

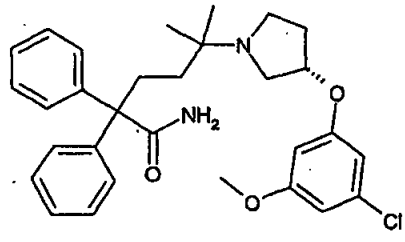


The title compound was prepared from the product of preparation 17 and 4,5-dichlorocatechol, using the same method as that described for example 29, with the addition of further triphenyl phosphine (2eq) and diisopropyl azodicarboxylate (2eq) after both 18hrs and 24hrs, and subsequent stirring for an additional 24hrs, to afford an off-white foam in 18% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.19-1.31(m, 2H), 1.90-1.97(m, 1H), 2.05-2.14(m, 1H), 2.34-2.49(m, 2H), 2.61-2.67(m, 1H), 2.69-2.73(m, 1H) 2.76-2.79(m, 1H), 2.86-2.92(m, 1H), 4.78-4.83(m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.94(s, 1H), 7.21-7.40(m, 10H); LRMS ESI m/z 527 $[M+H]^+$

Example 33

5-[(3S)-3-(3-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



Diisopropyl azodicarboxylate (160µL, 0.820mmol) was added in three portions to an ice-cooled solution of triphenyl phosphine (215mg, 0.820mmol), 3-chloro-5-methoxyphenol (325mg, 2.049mmol) and the product from preparation 17 (150mg , 0.410mmol) in tetrahydrofuran (8mL) and the mixture was stirred at 0°C to room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88ammonia, 98:2:0.2 to 94:6:0.6 to afford the title compound as a green gum in 97% yield, 200mg.

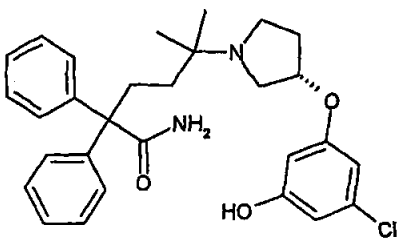
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.20-1.25(m, 2H), 1.81-1.89(m, 1H), 2.06-2.14(m, 1H), 2.35-2.49(m, 2H), 2.51-2.60(m, 2H), 2.67-2.73(m, 1H), 2.79-2.83(m, 1H),

106

3.75(s, 3H), 4.70-4.74(m, 1H), 6.29-6.30(t, 1H), 6.41-6.42(t, 1H), 6.51-6.52(t, 1H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.26-7.30(t, 4H), 7.33-7.35(m, 4H); LRMS ESI m/z 507 $[M+H]^+$

Example 34

5-[(3S)-3-(3-Chloro-5-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

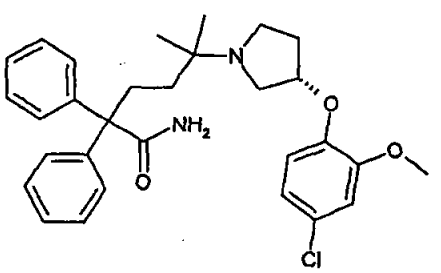


Boron tribromide (1M in dichloromethane, 1.97mL, 1.976mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of example 33 (200mg, 0.395mmol) in dichloromethane (10mL) and the mixture was stirred at 0°C to room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with 0.88 ammonia solution and stirred at room temperature for 90 minutes. The reaction mixture was extracted with dichloromethane (3x10mL) and the combined organic solution was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5, afforded the title compound as a white foam in 45% yield, 88mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.01(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.85-1.93(m, 1H), 2.06-2.15(m, 1H), 2.38-2.46(m, 2H), 2.61-2.69(m, 2H), 2.74-2.81(m, 1H), 2.87-2.92(m, 1H), 4.70-4.74(m, 1H), 6.18-6.19(t, 1H), 6.30-6.31(t, 1H), 6.38-6.39(t, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.28-7.31(t, 4H), 7.33-7.36(m, 4H); LRMS ESI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 35

5-[(3S)-3-(4-Chloro-2-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



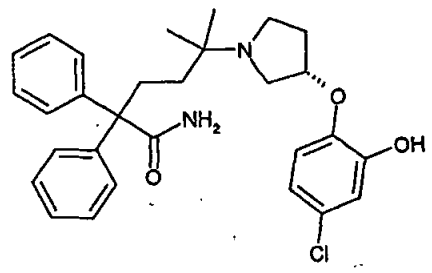
The title compound was prepared from the product of preparation 17 and 4-chloro-2-methoxyphenol, using the same method as that described for example 33, with stirring for 2hrs and Isolute® SCX cartridge purification to afford a colourless gum in 100% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.96(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.21-1.25(m, 2H), 1.83-1.90(m, 1H), 2.02-2.11(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.48-2.54(m, 1H), 2.62-2.66(dd, 1H), 2.69-2.80(m, 2H),

3.73(s, 3H), 4.68-4.73(m, 1H), 6.75-6.77(d, 1H), 6.82-6.85(dd, 1H), 6.91-6.92(d, 1H), 7.20-7.23(m, 2H), 7.26-7.29(t, 4H), 7.33-7.37(m, 4H); LRMS ESI m/z 473 $[M+H]^+$

Example 36

5-[(3S)-3-(4-Chloro-2-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

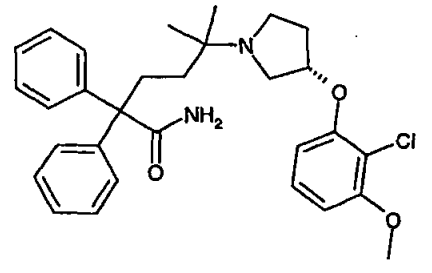


The title compound was prepared from the product of example 35, using the same method as that described for example 34, with stirring for 3 hours and purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:ammonia, 98:2:0.2 to 94:6:0.6 to afford a white foam in 72% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.96(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.21-1.25(m,2H), 1.83-1.90(m, 1H), 2.02-2.11(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.48-2.54(m, 1H), 2.62-2.66(dd, 1H), 2.69-2.80(m, 2H), 4.68-4.73(m, 1H), 6.75-6.77(d, 1H), 6.82-6.85(dd, 1H), 6.91-6.92(d, 1H), 7.20-7.23(m, 2H), 7.26-7.29(t, 4H), 7.33-7.37(m, 4H); LRMS ESI m/z 473 $[M+H]^+$

Example 37

5-[(3S)-3-(2-Chloro-3-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



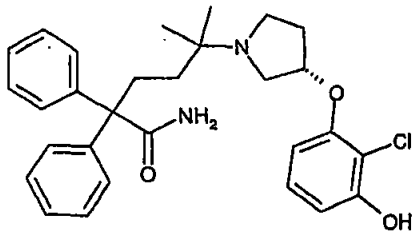
The title compound was prepared from the product of preparation 17 and the product of preparation 21, using the same method as that described for example 33, with Isolute® SCX cartridge purification to afford a white foam in 100% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.23-1.28(m, 2H), 1.88-1.95(m, 1H), 2.04-2.13(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.56-2.63(m, 1H), 2.65-2.70(m, 1H), 2.72-2.79(m, 1H), 2.88-2.93(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.79-4.81(m, 1H), 6.54-6.57(dd, 1H), 6.67-6.69(dd, 1H), 7.14-7.18(t, 1H) 7.20-7.24(m, 2H), 7.27-7.30(t, 4H), 7.33-7.37(m, 4H); LRMS ESI m/z 507 $[M+H]^+$

108

Example 38

5-[(3S)-3-(2-Chloro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



The title compound was prepared from the product of example 37, using the same method as that described for example 34, to afford a white foam in 37% yield.

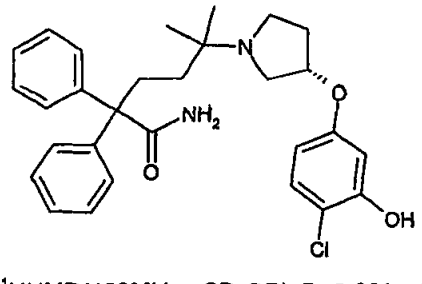
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.08(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.31-1.36(m, 2H), 1.97-2.05(m, 1H), 2.07-2.16(m, 1H), 2.44-2.48(m, 2H), 2.77-2.96(m, 3H), 3.05-3.10(q, 1H), 4.82-4.87(m, 1H), 6.43-6.45(dd, 1H), 6.54-6.57(dd, 1H), 7.01-7.05(t, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.29-7.33(t, 4H), 7.36-7.39(m, 4H); LRMS ESI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 39 & 40

The following compounds were prepared from the product of preparation 17 and 2-chlororesorcinol, using the same method as that described for example 33, with the addition of further triphenyl phosphine (2eq) and diisopropyl azodicarboxylate (2eq) after 18hrs, and subsequent stirring for an additional 3hrs. Crude material was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate: methanol:0.88ammonia, 98:2:0.2 to 94:6:0.6, to yield a mixture of regioisomers that were separated by HPLC on a Luna C8(2) acidic column, eluting with acetonitrile:water:diethylamine, 1:1:0.05 to afford the title compounds as white solids in 12% and 1% yield respectively.

Example 39

5-[(3S)-3-(4-Chloro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

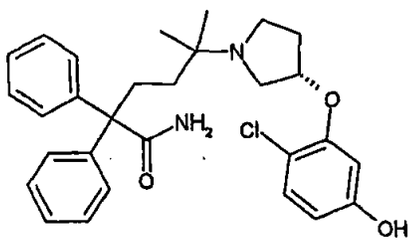


^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.23-1.27(q, 2H), 1.87-1.95(m, 1H), 2.05-2.13(m, 1H), 2.41-2.47(m, 2H), 2.54-2.60(m, 1H), 2.62-2.66(dd, 1H), 2.71-2.77(q, 1H), 2.86-2.90(q, 1H), 4.69-4.74(m, 1H), 6.32-6.36(m, 2H), 7.07-7.09(d, 1H), 7.20-7.24(m 2H), 7.27-7.30(t, 4H), 7.35-7.37(m, 4H); LRMS ESI m/z 493 $[M+H]^+$

109

Example 40

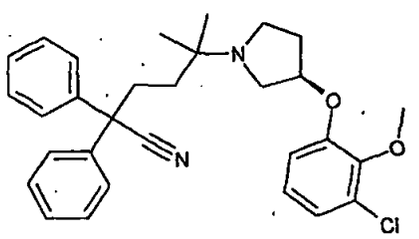
5-[(3S)-3-(2-Chloro-5-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.21-1.26(m, 2H), 1.82-1.90(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 2.35-2.46(m, 2H), 2.53-2.62(m, 2H), 2.69-2.75(q, 1H), 2.81-2.86(q, 1H), 4.66-4.71(m, 1H), 6.27-6.30(dd, 1H), 6.39-6.40(d, 1H), 7.09-7.11(d, 1H), 7.21-7.36(m, 10H); LRMS ESI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 41

5-[(3R)-3-(3-Chloro-2-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

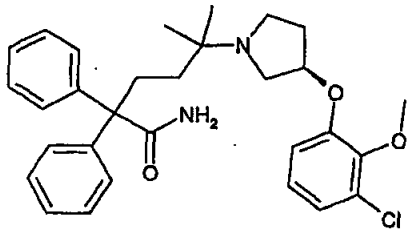


The product of preparation 20 (150mg, 0.431mmol) in dimethylformamide (3ml) was added drop wise to an ice-cooled solution of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 52mg, 1.293mmol) in dimethylformamide (1ml). After stirring for 1 hour the product of preparation 22 (103mg, 0.646mmol) in dimethylformamide (1ml) was added and the mixture was heated to 60°c for 96 hours. The solution was concentrated in vacuo and partitioned between ethyl acetate (10ml) and water (10ml). The organic layer was extracted and washed again with water (10ml), then dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo, to afford the title compound as a brown oil in 74% yield, 156mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.44-1.49(m, 2H), 1.90-1.97(m, 1H), 2.12-2.21(m, 1H), 2.50-2.62(m, 3H), 2.74-2.83(m, 2H), 2.87-2.91(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.81-4.84(m, 1H), 6.83-6.85(dd, 1H), 6.93-7.00(m, 2H), 7.25-7.42(m, 10H); LRMS ESI m/z 489 $[M+H]^+$

Example 42

5-[(3R)-3-(3-Chloro-2-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

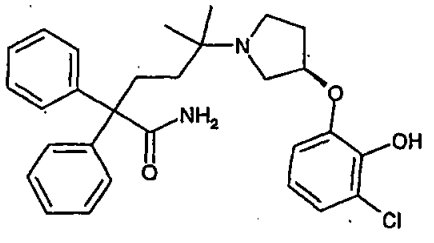


The title compound was prepared from the product of example 41, using the same method as that described for example 2. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5, to afford a white foam, in 50% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.23-1.27(q, 2H), 1.88-1.96(m, 1H), 2.07-2.16(m, 1H), 2.41-2.46(m, 2H), 2.56-2.61(m, 1H), 2.64-2.77(m, 2H), 2.86-2.92(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.77-4.82(m, 1H), 6.80-6.83(dd, 1H), 6.96-6.99(m, 2H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.27-7.31(t, 4H), 7.34-7.36(m, 4H); LRMS ESI m/z 507 $[M+H]^+$

Example 43

5-[(3R)-3-(3-Chloro-2-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

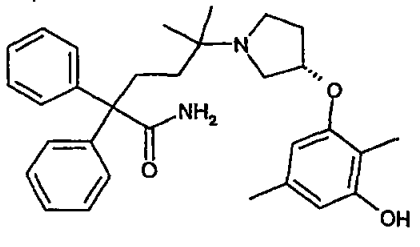


The title compound was prepared from the product of example 42, using the same method as that described for example 34, to afford a white foam in 65% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.05(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.28-1.32(m, 2H), 1.89-1.98(m, 1H), 2.03-2.13(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.59-2.67(m, 1H), 2.70-2.75(m, 1H), 2.81-2.93(m, 2H), 4.84-4.88(m, 1H), 6.66-6.70(t, 1H), 6.77-6.79(d, 1H), 6.88-6.91(d, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.28-7.32(t, 4H), 7.35-7.37(m, 4H); LRMS ESI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 44

5-[(3S)-3-(3-Hydroxy-2,5-dimethyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

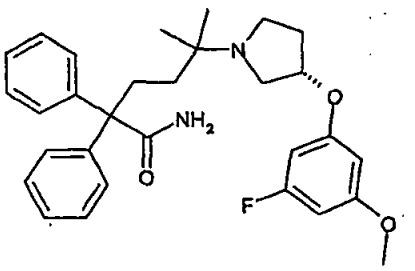


The title compound was prepared from the product of preparation 17 and 2,5-dimethylresorcinol, using the same method as that described for example 29, with the addition of further triphenyl phosphine (2eq) and diisopropyl azodicarboxylate (2eq) after 18hrs, and subsequent stirring for 1 hour to afford a pale brown foam in 58% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.85-1.92(m, 1H), 1.93(s, 3H), 2.01-2.10(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.41-2.45(m, 2H), 2.56-2.66(m, 2H), 2.70-2.78(m, 1H), 2.86-2.93(m, 1H), 4.67-4.873(m, 1H), 6.11(s, 1H), 6.24(s, 1H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.26-7.30(t, 4H), 7.33-7.37(m, 4H); LRMS APCI m/z 487 $[M+H]^+$

Example 45

5-[(3S)-3-(3-Fluoro-5-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

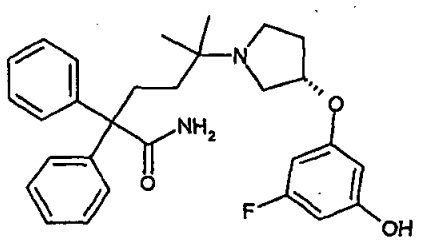


The title compound was prepared from the product of preparation 17 and the product of preparation 23, using the same method as that described for example 33, to afford the product as a colourless gum in 100% yield.

LRMS ESI m/z 491$[M+H]^+$

Example 46

5-[(3S)-3-(3-Fluoro-5-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



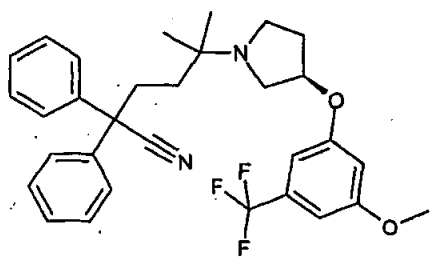
The title compound was prepared from the product of example 45, using the same method as that described for example 34, with the addition of further boron tribromide (1M in dichloromethane, 4eq) after 3 hours, and subsequent stirring for 2hrs. Crude material was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 98:2:0.2 to 94:6:0.6 to afford a white foam in 35% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.21-1.26(m, 2H), 1.82-1.90(m, 1H), 2.05-2.14(m, 1H), 2.39-2.45(m, 2H), 2.54-2.63(m, 2H), 2.69-2.75(m, 1H), 2.82-2.87(q, 1H),

4.66-4.71(m, 1H), 6.02-6.11(m, 3H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.27-7.31(t, 4H), 7.33-7.36(m, 4H); LRMS APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Example 47

5-[(3R)-3-(3-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

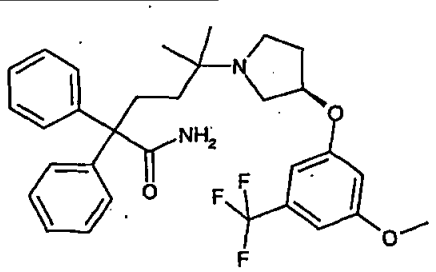


The title compound was prepared from the product of preparation 20 and the product of preparation 24, using the same method as that described for example 41. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5, to afford a pale brown gum in 32% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.44-1.48(m, 2H), 1.87-1.90(m, 1H), 2.14-2.22(m, 1H), 2.49-2.54(m, 2H), 2.56-2.62(m, 1H), 2.67-2.70(d, 1H), 2.75-2.81(q, 1H), 2.87-2.91(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.82-4.85(m, 1H), 6.61(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.24-7.42(m, 10H); LRMS APCI m/z 523 $[M+H]^+$

Example 48

5-[(3R)-3-(3-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



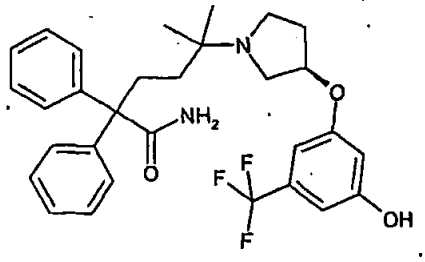
The title compound was prepared from the product of example 47, using the same method as that described for example 2, to afford product a colourless gum in 83% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.20-1.25(m, 2H), 1.82-1.89(m, 1H), 2.08-2.17(m, 1H), 2.39-2.46(m, 2H), 2.49-2.59(m, 2H), 2.66-2.72(q, 1H), 2.81-2.86(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.76-4.81(m, 1H), 6.58-6.60(q, 1H), 6.64(s, 1H), 6.74(s, 1H), 7.18-7.36(m, 10H); LRMS APCI m/z 541 $[M+H]^+$

113

Example 49

5-[(3R)-3-(3-Hydroxy-5-trifluoromethyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

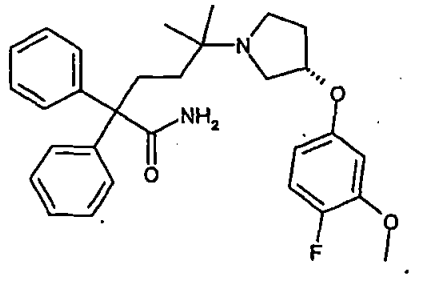


The title compound was prepared from the product of example 48, using the same method as that described for example 34, to afford a colourless gum in 40% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.22-1.27(m, 2H), 1.84-1.91(m, 1H), 2.08-2.16(m, 1H), 2.38-2.47(m, 2H), 2.54-2.63(m, 2H), 2.69-2.75(q, 1H), 2.85-2.89(m, 1H), 4.73-4.78(m, 1H), 6.45-6.47(t, 1H), 6.52-6.53(s, 1H), 6.60-6.61(s, 1H), 7.21-7.24(m, 2H), 7.27-7.30(t, 4H), 7.34-7.36(m, 4H); LRMS APCI m/z 527 $[M+H]^+$

Example 50

5-[(3S)-3-(4-Fluoro-3-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

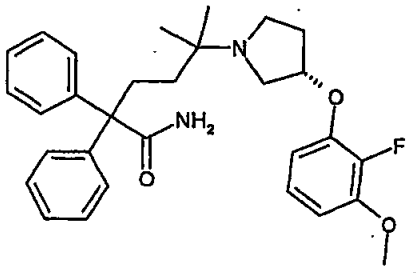


The title compound was prepared from the product of preparation 17 and the product of preparation 25, using the same method as that described for example 33, with the addition of further triphenyl phosphine (2eq) and diisopropyl azodicarboxylate (2eq) after both 16hrs and 17hrs, with subsequent stirring for an additional 1hr and Isolute® SCX cartridge purification to afford a pale brown foam in 86% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.21-1.26(m, 2H), 1.82-1.89(m, 1H), 2.04-2.13(m, 1H), 2.37-2.47(m, 2H), 2.52-2.62(m, 2H), 2.68-2.74(q, 1H), 2.81-2.85(m, 1H), 3.79(s, 3H), 4.69-4.73(m, 1H), 6.28-6.32(m, 1H), 6.52-6.56(dd, 1H), 6.90-6.95(dd, 1H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.26-7.30(t, 4H), 7.33-7.36(m, 4H); LRMS APCI m/z 491 $[M+H]^+$

Example 51

5-[(3S)-3-(2-Fluoro-3-Methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

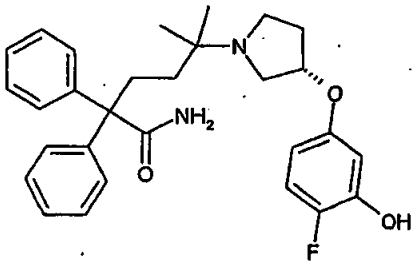


The title compound was prepared from the product of preparation 17 and the product of preparation 26, using the same method as that described for example 33, with the addition of further triphenyl phosphine (2eq) and diisopropyl azodicarboxylate (2eq) after both 16hrs and 17hrs, with subsequent stirring for an additional 1hr and Isolute® SCX cartridge purification to afford a pale yellow foam in 86% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.22-1.26(m, 2H), 1.85-1.93(m, 1H), 2.04-2.12(m, 1H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.51-2.56(m, 1H), 2.62-2.65(m, 1H), 2.68-2.74(q, 1H), 2.82-2.86(m, 1H), 3.83(s, 3H), 4.74-4.78(m, 1H), 6.53-6.57(t, 1H), 6.66-6.70(t, 1H), 6.93-6.98(td, 1H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.27-7.30(t, 4H), 7.33-7.36(m, 4H); LRMS APCI m/z 491 $[M+H]^+$

Example 52

5-[(3S)-3-(4-Fluoro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

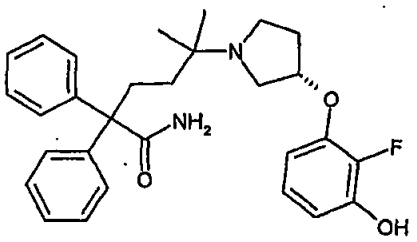


The title compound was prepared from the product of example 50, using the same method as that described for example 34, with stirring for 3 hours and purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 98:2:0.2 to 94:6:0.6. to afford a white foam in 52% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.22-1.27(m, 2H), 1.82-1.90(m, 1H), 2.03-2.12(m, 1H), 2.38-2.46(m, 2H), 2.55-2.64(m, 2H), 2.70-2.76(q, 1H), 2.83-2.87(m, 1H), 4.6-4.69(m, 1H), 6.19-6.23(dt, 1H), 6.38-6.40(dd, 1H), 6.85-6.90(dd, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.27-7.31(t, 4H), 7.33-7.36(m, 4H); LRMS APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Example 53

5-[(3S)-3-(2-Fluoro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

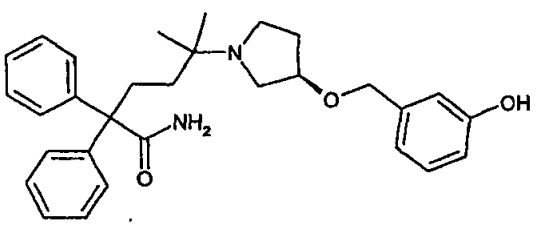


The title compound was prepared from the product of example 51, using the same method as that described for example 34, with stirring for 3 hours and purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:ammonia, 98:2:0.2 to 94:6:0.6 to afford a white foam in 26% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00 (s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.88-1.95(m, 1H), 2.04-2.13(m, 1H), 2.41-2.47(m, 2H), 2.55-2.63(m, 1H), 2.66-2.71(m, 1H), 2.72-2.78(q, 1H), 2.86-2.91(m, 1H), 4.73-4.77(m, 1H), 6.38-6.42(t, 1H), 6.48-6.53(t, 1H), 6.80-6.85(td, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.27-7.31(t, 4H), 7.34-7.37(m, 4H); LRMS ESI m/z 477 $[M+H]^+$

Example 54

5-[(3R)-3-(3-Hydroxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

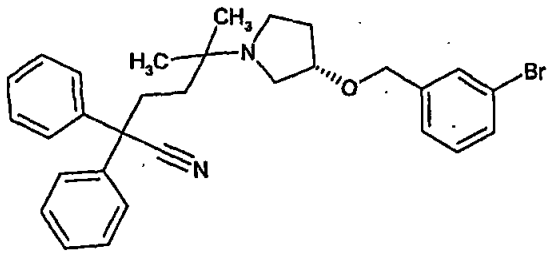


4M Hydrochloric acid in dioxane (3ml) and water (0.3ml) were added to the product of preparation 29 (95mg, 0.186mmol) and the resulting solution was stirred at 60°c for 20 minutes. The reaction was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (20ml) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (10ml). The aqueous layer was extracted and washed with ethyl acetate (2x10ml) and the combined organic layers dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 97:3:0.2 to 95:5:0.5, to afford the title compound as a colourless gum in 51% yield, 44mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.00(s, 3H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.74-1.81(m, 1H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.40-2.44(m, 2H), 2.49-2.58(m, 2H), 2.61-2.67(m, 1H), 2.71-2.76(m, 1H), 3.98-4.03(m, 1H), 4.36(s, 2H), 6.67-6.69(d, 1H), 6.74-6.76(m, 2H), 7.09-7.13(t, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.29-7.32(t, 4H), 7.35-7.38(m, 4H); LRMS ESI m/z 473 $[M+H]^+$

Example 55

5-[(3S)-3-[(3-Bromobenzyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methy-2,2-diphenylhexanenitrile

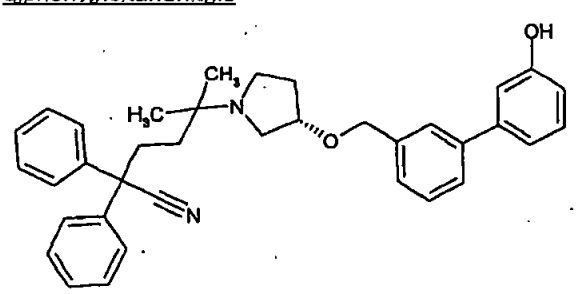


Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 150mg, 3.74mmol) was added portionwise to an ice-cooled solution of the product of preparation 18 (1.3g, 3.74mmol) in N,N-dimethylformamide (20mL) and the mixture was stirred at 0°C for 1 hour. 3-Bromobenzylbromide (935mg, 3.74mmol) was added and the mixture was stirred for 4 hours, allowing the temperature to rise to 25°C. The reaction mixture was then quenched with water, concentrated in vacuo and the aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (30mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (4x30mL). The combined organic solution was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 50:50 to 100:0, to afford the title compound as a pale brown oil in 70% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.02(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.41-1.54(m, 2H), 1.77-1.85(m, 1H), 1.93-2.02(m, 1H), 2.49-2.54(m, 3H), 2.62-2.76(m, 3H), 4.02-4.07(m, 1H), 4.43(m, 2H), 7.18-7.50(m, 14H); LRMS APCI m/z 518 $[M+H]^+$

Example 56

5-[(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile



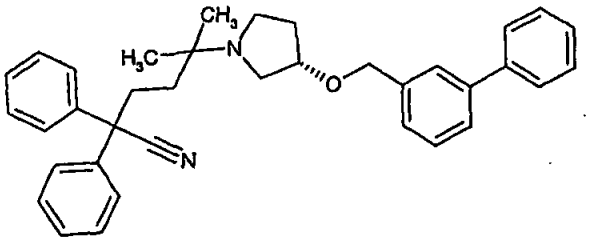
[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) chloride (16mg, 19μmol) was added to a solution of the product of example 55 (205mg, 0.38mmol), 3-hydroxyphenylboronic acid (106mg, 0.77mmol) and sodium carbonate (81mg, 0.77mmol) in tetrahydrofuran (5mL) and water (1mL) and the mixture was heated under reflux for 16 hours. The cooled reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol, 98:2 to 96:4, to afford the title compound in 25% yield, 51mg.

^{1}HNMR(CD_3OD, 400MHz) δ: 1.04(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.46-1.52(m, 2H), 1.82-1.90(m, 1H), 1.96-2.03(m, 1H), 2.50-2.55(m, 3H), 2.67-2.80(m, 3H), 4.08-4.13(m, 1H), 4.52(s, 2H),

6.76(dd, 1H), 7.01(m, 1H), 7.05(d, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.27-7.42(m, 12H), 7.48(d, 1H), 7.54(s, 1H); LRMS ESI m/z 529[M-H]$^-$

Example 57

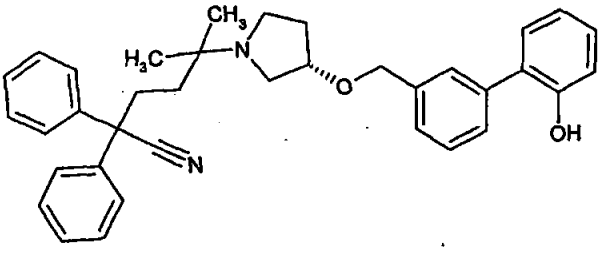
5-[(3S)-3-(Biphenyl-3-ylmethoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile



The title compound was prepared from the product of example 55 and benzeneboronic acid, using the same method as that described for example 56, as a green gum in 54% yield.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.11(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.51-1.58(m, 2H), 1.94-2.03(m, 2H), 2.52-2.56(m, 2H), 2.70-2.77(m, 1H), 2.82-2.93(m, 3H), 4.08-4.13 & 4.13-4.18(2xm, 1H), 4.45 & 4.54 (2xm, 2H), 7.26-7.43(m, 19H); LRMS APCI m/z 516 $[M+H]^+$

Example 58

5-[(3S)-3-[(2'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

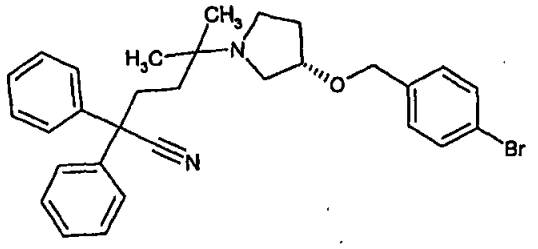


The title compound was prepared from the product of example 55 and 2-hydroxyphenylboronic acid, using the same method as that described for example 56. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate followed by dichloromethane:methanol, 95:5, to afford the desired product as pale brown foam in 61% yield.
^{1}HNMR(CD_3OD, 400MHz) δ: 1.03(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.47-1.53(m, 2H), 1.83-1.90(m, 1H), 1.94-2.03(m, 1H), 2.50-2.55(m, 2H), 2.57-2.64(m, 1H), 2.69-2.83(m, 3H), 4.09-4.14(m, 1H), 4.51(s, 2H), 6.85-6.89(m, 2H), 7.14(m, 1H), 7.20-7.46(m, 14H), 7.51(s, 1H); LRMS ESI m/z 529[M-H]$^-$

Example 59

5-[(3S)-3-[(4-Bromobenzyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

118

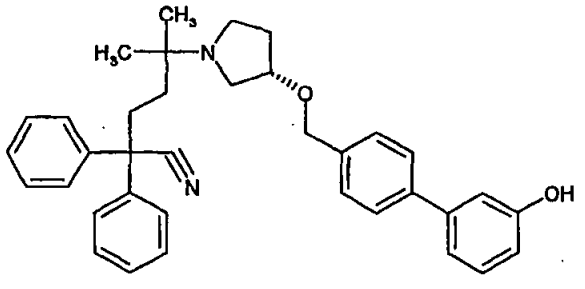


Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 35mg, 0.88mmol) was added portionwise to an ice-cooled solution of the product of preparation 18 (205mg, 0.59mmol) in N,N-dimethylformamide (5mL) and the mixture was stirred for 1 hour. 4-Bromobenzylbromide (220mg, 0.88mmol) was added and the mixture was stirred for 3 hours, allowing the temperature to rise to 25°C. The reaction mixture was then re-cooled to 0°C, further sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 220mg, 0.88mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature. After 18 hours, the mixture was re-cooled to 0°C and sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 293mg, 1.17mmol) was added. After stirring for 1 hour, further 4-bromobenzylbromide (220mg, 0.88mmol) was added and the mixture was stirred for 3 hours at room temperature. The reaction mixture was then quenched with water, concentrated in vacuo and the aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (30mL). The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 0.5M ammonia in methanol. The basic fractions were evaporated under reduced pressure and the residue further purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane: methanol:0.88 ammonia, 95:5:5 to afford the title compound as a pale orange gum.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.02(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.40-1.53(m, 2H), 1.77-1.85(m, 1H), 1.93-2.02(m, 1H), 2.50-2.55(m, 3H), 2.64-2.78(m, 3H), 4.03-4.08(m, 1H), 4.42(s, 2H), 7.23(d, 2H), 7.28-7.44(m, 12H); LRMS APCI m/z 519 $[M+H]^+$

Example 60

5-{(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

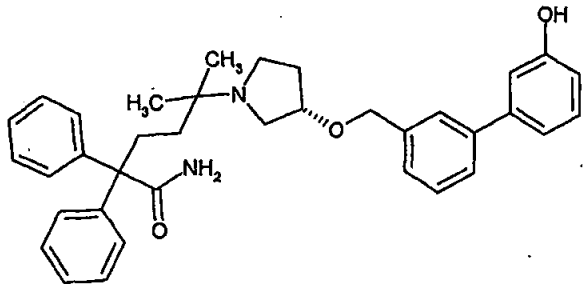


1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) chloride (12mg, 14μmol) was added to a solution of the product of example 59 (150mg, 0.29mmol), 3-hydroxyphenylboronic acid (80mg, 0.58mmol) and sodium carbonate (62mg, 0.58mmol) in tetrahydrofuran (5.5mL) and

water (1mL) and the mixture was heated under reflux for 18 hours. Further 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) chloride (12mg, 14µmol) was added and the mixture was heated under reflux for 6 hours before cooling to room temperature. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 95:5:0.5, to afford the title compound as a pale brown foam in 47% yield, 73mg.
LRMS ESI m/z 531 $[M+H]^+$

Example 61

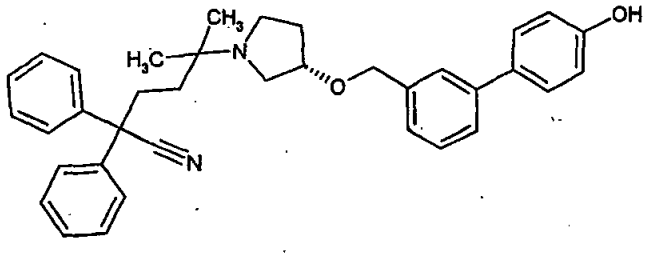
5-[(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



The title compound was prepared from the product of example 56, using the same method as that described for example 2, as a colourless gum in 17% yield.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.22(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.42-1.47(m, 2H), 1.96-2.06(m, 1H), 2.11-2.19(m, 1H), 2.42-2.47(m, 2H), 3.14-3.23(m, 4H), 4.23-4.27(m, 1H), 4.56(m, 2H), 6.76-6.79(dd, 1H), 7.02(m, 1H), 7.06(d, 1H), 7.23-7.41(m, 13H), 7.49-7.51(d, 1H), 7.54(s, 1H);
LRMS ESI m/z 549 $[M+H]^+$

Example 62

5-[(3S)-3-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile



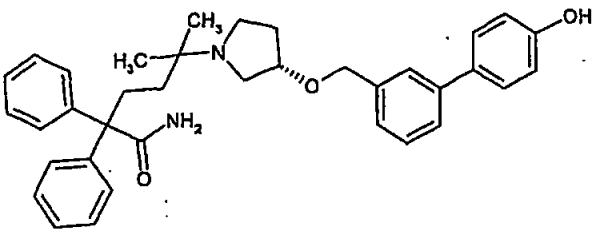
The title compound was prepared from the product of example 55 and 4-hydroxyphenylboronic acid, using the same method as that described for example 56. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate. The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was further purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 98:2:0.2 to 95:5:0.5, to afford the desired compound as a pale brown gum in 78% yield.

120

^{1}HNMR(CD_3OD, 400MHz) δ: 1.03(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.46-1.52(m, 2H), 1.80-1.88(m, 1H), 1.93-2.02(m, 1H), 2.49-2.60(m, 3H), 2.66-2.80(m, 3H), 4.04-4.09(m, 1H), 4.44(s, 2H), 6.80(d, 2H), 7.26-7.43(m, 15H), 7.50(s, 1H); LRMS ESI m/z 529[M-H]$^-$

Example 63

5-{(3S)-3-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

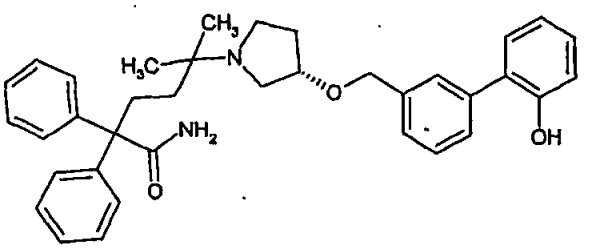


The title compound was prepared from the product of example 62, using the same method as that described for example 2, in 6% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.25-1.29(m, 2H), 1.78-1.87(m, 1H), 1.88-1.99(m, 1H), 2.40-2.44(m, 2H), 2.52-2.59(m, 1H), 2.60-2.71(m, 2H), 2.72-2.78(m, 1H), 4.03-4.08(m, 1H), 4.48(s, 2H), 6.84(d, 2H), 7.20-7.38(m, 12H), 7.41-7.45(m, 3H), 7.48(s, 1H); LRMS ESI m/z 549 $[M+H]^+$

Example 64

5-{(3S)-3-[(2'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



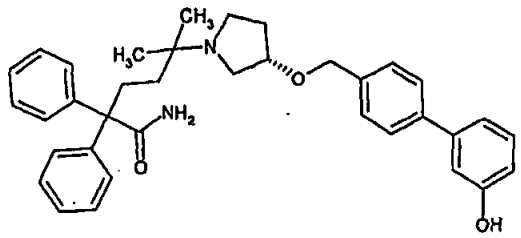
The title compound was prepared from the product of example 58, using the same method as that described for example 2. The crude was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1 to 80:20:2, to afford the desired product as a white solid in 21% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.00(s, 3H), 1.23-1.27(m, 2H), 1.75-1.84(m, 1H), 1.88-1.98(m, 1H), 2.39-2.44(m, 2H), 2.47-2.66(m, 3H), 2.71-2.75(m, 1H), 4.02-4.08(m, 1H), 4.47(s, 2H), 6.86-6.89(m, 2H), 7.12-7.16(m, 1H), 7.20-7.37(m, 13H), 7.44(d, 1H), 7.49(s, 1H); LRMS ESI m/z 549 $[M+H]^+$

Example 65

5-{(3S)-3-[(3'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methoxy]pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

121

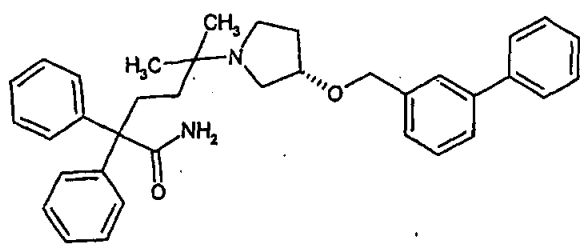


The title compound was prepared from the product of example 60, using the same method as that described for example 2. The crude was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 90:10:1, to afford the desired product as a white solid in 28% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.27-1.31(m, 1H), 1.52-1.56(m, 1H), 1.81-1.89(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.34-2.38(m, 1H), 2.41-2.45(m, 2H), 2.59-2.64(m, 1H), 2.67-2.76(m, 1H), 2.79-2.83(m, 1H), 4.04-4.10(m, 1H), 4.47(m, 2H), 6.75(d, 1H), 7.01(m, 1H), 7.05(d, 1H), 7.18-7.38(m, 11H), 7.43(d, 2H), 7.53(d, 2H); LRMS ESI m/z 549 $[M+H]^+$

Example 66

5-[(3S)-3-(Biphenyl-3-ylmethoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

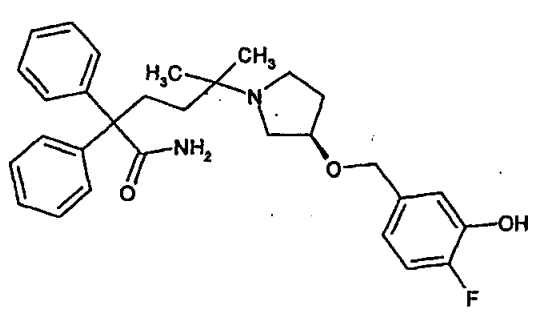


The title compound was prepared from the product of example 57, using the same method as that described for example 2, as a brown gum in 23% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.18(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.38-1.44(m, 2H), 1.97-2.04(m, 1H), 2.05-2.12(m, 1H), 2.41-2.46(m, 2H), 3.03-3.14(m, 4H), 4.21-4.24(m, 1H), 4.56(m, 2H), 7.23-7.44(m, 16H), 7.50-7.55(m, 1H), 7.57-7.60(m, 2H); LRMS APCI m/z 533 $[M+H]^+$

Example 67

5-[(3R)-3-(4-Fluoro-3-hydroxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



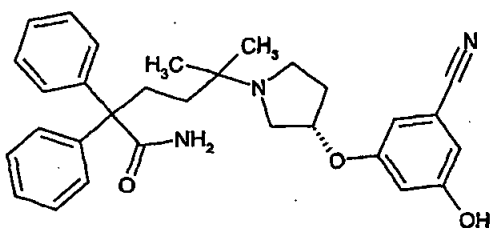
122

Hydrochloric acid in dioxane (4M, 4ml) and water (0.5ml) were added to the product of preparation 34 (150mg, 0.248mmol) and the resulting solution refluxed for 45 minutes. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (10ml) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (3ml). The aqueous layer was separated and extracted with further ethyl acetate (2x10ml). The combined organic layers were washed with water (5ml), brine (5ml), dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5 to 93:7:0.7 to 90:10:1) to afford the title compound as an off-white foam in 44% yield, 54mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.05(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.28-1.33(m, 2H), 1.81-1.97(m, 2H), 2.41-2.45(m, 2H), 2.63-2.86(m, 4H), 4.02-4.07(m, 1H), 4.34(s, 2H), 6.70-6.74(m, 1H), 6.87-6.90(dd, 1H), 6.94-6.99(dd, 1H), 7.23-7.38(m, 10H); LRMS ESI m/z 491 $[M+H]^+$

Example 68

5-[(3S)-3-(3-Cyano-5-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



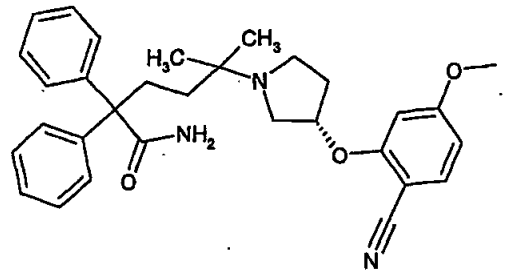
Ammonium formate (33mg, 0.523mmol) and 20% $Pd(OH)_2$\C (3mg) were added to a solution of the product of preparation 36 (30mg, 0.0523mmol) in ethanol (2mL) and the mixture refluxed for 15 minutes. The reaction mixture was then filtered through Arbocel® and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88ammonia (95:5:0.5) to afford the title compound as a yellow foam in 87% yield, 22mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.23-1.28(m, 2H), 1.84-1.93(m, 1H), 2.08-2.17(m, 1H), 2.36-2.50(m, 2H), 2.56-2.63(m, 2H), 2.71-2.77(q, 1H), 2.85-2.89(m, 1H), 4.73-4.79(m, 1H), 6.53-6.54(d, 1H), 6.60-6.61(d, 1H), 6.66-6.67(d, 1H), 7.22-7.36(m, 10H); LRMS ESI m/z 484 $[M+H]^+$

Example 69

5-[(3S)-3-(2-Cyano-5-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

123

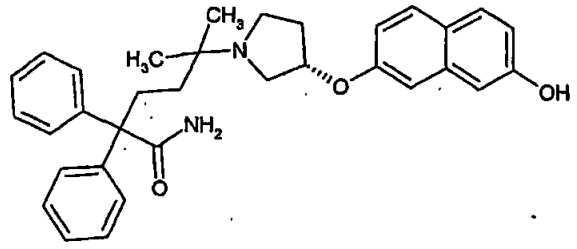


The title compound was prepared from the product of preparation 17 and 2-hydroxy-4-methoxybenzonitrile using the same method as that described for preparation 36, to afford an orange foam in 36% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.21-1.29(m, 2H), 1.89-1.98(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.35-2.51(m, 2H), 2.57-2.68(m, 2H), 2.73-2.83(m, 1H), 2.91-2.99(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.88-4.91(m, 1H), 6.51(d, 1H), 6.61-6.64(dd, 1H), 7.20-7.39(m, 10H), 7.48-7.50 (d, 1H); LRMS ESI m/z 498 $[M+H]^+$

Example 70

5-[(3S)-3-[(7-Hydroxy-2-naphthyl)oxy]pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

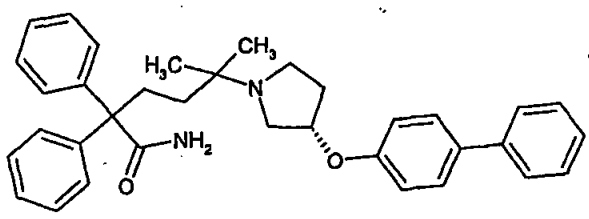


Ammonium fluoride (53mg, 1.44mmol) was added to a solution of the product of preparation 37 (90mg, 0.144mmol) in methanol (3mL) and water (0.3mL) and the mixture was heated at 50°C for 18 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified using a RediSep® silica gel cartridge eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 90:10:1). Appropriate fractions were concentrated *in vacuo* and the residue further purified using a RediSep® silica gel cartridge eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 93:7:0.7) to afford the title compound as a colourless gum in 6% yield, 4.5mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.96(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.19-1.30(m, 2H), 1.88-1.98(m, 1H), 2.11-2.23(m, 1H), 2.34-2.52(m, 2H), 2.54-2.64(m, 1H), 2.64-2.68(m, 1H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.85-2.91(m, 1H), 4.82-4.89(m, 1H), 6.77-6.83(m, 1H), 6.85-6.87(m, 1H), 6.88-6.91(m, 1H), 6.98-7.01(m, 1H), 7.15-7.35(m, 10H), 7.54-7.62(m, 2H); LRMS APCI m/z 509 $[M+H]^+$

Example 71

5-[(3S)-3-(4-Phenylphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

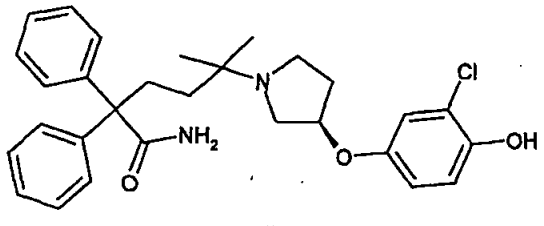


A solution of triphenylphosphine (143mg, 0.546mmol) in tetrahydrofuran (1mL) and di-isopropylazodicarboxylate (0.11mL, 0.546mmol) were added to a solution of the product of preparation 17 (100mg, 0.273mmol) in tetrahydrofuran (1mL) and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. 4-Phenylphenol (93mg, 0.546mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Further triphenylphosphine (143mg, 0.546mmol) and di-isopropylazodicarboxylate (0.11mL, 0.546mmol) were added and the solution was stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) to afford the title compound as a colourless oil in 28% yield, 40mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.23-1.26(m, 2H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.10-2.19(m, 1H), 2.39-2.46(m, 2H), 2.58-2.68(m, 2H), 2.75-2.89(m, 2H), 4.80-4.84(m, 1H), 6.88-6.90(d, 2H), 7.20-7.41(m, 13H), 7.49-7.56(dd, 4H); LRMS APCI m/z 519 $[M+H]^+$

Example 72

5-[(3R)-3-(3-chloro-4-hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



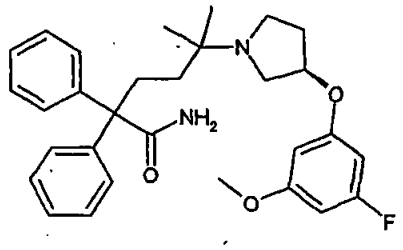
Boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.16mL, 0.158mmol) was added to a solution of the product of example 28 (20mg, 0.039mmol) in dichloromethane (3mL) and the mixture was stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was quenched via dropwise addition of 0.88 ammonia (5mL) and stirred for 24 hours. The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (3 x 20mL). The combined organic layers were concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88ammonia (100:0:0 to 95:5:0.5) to afford a colourless gum. This was further purified by HPLC using a Curosil PFP-Acid 150*21.2 stationary phase, eluting with 0.1% Formic acid (aq):(acetonitrile + 0.1% Formic acid), 95:5 to 0:100. Appropriate fractions were concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between dichloromethane (15ml) and water (5ml), and the aqueous layer was separated and extracted with further dichloromethane (2 x 15ml). The combined organic layers were washed with sodium hydroxide solution (1M, 5ml), brine (10ml) and concentrated *in vacuo*. The residue

was further purified by preparative thin layer chromatography eluting with dichloromethane:methanol:0.88ammonia (90:10:1). Clean product bands were washed from the silica gel using dichloromethane:methanol:0.88ammonia (95:5:0.5), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless gum in 16% yield, 3mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.18(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.28-1.30(m, 2H), 1.39-1.44(m, 2H), 2.08-2.14(m, 2H), 2.42-2.47(m, 2H), 3.04-3.27(m, 2H), 4.82-4.87(m, 1H), 6.66-6.70(m, 1H), 6.82-6.87(m, 2H), 7.25-7.38(m, 10H); LRMS APCI m/z 493 $[M+H]^+$ 491

Example 73

5-[(3R)-3-(3-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

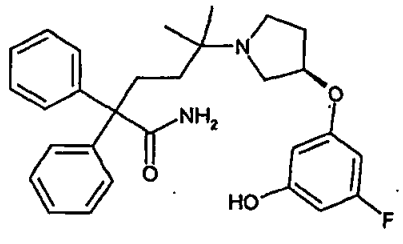


Diisopropyl azodicarboxylate (160µL, 0.822mmol) was added in three portions to an ice-cooled solution of triphenyl phosphine (215mg, 0.822mmol), the product of preparation 23 (175mg, 1.232mmol) and the product of preparation 16 (150mg, 0.411mmol) in tetrahydrofuran (7mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and residue purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated in vacuo to afford the title compound as a pale brown foam in 75% yield, 150mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.21-1.26(m, 2H), 1.81-1.89(m, 1H), 2.06-2.15(m, 1H), 2.38-2.46(m, 2H), 2.50-2.61(m, 2H), 2.67-2.72(m, 1H), 2.78-2.85(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.69-4.74(m, 1H), 6.14-6.19(m, 2H), 6.24-6.28(m, 1H), 7.21-7.36(m, 10H); LRMS ESI m/z 491 $[M+H]^+$

Example 74

5-[(3R)-3-(3-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanamide



Boron tribromide (1M in dichloromethane, 1.2mL, 1.224mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of example 73 (150mg, 0.306mmol) in dichloromethane (4mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with 0.88

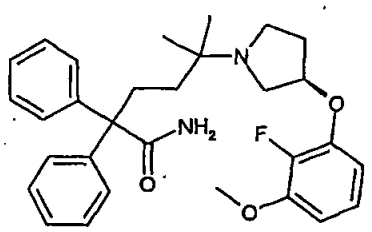
126

ammonia solution and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was adjusted to pH 8 by dropwise addition of 2N hydrochloric acid (aq) and extracted with dichloromethane (3x10mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5, afforded the title compound as a pale brown foam in 49% yield, 71mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.01(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.85-1.92(m, 1H), 2.07-2.15(m, 1H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.59-2.67(m, 2H), 2.73-2.79(q, 1H), 2.87-2.91(m, 1H), 4.68-4.72(m, 1H), 6.03-6.12(m, 3H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.28-7.32(m, 4H), 7.33-7.37(m, 4H);
LRMS ESI m/z 477 $[M+H]^+$, 475 $[M-H]^-$

Example 75

5-[(3R)-3-(2-Fluoro-3-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

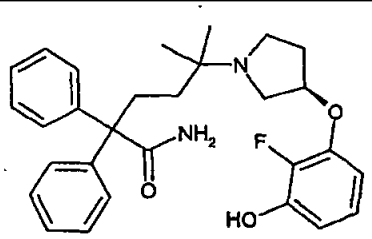


Diisopropyl azodicarboxylate (160µL, 0.822mmol) was added in three portions to an ice-cooled solution of triphenyl phosphine (215mg, 0.822mmol), the product of preparation 26 (160mg, 1.127mmol) and product from preparation 16 (150mg, 0.411mmol) in tetrahydrofuran (7mL) and the mixture was stirred at 0°C to room temperature for 16 hours. Additional triphenyl phosphine (215mg, 0.822mmol) and diisopropyl azodicarboxylate (160µL, 0.822mmol) were added and the mixture stirred for a further 48 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a pale brown foam in 75% yield, 145mg.

LRMS ESI m/z 491 $[M+H]^+$

Example 76

5-[(3R)-3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



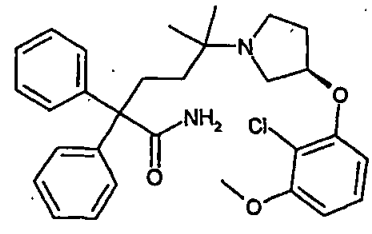
Boron tribromide (1M in dichloromethane, 1.1mL, 1.224mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of example 75 (140mg, 0.286mmol) in dichloromethane (4mL) and the

mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with 0.88 ammonia solution and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was adjusted to pH 8 by dropwise addition of 2N hydrochloric acid (aq) and extracted with dichloromethane (2x10mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5, afforded the title compound as a pale yellow foam in 15% yield, 20mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.25-1.28(m, 2H), 1.85-1.93(m, 1H), 2.06-2.12(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.54-2.60(m, 1H), 2.65-2.75(m, 2H), 2.85-2.90(q, 1H), 4.74-4.78(m, 1H), 6.38-6.42(t, 1H), 6.49-6.53(t, 1H), 6.80-6.85(t, 1H), 7.22-7.25(m, 2H), 7.28-7.32(m, 4H), 7.35-7.38(m, 4H); LRMS ESI m/z 477 $[M+H]^+$ 475 $[M-H]^-$

Example 77

5-[(3R)-3-(2-Chloro-3-methoxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

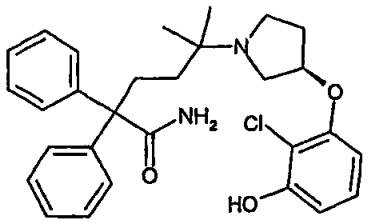


Diisopropyl azodicarboxylate (118µL, 0.606mmol) was added in three portions to an ice-cooled solution of triphenyl phosphine (160mg, 0.606mmol), the product of preparation 21 (120mg, 0.757mmol) and product from preparation 16 (111mg, 0.411mmol) in tetrahydrofuran (7mL) and the mixture was stirred at 0°C to room temperature for 3 hours. Additional triphenyl phosphine (160mg, 0.606mmol), and diisopropyl azodicarboxylate (118µL, 0.606mmol) were added and the mixture stirred for a further 16 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and residue purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 2M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a pale brown foam in 82% yield, 124mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.24-1.29(m, 2H), 1.85-1.97(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 2.43-2.47(m, 2H), 2.58-2.64(m, 1H), 2.66-2.72(m, 1H), 2.73-2.80(m, 1H), 2.89-2.95(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.79-4.81(m, 1H), 6.55-6.57(d, 1H), 6.67-6.70(d, 1H), 7.15-7.19(t, 1H), 7.21-7.24(m, 2H), 7.27-7.31(m, 4H), 7.34-7.38(m, 4H); LRMS ESI m/z 507 $[M+H]^+$

Example 78

5-[(3R)-3-(2-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

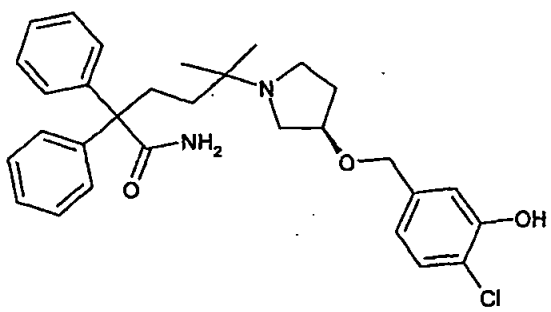


The title compound was prepared from the product of example 77, using the same method as that described for example 74, to afford a pale orange foam in 36% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.27-1.32(m, 2H), 1.92-1.99(m, 1H), 2.06-2.14(m, 1H), 2.43-2.47(m, 2H), 2.65-2.71(m, 1H), 2.74-2.78(d, 1H), 2.80-2.86(q, 1H), 2.96-3.00(m, 1H), 4.79-4.82(m, 1H), 6.41-6.43(dd, 1H), 6.53-6.55(dd, 1H), 7.00-7.04(t, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.28-7.32(m, 4H), 7.36-7.39(m, 4H); LRMS ESI m/z 493 $[M+H]^+$ 491 $[M-H]^-$

Example 79

5-[(3R)-3-(4-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

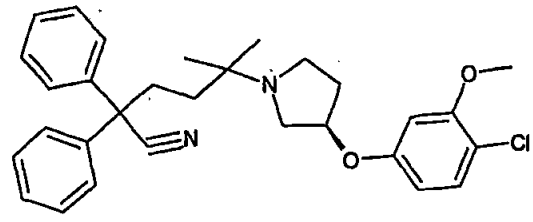


Hydrochloric acid (4M in dioxan, 4ml) and water (0.5ml) were added to the product of preparation 44 (161mg, 0.295mmol) and the mixture was heated under reflux for 30 minutes. The reaction mixture was then cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (20mL) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (20mL). The aqueous layer was separated, extracted with further ethyl acetate (20mL) and the combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 90:10:1, to afford the title compound as a pale brown foam in 19% yield, 29mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.01(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.75-1.82(m, 1H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.40-2.44(m, 2H), 2.51-2.60(m, 2H), 2.63-2.69(q, 1H), 2.73-2.77(q, 1H), 3.98-4.03(m, 1H), 4.34(s, 2H), 6.70-6.73(dd, 1H), 6.87-6.88(d, 1H), 7.18-7.21(d, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.29-7.33(m, 4H), 7.35-7.38(m, 4H); LRMS APCI m/z 505 $[M-H]^-$

Example 80

5-[(3R)-3-(3-methoxy-4-chloro-phenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

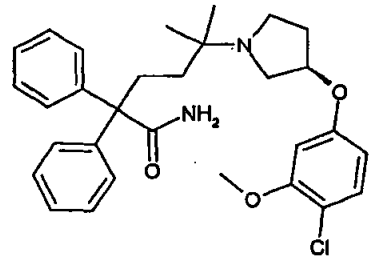


Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 60mg, 1.466mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of preparation 20 (170mg, 0.489mmol) in N,N-dimethylformamide (5mL) and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 2-chloro-5-fluoro-anisole (73µl, 0.586mmol) was added and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The mixture was then heated at 60°C for 6 hours. The mixture was cooled to room temperature, further sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 60mg, 1.466mmol) was added and heating continued at 60°C for 18 hours. The solution was cooled to 0°C, further sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 100mg, 2.443mmol) was added and the solution stirred for 30 minutes. Additional 2-chloro-5-fluoro-anisole (122µl, 0.977mmol) was added and mixture heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, quenched with water (3mL), concentrated *in vacuo* and the aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (10mL) and water (5mL). The aqueous layer was separated and extracted with further ethyl acetate (2x10mL). The combined organic layers were washed with brine (10mL), dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol :0.88ammonia, 99:1:0.1, to afford the title compound as a colourless gum in 34% yield, 80mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.03(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.44-1.49(m, 2H), 1.88-1.95(m, 1H), 2.12-2.21(m, 1H), 2.49-2.54(m, 2H), 2.56-2.62(m, 1H), 2.68-2.70(d, 1H), 2.76-2.82(m, 1H), 2.85-2.89(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.79-4.81(m, 1H), 6.39-6.42(d, 1H), 6.54(s, 1H), 7.16-7.20(d, 1H), 7.26-7.42(m, 10H); LRMS APCI m/z 489 $[M+H]^+$

Example 81

5-[(3R)-3-(3-methoxy-4-chloro-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



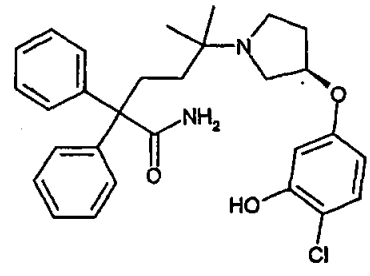
Potassium hydroxide (185mg, 3.275mmol) was added to a solution of the product of example 80 (80mg, 0.163mmol) in 3-methyl-3-pentanol (3mL) and the mixture was heated under reflux for 24 hours. Further potassium hydroxide (93mg, 1.638mmol) was added and mixture heated

at reflux for a further 5 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate (15mL) and water (10mL). The aqueous layer was separated, extracted with further ethyl acetate (15mL) and the combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography in dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 97:3:0.3 to 94:6:0.6, to afford the title compound as a white foam in 64% yield, 53mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.98(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.20-1.26(m, 2H), 1.84-1.93(m, 1H), 2.07-2.16(m, 1H), 2.34-2.49(m, 2H), 2.53-2.65(m, 2H), 2.70-2.77(m, 1H), 2.81-2.88(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.74-4.79(m, 1H), 6.36-6.38(dd, 1H), 6.51-6.52(d, 1H), 7.18-7.20(d, 1H), 7.21-7.35(m, 10H); LRMS APCI m/z 507 $[M+H]^+$

Example 82

5-[(3R)-3-(3-hydroxy-4-chloro-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



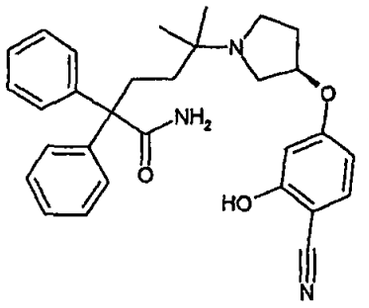
Boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.4mL, 0.4mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of example 81 (50mg, 0.099mmol) in dichloromethane (2mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Further boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.2mL, 0.2mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for a further 3 hours. The reaction was quenched with 0.88 ammonia solution and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was acidified to pH 6 by dropwise addition of 2N hydrochloric acid (aq) and extracted with dichloromethane (2x10ml). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 97:3:0.3 to 94:6:0.6, afforded the title compound as a white foam in 70% yield, 34mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.83-1.93(m, 1H), 2.06-2.15(m, 1H), 2.35-2.47(m, 2H), 2.60-2.68(m, 2H), 2.74-2.81(m, 1H), 2.87-2.91(m, 1H), 4.68-4.73(m, 1H), 6.28-6.31(dd, 1H), 6.40-6.41(d, 1H), 7.10-7.12(d, 1H), 7.22-7.35(m, 10H); LRMS ESI m/z 493 $[M+H]^+$ 491 $[M-H]^-$

Example 83

5-[(3R)-3-(3-hydroxy-4-cyano-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

130

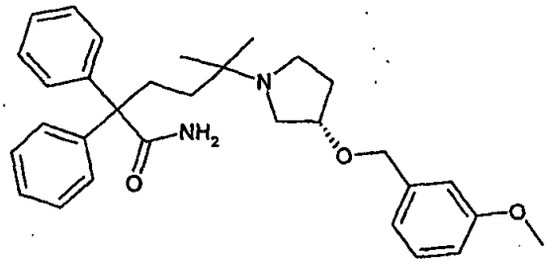


Ammonium formate (44mg, 0.698mmol) and palladium hydroxide (20% on carbon, 8mg) were added to a solution of the product of preparation 45 (40mg, 0.070mmol) in ethanol (2mL) and the mixture was stirred at reflux for 20 minutes. The reaction was cooled, the catalyst removed by filtration over Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 90:10:1, afforded the title compound as a white foam in 55% yield, 18mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.24-1.28(m, 2H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.09-2.18(m, 1H), 2.35-2.49(m, 2H), 2.61-2.71(m, 2H), 2.75-2.82(q, 1H), 2.91-2.95(q, 1H), 4.76-4.79(m, 1H), 6.32-6.35(m, 2H), 7.21-7.36(m, 11H); LRMS APCI m/z 484 $[M+H]^+$

Example 84

5-[(3S)-3-(3-methoxy-benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



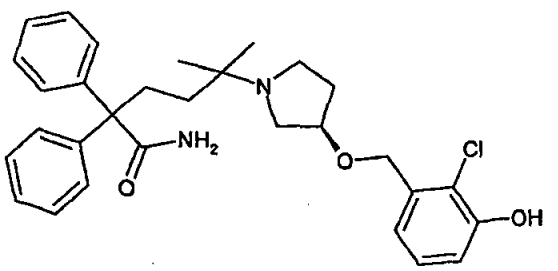
Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 26mg, 0.638mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of preparation 18 (185mg, 0.532mmol) in N,N-dimethylformamide (5mL) and the mixture was stirred at 0°C for 60 minutes. 3-Methoxybenzyl bromide (128mg, 0.638mmol) was added and the mixture was stirred for 3 hours at room temperature. Additional 3-methoxybenzyl bromide (160mg, 0.797mmol) was added and the mixture stirred for a further 2 hours. The reaction mixture was quenched with water (3mL), concentrated *in vacuo* and the aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (10mL). The aqueous layer was separated and extracted with further ethyl acetate (2x10mL). The combined organic layers were concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane to afford a colourless oil, 180mg.

Potassium hydroxide (430mg, 7.692mmol) was added to a solution of this colourless oil (180mg, 0.385mmol) in 3-methyl-3-pentanol (5mL) and the mixture was heated under reflux for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (10mL). The aqueous layer was separated, extracted with further ethyl acetate (10mL) and the combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography, eluting initially with pentane, then dichloromethane: methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 up to 90:10:1, to afford the title compound as a white foam in 16% yield, 40mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.01(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.26-1.30(m, 2H), 1.77-1.85(m, 1H), 1.88-1.95(m, 1H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.53-2.72(m, 3H), 2.75-2.79(m, 1H), 3.76(s, 3H), 4.00-4.05(m, 1H), 4.41(s, 2H), 6.80-6.83(d, 1H), 6.86-6.88(m, 2H), 7.16-7.37(m, 11H); LRMS ESI m/z 487 $[M+H]^+$

Example 85

5-[(3R)-3-(2-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

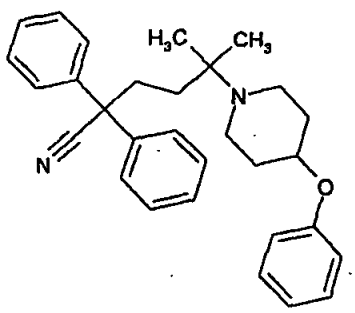


The title compound was prepared from the product of preparation 49, using the same method as that described for example 79, to afford a white foam in 34% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.11(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.34-1.38(m, 2H), 1.90-2.02(m, 2H), 2.41-2.45(m, 2H), 2.83-3.02(m, 4H), 4.14-4.18(m, 1H), 4.49-4.57(m, 2H), 6.84-6.87(dd, 1H), 6.91-6.93(d, 1H), 7.06-7.10(t, 1H), 7.24-7.27(m, 2H), 7.30-7.38(m, 8H); LRMS APCI m/z 505 $[M-H]^-$

Example 86

5-Methyl-5-(4-phenoxypiperidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanenitrile

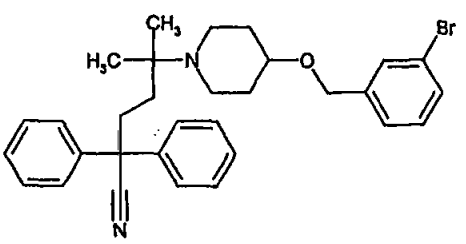


A solution of the product of preparation 50 (9.03g, 21mmol) in tetrahydrofuran (270mL) was cooled to –20°C. Zirconium tetrachloride (9.91g, 43mmol) was added and the reaction mixture was stirred at –20°C for 1 hour. Methyl magnesium chloride (3M in tetrahydrofuran, 63.8mL, 191mmol) was then added dropwise and the mixture was stirred for 1 hour, with the temperature maintained below -10°C. The reaction was quenched with ethanol (20mL), concentrated in vacuo and the residue was partitioned between 2N sodium hydroxide solution (200mL) and ethyl acetate (250mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (2x200mL), and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 75:25 to 67:33. The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was further purified by using an Isolute® SCX-2 cartridge, methanol followed by 1M ammonia in methanol, to afford the title compound as a yellow gum in a 41% yield (3.83g).

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04(s, 6H), 1.54-1.58(m, 2H), 1.71-1.80(m, 2H), 1.99-2.02(m, 2H), 2.25(m, 2H), 2.53-2.57(m, 2H), 2.70-2.75(m, 2H), 4.22-4.28(m, 1H), 6.92-6.96(m, 3H), 7.28-7.32(m, 4H), 7.35-7.39(m, 4H), 7.45-7.47(m, 4H); LRMS APCI m/z 439 $[M+H]^+$

Example 87

5-{4-[(3-Bromobenzyl)oxy]piperidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

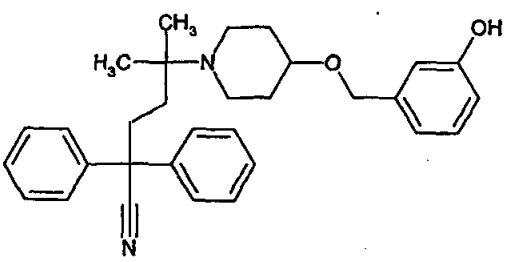


The title compound was prepared from the product of preparation 53, using the same method as that described for example 86, as a yellow gum in 33% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98(s, 6H), 1.46-1.60(m, 4H), 1.88-1.91(m, 2H), 2.04-2.09(m, 2H), 2.46-2.50(m, 2H), 2.65-2.68(m, 2H), 3.28-3.34(m, 1H), 4.50(s, 2H), 7.18-7.42(m, 13H), 7.51(s, 1H); LRMS ESI m/z 533 $[M+H]^+$

Example 88

5-{4-[(3-Hydroxybenzyl)oxy]piperidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

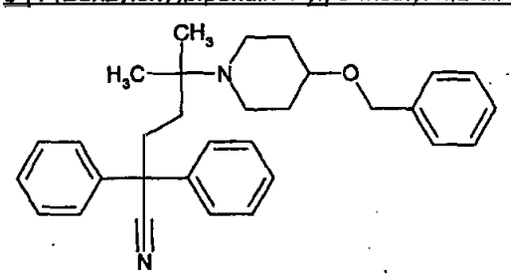


n-Butyl lithium (2.5M in hexanes, 0.18mL, 0.45mmol) was added dropwise to a solution of the product of example 87 (200mg, 0.38mmol) in tetrahydrofuran (5mL), cooled to –78°C, and the mixture was stirred for 15 minutes. Trimethylborate (0.13mL, 1.13mmol) was added and the mixture was stirred at -78°C for 30 minutes and at room temperature for 2 hours. 4-methylmorpholine N-oxide (132mg, 1.13mmol) was added and the mixture was heated under reflux for 4 hours and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (30mL) and water (30mL) and the organic layer was separated and washed with water (20mL). The organic solution was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1. The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was further purified by preparative tlc, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1, to afford the title compound as a gum in 3% yield, 5mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.02(s, 6H), 1.46-1.58(m, 4H), 1.86-1.90(m, 2H), 2.13-2.19(m, 2H), 2.49-2.53(m, 2H), 2.70-2.75(m, 2H), 3.33-3.39(m, 1H), 4.45(s, 2H), 6.67-6.70(m, 1H), 6.77-6.79(m, 2H), 7.12(m, 1H), 7.28-7.43(m, 10H); LRMS ESI m/z 469 $[M+H]^+$

Example 89

5-[4-(Benzyloxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

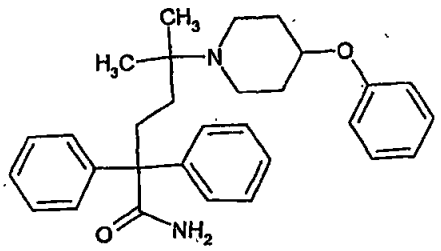


n-Butyl lithium (2.5M in hexanes, 0.23mL, 0.56mmol) was added dropwise to a solution of the product of example 87 (200mg, 0.38mmol) in tetrahydrofuran (8mL), cooled to –78°C, and the mixture was stirred for 30 minutes. Carbon dioxide was then passed through the solution, with stirring at -78°C, for 3.5 hours before the mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (30mL) and water (20mL). The organic layer was separated, washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 98:2:0.2, afforded the title compound as a by-product, as an off white solid in 68% yield, 116mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.00(s, 6H), 1.45-1.49(m, 2H), 1.50-1.58(m, 2H), 1.86-1.90(m, 2H), 2.11-2.17(m, 2H), 2.48-2.53(m, 2H), 2.69-2.72(m, 2H), 3.33-3.39(m, 1H), 4.51(s, 2H), 7.29-7.42(m, 15H); LRMS ESI m/z 453 $[M+H]^+$

Example 90

5-Methyl-5-(4-phenoxypiperidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanamide

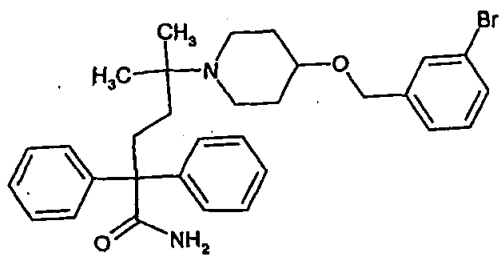


Potassium hydroxide (512mg, 9.12mmol) was added to a solution of the product of example 86 (200mg, 0.46mmol) in 3-methyl-3-pentanol (4mL) and the mixture was heated under reflux for 20 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (20mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0 to 90:10:1, afforded the title compound as a colourless glass in 93% yield, 193mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.99(s, 6H), 1.25-1.29(m, 2H), 1.60-1.68(m, 2H), 1.89-1.93(m, 2H), 2.20-2.25(m, 2H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.64-2.68(m, 2H), 4.20-4.27(m, 1H), 6.85-6.89(m, 3H), 7.20-7.26(m, 4H), 7.30-7.34(m, 4H), 7.37-7.40(m, 4H); LRMS ESI m/z 457 $[M+H]^+$

Example 91

5-{4-[(3-Bromobenzyl)oxy]piperidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

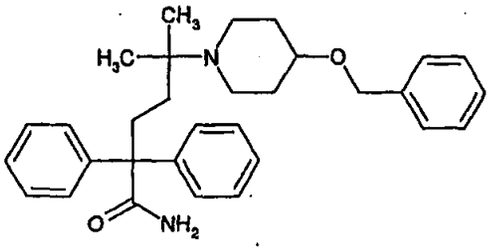


The title compound was prepared from the product of example 87, using the same method as that described for example 90, as a colourless gum in 99% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.97(s, 6H), 1.23-1.27(m, 2H), 1.48-1.57(m, 2H), 1.82-1.87(m, 2H), 2.07-2.12(m, 2H), 2.40-2.44(m, 2H), 2.62-2.66(m, 2H), 3.29-3.37(m, 1H), 4.48(s, 2H), 7.21-7.42(m, 13H), 7.49(s, 1H); LRMS ESI m/z 551 $[M+H]^+$

Example 92

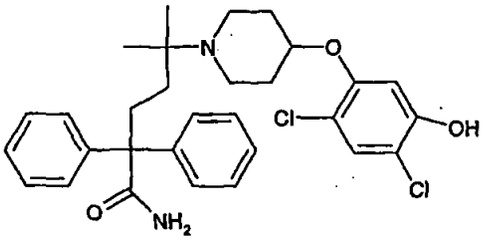
5-[4-(Benzyloxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



The title compound was prepared from the product of example 89, using the same method as that described for example 90, as a colourless glass in 79% yield.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.01(s, 6H), 1.26-1.30(m, 2H), 1.57-1.59(m, 2H), 1.86-1.89(m, 2H), 2.21(m, 2H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.72(m, 2H), 3.38(m, 1H), 4.50(s, 2H), 7.23-7.39(m, 15H); LRMS APCI m/z 471 $[M+H]^+$

Example 93

5-[4-(2,4-Dichloro-5-hydroxy-phenoxy)-piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanoic acid amide

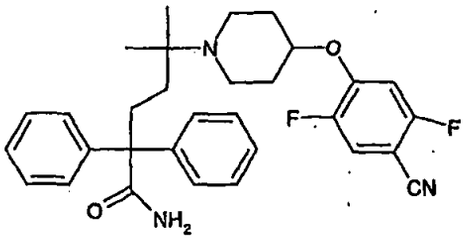


Diisopropyl azodicarboxylate (0.05mL, 0.26mmol) was added dropwise to a mixture of preparation 54 (50mg, 0.13mmol), 4,6-dichlorobenzene-1,3-diol (47mg, 0.26mmol) and triphenylphosphine (69mg, 0.26mmol) in tetrahydrofuran (1mL) and the mixture left to stir for 7 days at room temperature. The solvent was concentrated in vacuo and the residue purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 1M ammonia in methanol. The appropriate fractions were combined, evaporated under reduced pressure and the residue further purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol, 98:2 to 95:5, afforded the title compound as a colourless glass in 8% yield, 6mg.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.04(s, 6H), 1.28-1.32(m, 2H), 1.71-1.78(m, 2H), 1.86-1.92(m, 2H), 2.36-2.46(m, 4H), 2.69-2.75(m, 2H), 4.29 (m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.21-7.39(m, 11H); LRMS ESI m/z 541 $[M+H]^+$

Example 94

5-[4-(4-Cyano-2,5-difluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanoic acid amide

136

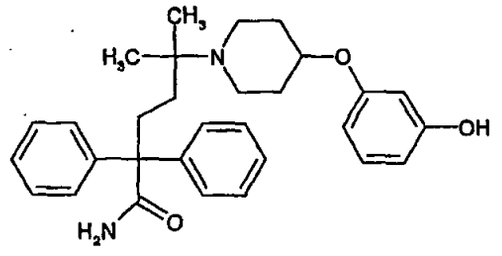


Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 12mg, 0.29mmol) was added to a solution of the product of preparation 54 (100mg, 0.26mmol) in tetrahydrofuran (0.5mL) at room temperature and allowed to stir for 20 minutes before cooling to –70°C. The mixture was added into a solution of 2,4,5-trifluorobenzonitrile (41mg, 0.26mmol) in tetrahydrofuran (0.5mL) at –70°C and stirred for 3 hours. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred for a further 18 hours. The reaction was quenched with water (5 drops) and the solvent evaporated in vacuo. The residue was partitioned between ethyl acetate (40mL) and water (20mL), the organic layer was separated and washed with brine (20mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and the residue purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1. The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless glass in 40% yield, 54mg.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 0.99(s, 6H), 1.25-1.29(m, 2H), 1.66-1.75(m, 2H), 1.92-1.97(m, 2H) 2.25-2.30(m, 2H) 2.42-2.46(m, 2H), 4.43-4.49(m, 1H), 7.13-7.52(m, 12H); LRMS APCI m/z 518 $[M+H]^+$

Example 95

5-[4-(3-hydroxyphenoxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



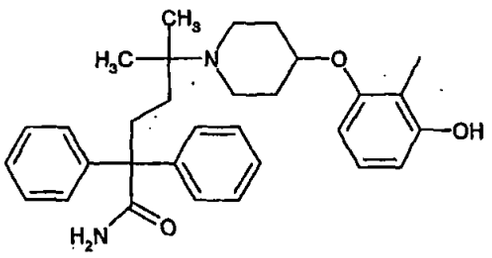
Diisopropyl azodicarboxylate (0.23mL, 1.20mmol) was added dropwise to an ice cold solution of the product of preparation 54 (226mg, 0.594mmol), resorcinol (196mg, 1.71 mmol) and triphenylphosphine (312mg, 1.19mmol) in tetrahydrofuran (2mL) and the mixture stirred at room temperature for 12 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 1M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* and further purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 98:2:0.2 to 95:5:0.5. Appropriate fractions were concentrated *in vacuo* and half of the residue obtained (55mg) was further purified by preparative thin layer chromatography using a silica coated

plate and eluting with dichloromethane:methanol:0.88ammonia 80:20:2 to afford the title compound as a gum in 14% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.05 (s, 6H), 1.30-1.34 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.34-2.47 (m, 4H), 2.70-2.79 (m, 2H), 4.21-4.27 (m, 1H), 6.32-6.38 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 473 $[M+H]^+$

Example 96

5-[4-(3-hydroxy-2-methylphenoxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

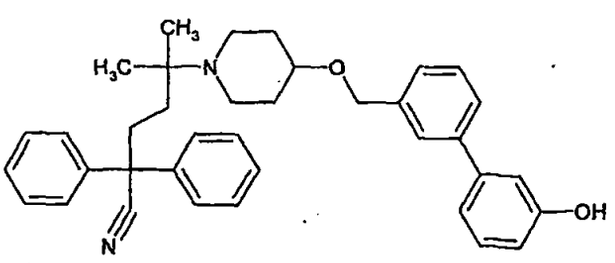


Diisopropyl azodicarboxylate (0.1mL, 0.53mmol) was added dropwise to a solution of the product of preparation 54 (100mg, 0.263mmol), 2-methyl-resorcinol (130mg, 1.05 mmol) and triphenylphosphine (139mg, 0.53mmol) in tetrahydrofuran (2mL) and the mixture stirred at room temperature for 12 hours. The solvent was removed under reduced pressure and purified using an Isolute® SCX-2 cartridge, eluting with methanol, then with 1M ammonia in methanol. Basic fractions were concentrated *in vacuo* and further purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88ammonia, 98:2:0.2 to 95:5:0.5. Appropriate fractions were concentrated *in vacuo* and the residue further purified using a Phenomenex Curosil PFP column (21.2*150mm dimensions) on a preparative Agilent 1100 HPLC. The two mobile phases were 0.1% v/v Formic acid (aq) (A) and 0.1% v/v Formic acid in acetonitrile (B), eluting with a gradient of 20-80% B over 18 minutes at a flow rate of 18ml/min. The peaks were detected using a UV detector at 225nm and appropriate fractions concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a gum in 9% yield.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.06 (s, 6H), 1.28-1.34 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 4H), 2.68-2.77 (m, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 6.37-6.41 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 487 $[M+H]^+$

Example 97

5-[4-[(3'-hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

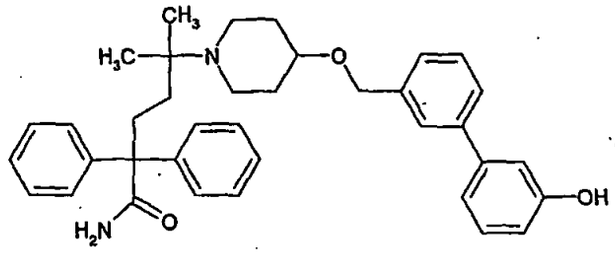


138

1,1'-Bis (diphenylphosphino)ferrocenedichloro palladium(II) (8mg, 0.09mmol) was added to a suspension of the product of example 87 (100mg, 0.19mmol), 3-hydroxyphenylboronic acid (52mg, 0.038mmol) and sodium carbonate (40mg, 0.038mmol) in tetrahydrofuran (5mL) and water (1mL) and the mixture was heated at 60°C for 12 hours. The suspension was allowed to cool to room temperature and then evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane: methanol:0.88 ammonia, 99:1:0 to 98:2:0.2, to give the title compound as a gum in 72% yield.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.09 (s, 6H), 1.52-1.56 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H), 1.93-1.96 (m, 2H), 2.24-2.42 (m, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.21-7.43 (m, 13H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.54 (s, 1H); LRMS ESI m/z 545 $[M+H]^+$

Example 98

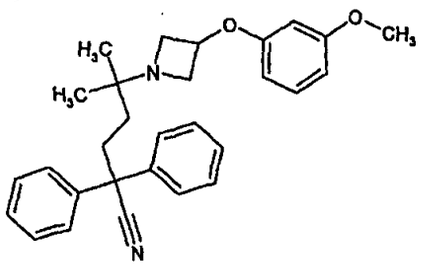
5-[4-[(3'-hydroxybiphenyl-3-yl)methoxy]piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



A suspension of the product of example 97 (70mg, 0.13mmol) and powdered potassium hydroxide (144mg, 2.57mmol) in 3-methyl-4-pentanol (4mL) was heated under reflux for 36 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate (30mL) and water (20mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 90:10:1. Appropriate fractions were concentrated *in vacuo* and the residue further purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 98:2:0.2 to 95:5:0.5, to afford the title compound as a gum in 21% yield.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.05 (s, 6H), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 4H), 2.78-2.82 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.21-7.40 (m, 13H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.54 (s, 1H); LRMS APCI m/z 563 $[M+H]^+$

Example 99

5-[3-(3-Methoxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile



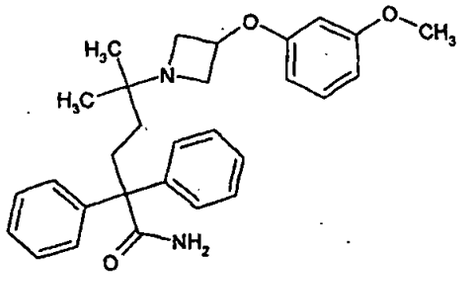
B9

A mixture of the product of preparation 57 (500mg, 1.21mmol), caesium carbonate (1.18g, 3.64mmol) and 3-methoxyphenol (0.41mL, 3.64mmol) in N,N-dimethylformamide (10mL) was stirred at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and the residue was partitioned between diethyl ether (50mL) and water (20mL). The aqueous layer was separated, extracted with diethyl ether (2x30mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 90:10 to 75:25 then dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 95:5:0.5, to afford the title compound as a colourless gum in 71% yield, 380mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90-1.03(m, 6H), 1.31-1.44(m, 2H), 2.41-2.56(m, 2H), 3.07-3.24(m, 2H), 3.42-3.54(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.63-4.74(m, 1H), 6.28-6.38(m, 2H), 6.48-6.55(m, 1H), 7.26-7.49(m, 11H); LRMS APCI m/z 441 $[M+H]^+$

Example 100

5-[3-(3-Methoxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



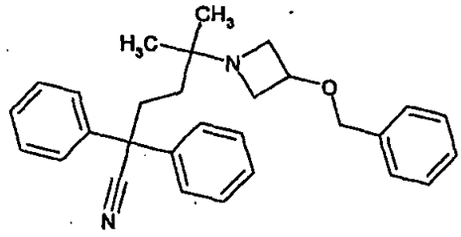
Potassium hydroxide (215mg, 3.83mmol) was added to a solution of the product of example 99 (85mg, 0.19mmol) in 3-methyl-3-pentanol (5mL) and the mixture was heated under reflux for 24 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (5mL). The aqueous layer was separated, extracted with ethyl acetate (20mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 93:7:0.7, afforded the title compound as a colourless gum in 74% yield, 65mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92(s, 6H), 1.12-1.23(m, 2H), 2.40-2.50(m, 2H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.44-3.58(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.62-4.72(m, 1H), 6.30-6.38(m, 2H), 6.47-6.54(m, 1H), 7.10-7.18(m, 1H), 7.22-7.45(m, 10H); LRMS ESI m/z 459 $[M+H]^+$

140

Example 101

5-[3-(Benzyloxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

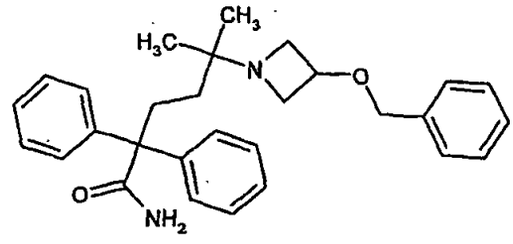


Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 24mg, 0.60mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of preparation 56 (166mg, 0.50mmol) in N,N-dimethylformamide (5mL) and the mixture was stirred for 30 minutes allowing the temperature to rise to 25°C. The reaction mixture was then re-cooled to 0°C, benzyl bromide (89μL, 0.75mmol) was added and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. The reaction was quenched with 2M hydrochloric acid (2mL), basified to pH 8 with saturated sodium hydrogen carbonate solution and extracted with ethyl acetate (3x50mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 97:3:0.3, to afford the title compound as a colourless oil in 65% yield, 137mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.91(s, 6H), 0.90-0.97(m, 2H), 2.40-2.48(m, 2H), 2.97-3.06(m, 2H), 3.21-3.30(m, 2H), 4.07-4.17(m, 1H), 4.41(s, 2H), 7.26-7.46(m, 15H); LRMS APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Example 102

5-[3-(Benzyloxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



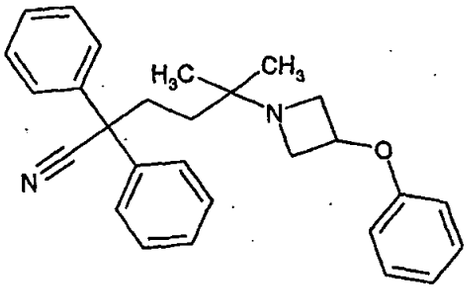
The title compound was prepared from the product of example 101, using the same method as that described for example 100, as a colourless gum in 77% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89(s, 6H), 1.05-1.13(m, 2H), 2.32-2.41(m, 2H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.15-3.25(m, 2H), 4.02-4.13(m, 1H), 4.39(s, 2H), 7.21-7.42(m, 15H); LRMS APCI m/z 443 $[M+H]^+$

191

Example 103

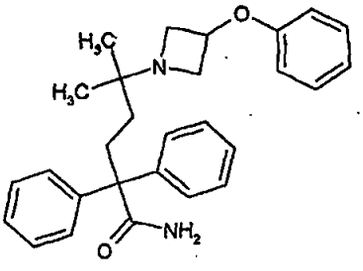
5-Methyl-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanenitrile



The title compound was prepared from the product of preparation 65, using the same method as that described for preparation 62, as a colourless oil in 38% yield.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.34-1.41 (m, 2H), 2.43-2.54 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.22-7.45 (m, 12H); LRMS APCI m/z 411 $[M+H]^+$

Example 104

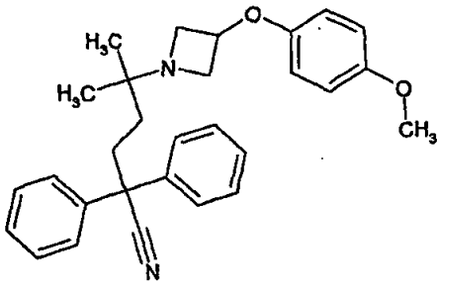
5-Methyl-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanamide



The title compound was prepared from the product of example 103, using the same method as that described for example 100, as a white solid in 88% yield.
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.91(s, 6H), 1.12-1.20(m, 2H), 2.42-2.48(m, 2H), 3.12-3.18(m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.62-4.73(m, 1H), 5.55(brs, 2H), 6.75-6.78(m, 2H), 6.92-6.96(m, 1H), 7.20-7.41(m, 12H); LRMS APCI m/z 429 $[M+H]^+$

Example 105

5-[3-(4-Methoxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

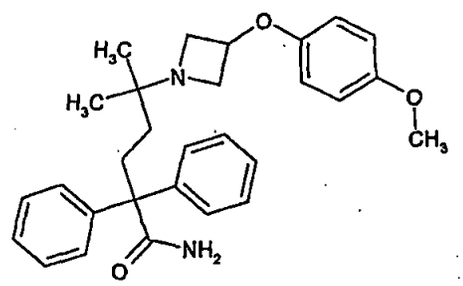


The title compound was prepared from the product of preparation 57 and 4-methoxyphenol, using the same method as that described for example 99, as a colourless gum in 55% yield. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98(s, 6H), 1.33-1.45(m, 2H), 2.45-2.55(m, 2H), 3.14-3.24(m, 2H), 3.42-3.55(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.58-4.68(m, 1H), 6.66-6.74(m, 2H), 6.76-6.85(m, 2H), 7.25-7.47(m, 10H); LRMS APCI m/z 441 $[M+H]^+$

142

Example 106

5-[3-(4-Methoxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

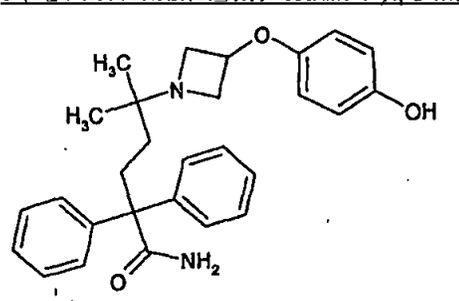


Potassium hydroxide (135mg, 2.41mmol) was added to a solution of the product of example 105 (53mg, 0.12mmol) in 3-methyl-3-pentanol (5mL) and the mixture was heated under reflux for 18 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (5mL). The aqueous layer was separated, extracted with ethyl acetate (2x20mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give a colourless oil in 96% yield, 53mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92(s, 6H), 1.12-1.23(m, 2H), 2.40-2.50(m, 2H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.44-3.58(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.62-4.72(m, 1H), 6.30-6.38(m, 2H), 6.47-6.54(m, 1H), 7.10-7.18(m, 1H), 7.22-7.45(m, 10H); LRMS ESI m/z 459 $[M+H]^+$

Example 107

5-[3-(4-hydroxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



The product of example 106 (53mg, 0.16mmol) was dissolved in dichloromethane (5mL) and the solution was cooled to 0°C. Boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.52mL, 0.52mmol) was added and the solution was stirred at 0°C for 35 minutes. Further boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.52mL, 0.52mmol) was added and stirring continued at 0°C for 30 minutes. The reaction was then quenched with saturated sodium hydrogen carbonate solution (20mL)

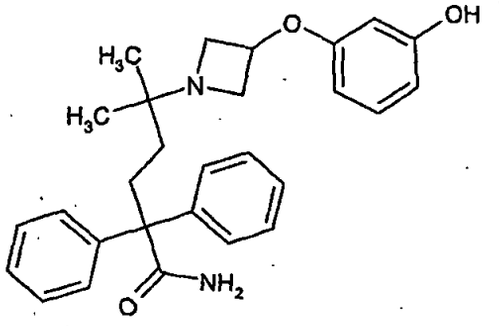
193

and stirred at room temperature for 18 hours. The aqueous layer was separated, extracted with ethyl acetate (25mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give a gum. The gum was re-dissolved in dichloromethane (5mL) and the solution was cooled to -10°C. Boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.52mL, 0.52mmol) was added and the mixture was stirred at –10°C for 1 hour. The reaction was then quenched with saturated sodium hydrogen carbonate solution (20mL) and the organic layer was separated and extracted with ethyl acetate (20mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate/methanol/0.88 ammonia (90/10/1), 75:25 to 50:50, to afford the title compound as a colourless foam in 27% yield (14mg).

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92(s, 6H), 1.13-1.26(m, 2H), 2.40-2.50(m, 2H), 3.08-3.24(m, 2H), 3.42-3.58(m, 2H), 4.52-4.63(m, 1H), 5.50-5.68 (brs, 2H), 6.53-6.62(m, 2H), 6.67-6.78(m, 2H), 7.21-7.42(m, 10H); LRMS APCI m/z 445 $[M+H]^+$

Example 108

5-[3-(3-Hydroxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



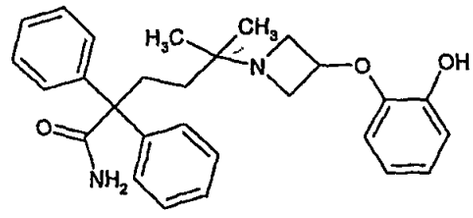
Boron tribromide (1M in dichloromethane, 1.75mL, 1.75mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of example 100 (200mg, 0.44mmol) in dichloromethane (5mL) and the mixture was stirred at 0°C for 1 hour. Further boron tribromide (1M in dichloromethane, 0.5mL, 0.5mmol) was added and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. The reaction was then quenched with 1M sodium hydroxide solution (5mL), diluted with dichloromethane (20mL) and stirred at room temperature for 40 minutes. The aqueous layer was separated, extracted with ethyl acetate (2x25mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate/methanol/0.88 ammonia (90/10/1), 75:25 to 50:50, afforded the title compound as a colourless foam in 91% yield, 176mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.10(s, 6H), 1.22-1.34(m, 2H), 2.42-2.55(m, 2H), 3.28-3.40(m, 2H), 3.65-3.88(m, 2H), 4.70-4.80(m, 1H), 5.55-5.70(brs, 2H), 6.23-6.36(m, 2H), 6.45-6.53(m, 1H), 7.03-7.12(m, 1H), 7.19-7.39(m, 10H); LRMS ESI m/z 445 $[M+H]^+$

149

Example 109

5-[3-(2-Hydroxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

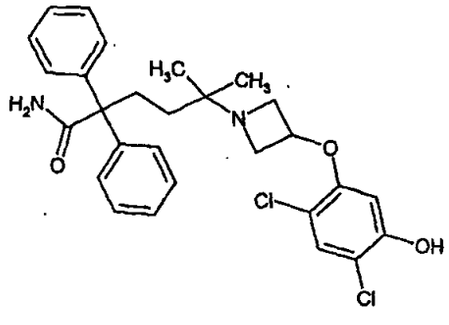


Ammonium formate (25mg, 0.4mmol) was added to a mixture of the product of preparation 63 (35mg, 65µmol) and 20% $Pd(OH)_2/C$ (10mg) in ethanol (10mL) and the mixture was heated under reflux for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, further ammonium formate (25mg, 0.4mmol) and 20% $Pd(OH)_2/C$ (10mg) were added and the mixture was re-heated under reflux for 2 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, washing through with methanol, and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was diluted with saturated sodium hydrogen carbonate solution extracted with ethyl acetate (2x20mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol, 95:5, then afforded the title compound as a colourless oil in quantitative yield, 30mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02(s, 6H), 1.22-1.32(m, 2H), 2.31-2.49(m, 2H), 2.57-2.72(m, 2H), 3.98-4.04(m, 1H), 4.15-4.24(m, 2H), 5.40-5.70(brm, 2H), 6.77-6.86(m, 4H), 7.22-7.38(m, 10H); LRMS APCI m/z 445 $[M+H]^+$

Example 110

5-[3-(2,4-Dichloro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



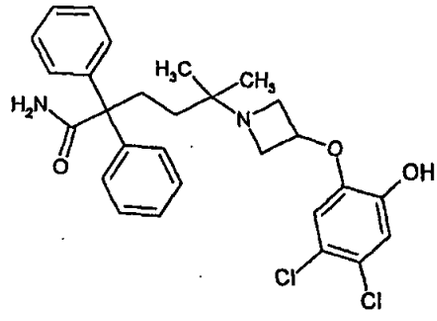
Potassium hydroxide (523mg, 9.33mmol) was added to a solution of the product of preparation 68 (250mg, 0.46mmol) in 3-methyl-3-pentanol (5mL) and the mixture was heated under reflux for 18 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (20mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (20mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The crude material was treated with 4M hydrochloric acid in dioxane (10mL, 40mmol)

and the solution stirred at 60°C for 30 minutes. The dioxane was removed in vacuo and the residue basified with 0.88 ammonia. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x20mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol 100:1 to 10:1 to afford the title compound as a colourless oil in 61% yield, 147mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98 (s, 6H), 1.18-1.25 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.75-3.82 (m, 2H), 4.68-4.75 (m, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7-20-7.40 (m, 11H); LRMS APCI m/z 513 $[M+H]^+$

Example 111

5-[3-(4,5-Dichloro-2-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

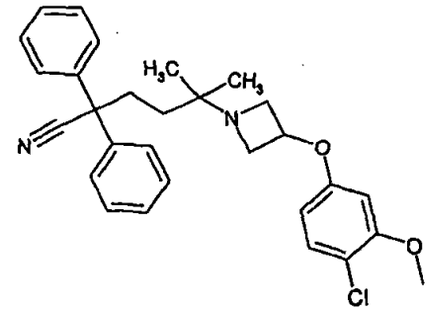


The title compound was prepared from the product of preparation 70, using the same method as described for example 110, as a colourless oil in 53% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02 (s, 6H), 1.22-1.30 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 5.40-5.60 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7-20-7.40 (m, 10H); LRMS ESI m/z 513 $[M+H]^+$

Example 112

5-[3-(4-Chloro-3-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile



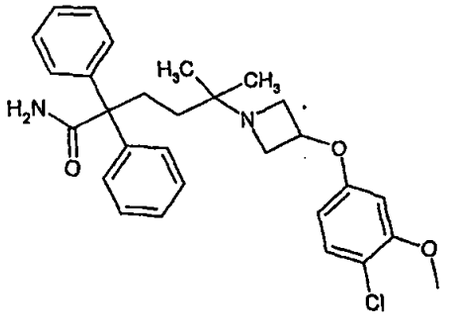
The title compound was prepared from 4-chloro-3-methoxyphenol (EP230379, p52) and the product of preparation 57, using the same method as that described for example 99, as a colourless oil in 85% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.35-1.40 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.62-4.70 (m, 1H), 6.20-6.25 (m, 1H), 6.40-6.43 (m, 1H), 7-18-7.45 (m, 11H); LRMS APCI m/z 475 $[M+H]^+$

1246

Example 113

5-[3-(4-Chloro-3-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

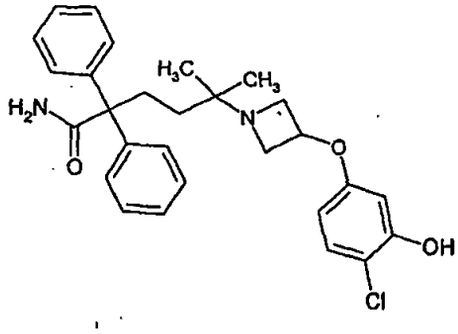


The title compound was prepared from the product of example 112, using the same method as that described for example 100, as a colourless oil in 91% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.85 (s, 6H), 1.08-1.22 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.60-4.72 (m, 1H), 5.30-5.55 (m, 2H), 6.20-6.23 (m, 1H), 6.38-6.41 (m, 1H). 7-18-7.40 (m, 11H); LRMS APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 114

5-[3-(4-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

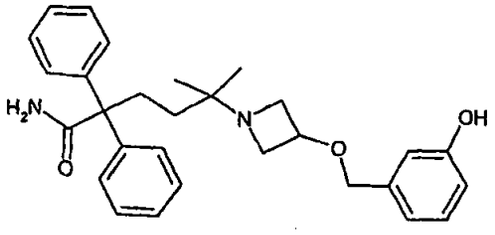


Boron tribromide (1M in dichloromethane, 1.75mL, 1.75mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of example 113 (180mg, 0.36mmol) in dichloromethane (5mL) and the mixture was stirred at 0°C for 1.5 hour. The reaction was then quenched with 0.88 ammonia (30mL) and the solution stirred at room temperature for 18 hours. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane to dichloromethane/methanol/0.88 ammonia (97:3:0.3), afforded the title compound as a colourless foam in 93% yield, 270mg

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.85 (s, 6H), 1.08-1.22 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.58-4.66 (m, 1H), 5.45-5.55 (m, 1H), 5.75-5.90 (m, 1H), 6.25-6.32 (m, 1H), 6.38-6.40 (m, 1H). 7-15-7.40 (m, 11H); LRMS APCI m/z 479 $[M+H]^+$

Example 115

5-[3-(3-Hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

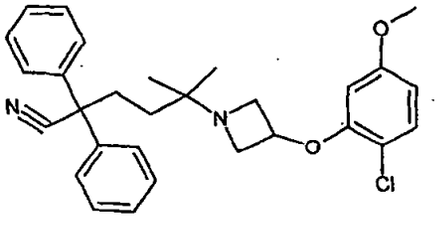


The product of preparation 73 (65mg, 0.131mmol) was treated with 4M hydrochloric acid in dioxane (2mL, 8mmol), water (0.2 ml) was added and the solution stirred at 85°C for 30 minutes. The dioxane was removed in vacuo and the residue partitioned between ethyl acetate (25ml) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (20mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (90/10/1), 75:25 to 50:50, to afford the title compound as a colourless foam in 70% yield, 42mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90(s, 6H), 1.16-1.25(m, 2H), 2.38-2.48(m, 2H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.28-3.40(m, 2H), 4.06-4.17(m, 1H), 4.31 (s, 2H), 5.58-5.74 (br s, 2H), 6.72-6.83 (m, 3H), 7,12-7.20(m, 1H), 7.21-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Example 116

5-[3-(2-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile



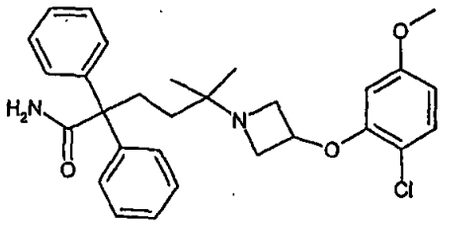
The title compound was prepared from the product of preparation 57 and 2-chloro-5-methoxyphenol, using the same method as that described for example 99, as a brown gum in 55% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.96 (s, 6H), 1.31-1.44(m, 2H), 2.40-2.57 (m, 2H), 3.14-3.35 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.64-4.79 (m, 1H), 6.20-6.25 (m, 1H), 6.39-6.47(m, 1H), 7.20-7.48(m, 11H); LRMS APCI m/z 475 $[M+H]^+$

148

Example 117

5-[3-(2-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

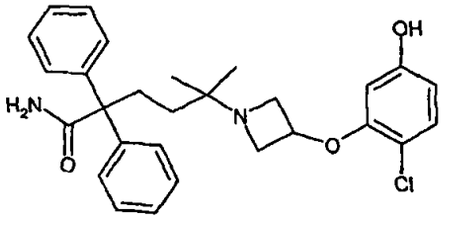


The title compound was prepared from the product of example 116, using the same method as that described for example 100, as a colourless gum in 61% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (s, 6H), 1.11-1.20 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.64-4.72 (m, 1H), 5.48-5.75 (m, 2H), 6.20-6.25 (m, 1H), 6.38-6.45 (m, 1H). 7.20-7.41 (m, 11H); LRMS APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 118

5-[3-(2-Chloro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



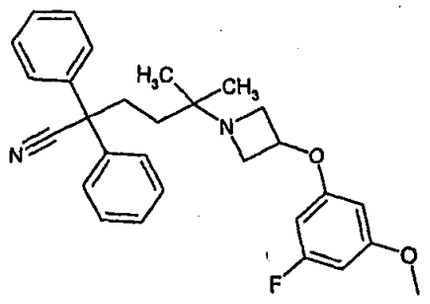
Boron tribromide (1M in dichloromethane, 1.42mL, 1.42mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of example 117 (70mg, 0.142mmol) in dichloromethane (5mL) and the mixture was stirred at 0°C for 1 hour. The reaction was then quenched with 0.88 ammonia (20mL) and the solution stirred at room temperature for 18 hours. The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (20mls). The combined organic solution was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (10mL) and dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (90/10/1), 85:15 to 50:50. The resulting gum was dissolved in methanol (5mls) and 1N hydrochloric acid in diethyl ether (0.5ml) added. The solution was evaporated and the solid recrystallised from ethyl acetate / methanol to give the title compound hydrochloride salt as a purple solid in 30% yield, 22mgs.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 1.28 (s, 6H), 1.33-1.44 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 4.02-4.30 (m, 2H), 4.33-4.62 (m, 2H), 4.95-5.06 (m, 1H), 6.20-6.28 (m, 1H), 6.44-6.49 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.24-7.41 (m, 10H); LRMS APCI m/z 479 $[M+H]^+$

Example 119

5-[3-(3-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

149

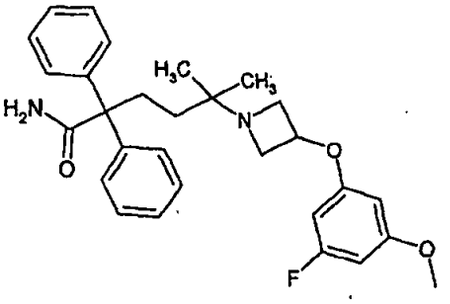


The title compound was prepared from 3-fluoro-5-methoxyphenol (WO2005037763, p95) and the product of preparation 57, using the same method as that described for example 99, as a colourless oil in 90% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.35-1.40 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.58-4.64 (m, 1H), 6.05-6.12 (m, 2H), 6.20-6.26 (m, 1H), 7-22-7.45 (m, 10H); LRMS APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Example 120

5-[3-(3-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

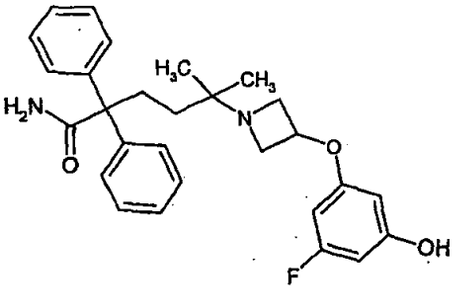


The title compound was prepared from the product of example 119, using the same method as that described for example 100, as a colourless oil in 90% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.42-1.55 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.58-4.66 (m, 1H), 5.40-5.55 (m, 2H), 6.03-6.12 (m, 2H), 6.20-6.25 (m, 1H), 7.22-7.45 (m, 10H).

Example 121

5-[3-(3-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

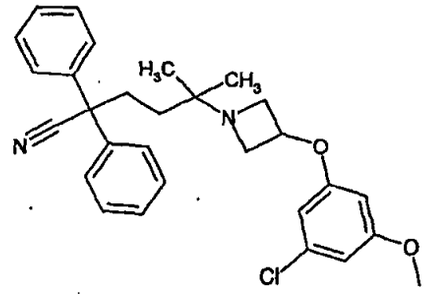


The title compound was prepared from the product of example 120, using the same method as that described for example 108, as a colourless oil in 25% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.20-1.26 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 2H), 4.64-4.70 (m, 1H), 5.50-5.60 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.02-6.06 (m, 1H), 6.18-6.23 (m, 1H), 6.25-6.35 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 10H); LRMS APCI m/z 463 $[M+H]^+$

Example 122

5-[3-(3-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

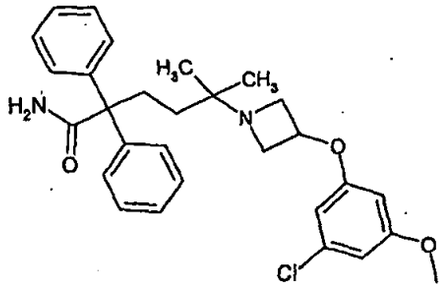


The title compound was prepared from 3-chloro-5-methoxyphenol and the product of preparation 57, using the same method as that described for example 99, as a colourless oil in 75% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.35-1.40 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.58-4.66 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7-22-7.45 (m, 10H); LRMS APCI m/z 475 $[M+H]^+$

Example 123

5-[3-(3-Chloro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



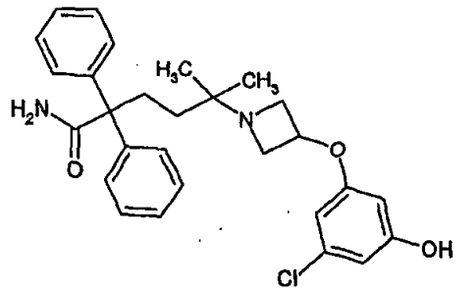
The title compound was prepared from the product of example 122, using the same method as that described for example 100, as a colourless oil in 90% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.15-1.20 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.55-4.63 (m, 1H), 5.40-5.65 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 124

5-[3-(3-Chloro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

151

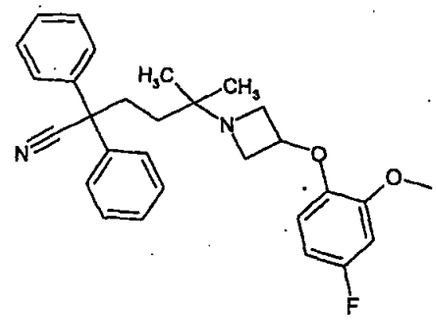


The title compound was prepared from the product of example 123, using the same method as that described for example 114, as a colourless oil in 92% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90 (s, 6H), 1.08-1.18 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 2H), 4.55-4.60 (m, 1H), 5.45 (brs, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H)

Example 125

5-[3-(4-Fluoro-2-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile



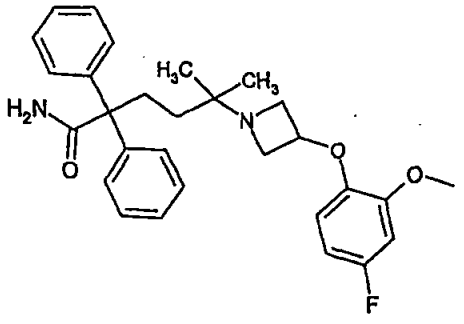
The title compound was prepared from 4-fluoro-2-methoxyphenol and the product of preparation 57, using the same method as that described for example 99, as a colourless oil in 72% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.35-1.40 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.58-4.66 (m, 1H), 6.53-6.65 (m, 3H), 7-22-7.45 (m, 10H); LRMS APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Example 126

5-[3-(4-Fluoro-2-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide

152

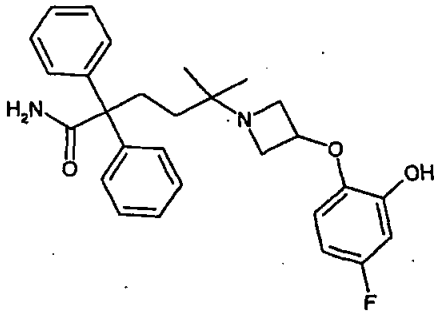


The title compound was prepared from the product of example 125, using the same method as that described for example 100, as a colourless oil in 87% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.10-1.18 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.58-4.66 (m, 1H), 5.50-5.75 (m, 2H), 6.48-6.65 (m, 3H), 7-22-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Example 127

5-[3-(4-Fluoro-2-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide



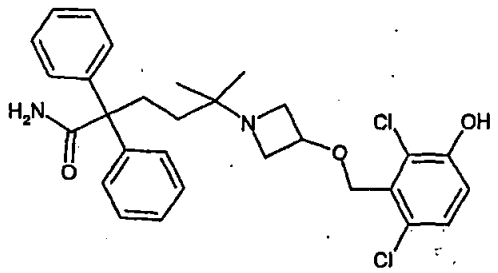
The title compound was prepared from the product of example 126, using the same method as that described for example 114, as a colourless oil in 32% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98 (s, 6H), 1.20-1.28 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 2H), 3.95-3.42 (m, 1H), 4.05-4.18 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 5.40-5.65 (m, 2H), 6.45-6.53 (m, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 10H); LRMS APCI m/z 463 $[M+H]^+$

Example 128

5-[3-(2,6-Dichloro-3-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

153

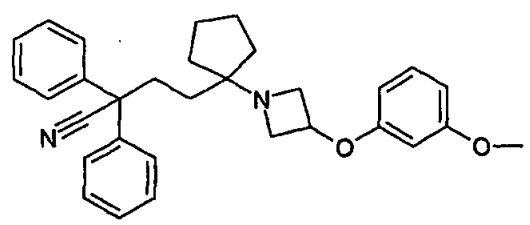


The product of preparation 78 (150mg, 0.265mmol) was treated with 4M hydrochloric acid in dioxane (5mL, 20mmol) and water (0.5 ml) and the solution stirred at 70°C for 25 minutes. The dioxane was removed in vacuo and the residue partitioned between ethyl acetate (30ml) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (20mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate/methanol/0.88 ammonia (90/10/1), 5:1 to 1:3, to afford the title compound in 52% yield, 73mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22 (s, 6H), 1.44-1.53 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.26-4.37 (m, 2H), 4.57-4.64 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.48-5.55 (br m, 1H), 5.78-5.84 (br m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.23-7.38 (m, 10H); LRMS APCI m/z 527$[M+H]^+$

Example 129

4-{1-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyronitrile



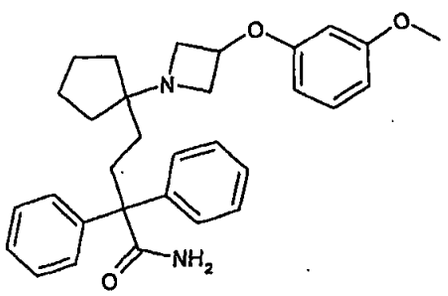
The title compound was prepared from the product of preparation 84 and 3-methoxyphenol, using a similar method to that described in example 99, in 73% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.38 (m, 2H), 1.40-1.65 (m, 6H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.46-2.57 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.64-4.72 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.33-6.37 (m, 1H), 6.48-6.53 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 10H); LRMS APCI m/z 467 $[M+H]^+$

Example 130

4-{1-[3-(3-Methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide

159

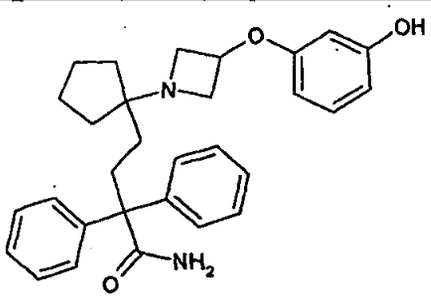


The title compound was prepared from the product of example 129 using a similar method to that described for example 106, in 48% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22-1.70 (m, 10H), 2.46-2.53 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.47-3.59 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.63-4.73 (m, 1H), 5.44-5.60 (br m, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.33-6.36 (m, 1H), 6.48-6.53 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 485$[M+H]^+$

Example 131

4-{1-[3-(3-Hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide

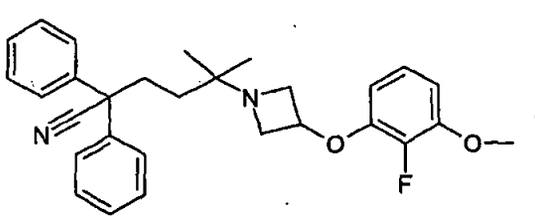


The title compound was prepared from the product of example 130 using a similar method to that described for example 108, in 53% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31-1.47 (m, 6H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 4.75-4.83 (m, 1H), 5.40-5.55 (br m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.36-6.39 (m, 1H), 6.48-6.55 (m, 1H), 6.56-6.67 (br m, 1H), 7.08-7.7.16 (m, 1H), 7.17-7.38 (m, 10H); LRMS APCI m/z 471$[M+H]^+$

Example 132

5-[3-(2-Fluoro-3-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile



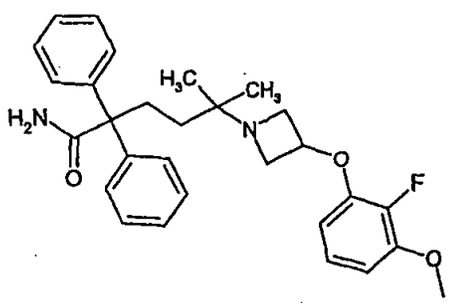
155

The title compound was prepared from the product of preparation 57 and 2-fluoro-3-methoxyphenol (J. Comb. Chem. 2002, 4, 329), using a similar method to that described for example 99, in 73% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.34-1.40 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.65-4.74 (m, 1H), 6.34-6.39 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.25-7.47 (m, 10H); LRMS APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Example 133

5-[3-(2-Fluoro-3-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

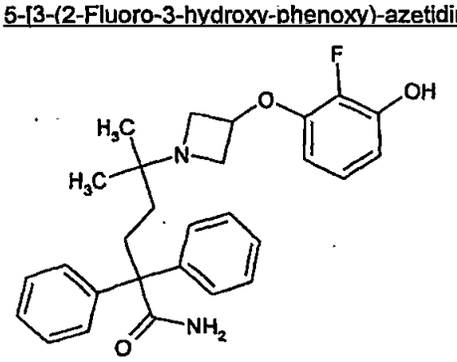


The title compound was prepared from the product of example 132, using the same method as that described for example 100, as a colourless oil in 72% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.17-1.25 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.65-4.74 (m, 1H), 5.46-5.75 (br m, 2H), 6.20-6.27 (m, 1H), 6.56-6.63 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Example 134

5-[3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



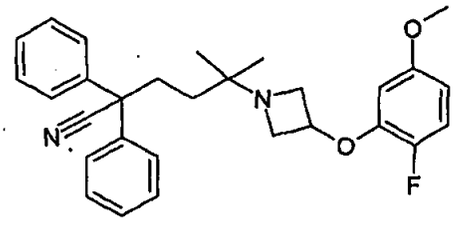
Boron tribromide (1M in dichloromethane, 1.5mL, 1.5mmol) was added to an ice-cooled solution of the product of example 133 (45mg, 0.094mmol) in dichloromethane (5mL) and the mixture was stirred at 0°C for 45 minutes. The reaction was warmed to room temperature. After 15 min, a further 1.5mL boron tribromide was added. After 20 minutes, the reaction was quenched with 0.88 ammonia (20mL) and the solution stirred at room temperature for 18 hours. The organic layer was separated and washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (10mL) and dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with

dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 100:0:0 to 98:2:0.2 to give the title compound in 100% yield (44mg).

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.17-1.26 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H), 4.65-4.74 (m, 1H), 5.49-5.76 (br m, 2H), 6.20-6.27 (m, 1H), 6.57-6.62 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.23-7.38 (m, 10H); LRMS APCI m/z 463 $[M+H]^+$

Example 135

5-[3-(2-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

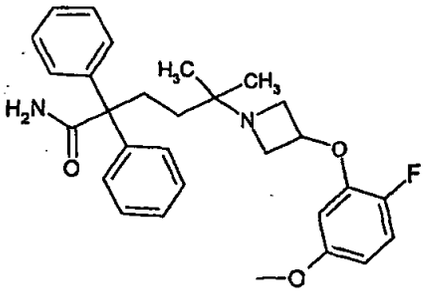


The title compound was prepared from the product of preparation 57 and 2-fluoro-5-methoxyphenol (J. Can. Chem. 1988, 66, 1479), using a similar method to that described for example 99, in 68% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.36-1.42 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.65-4.74 (m, 1H), 6.27-6.34 (m, 1H), 6.38-6.42 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.25-7.47 (m, 10H); LRMS APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Example 136

5-[3-(2-Fluoro-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

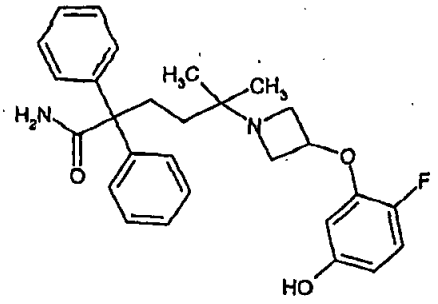


The title compound was prepared from the product of example 135, using the same method as that described for example 100, as a colourless oil in 96% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (s, 6H), 1.12-1.20 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.60-4.72 (m, 1H), 5.46-5.60 (br m, 1H), 5.65-5.75 (br m, 1H), 6.25-6.33 (m, 1H), 6.34-6.40 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Example 137

5-[3-(2-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

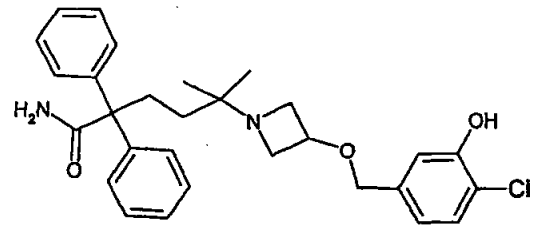


The title compound was prepared from the product of example 136 using the same method as that described for example 118, as a colourless oil in 51% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04 (s, 6H), 1.22-1.33 (m, 2H), 2.46-2.57 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.75-4.86 (m, 1H), 5.72-5.82 (br m, 1H), 6.35-6.48 (m, 3H), 6.83-6.92 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 10H); LRMS APCI m/z 463 $[M+H]^+$

Example 138

5-[3-(4-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

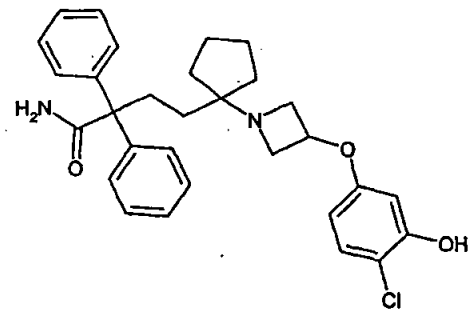


The title compound was prepared from the product of preparation 86, using the same method as that described for example 115, as a colourless oil in 37% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (s, 6H), 1.15-1.20 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 5.55-5.80 (br m, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 11H); LRMS APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 139

4-{1-[3-(4-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide



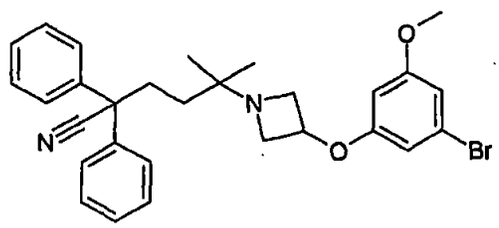
The title compound was prepared from the product of preparation 88, using the same method as that described for example 115, as a colourless oil in 20% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22-1.60 (m, 8H), 1.60-1.73 (m, 2H), 2.43-2.55 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.62-4.73 (m, 1H), 5.48-5.62 (br m, 1H), 6.11-6.25 (br m, 1H), 6.26-6.35 (m, 1H), 6.36-6.40 (m, 1H), 7.15-7.38 (m, 11H); LRMS APCI m/z 505 $[M+H]^+$

158

Example 140

5-[3-(3-Bromo-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile

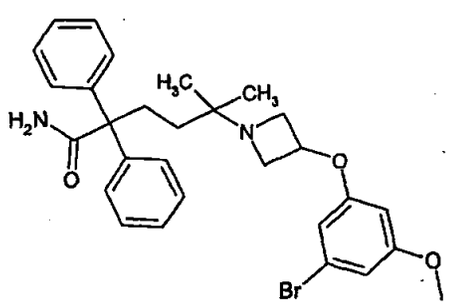


The title compound was prepared from the product of preparation 57 and the product of preparation 89, using a similar method to that described for example 99, in 90% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.33-1.40 (m, 2H), 2.42-2.53 (m, 2H), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.60-4.66 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.24-7.46 (m, 10H); LRMS ESI m/z 519 $[M+H]^+$

Example 141

5-[3-(3-Bromo-5-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



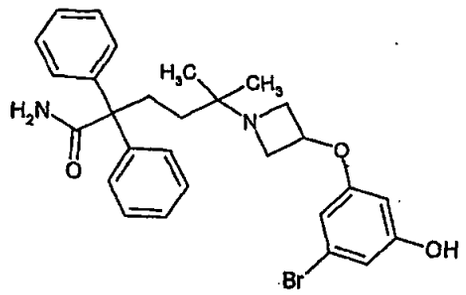
The title compound was prepared from the product of example 140, using the same method as that described for example 100, as a colourless oil in 80% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (s, 6H), 1.12-1.18 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.56-4.63 (m, 1H), 5.45-5.58 (br m, 1H), 5.95 -6.08 (br m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H); LRMS ESI m/z 539 $[M+H]^+$

Example 142

5-[3-(3-Bromo-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

159

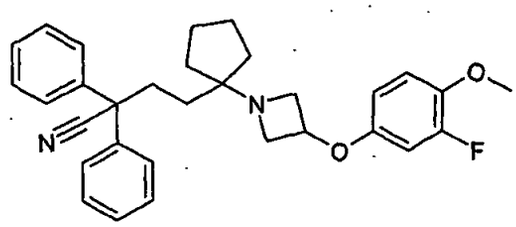


The title compound was prepared from the product of example 141, using the same method as that described for example 114, as a colourless foam in 27% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.18-1.25 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 5.45-5.58 (br m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.20 -6.35 (br m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 10H); LRMS ESI m/z 525 $[M+H]^+$

Example 143

4-{1-[3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyronitrile



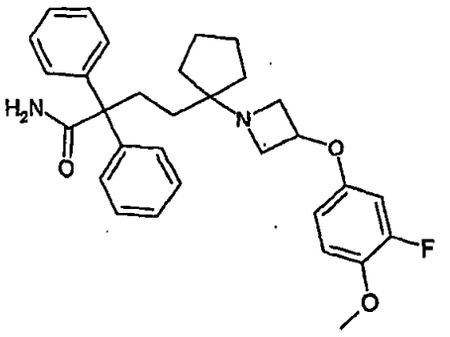
The title compound was prepared from the product of preparation 84 and 3-fluoro-4-methoxyphenol (J. Het. Chem., 1989, 26, 1547) using a similar method to that described for example 99, in 75% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.39 (m, 2H), 1.40-1.65 (m, 6H), 1.65-1.77 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.66-4.74 (m, 1H), 6.27-6.33 (m, 1H), 6.35-6.43 (m, 1H), 6.94-7.03 (m, 1H), 7.24-7.48 (m, 10H); LRMS ESI m/z 485 $[M+H]^+$

Example 144

4-{1-[3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide

160

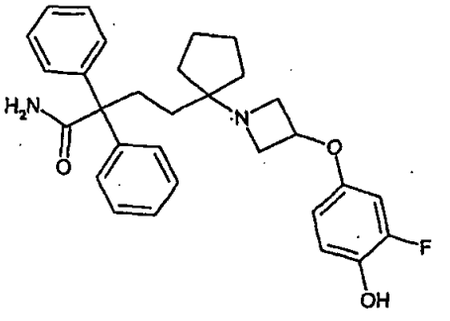


The title compound was prepared from the product of example 143, using the same method as that described for example 100, as a colourless foam in 65% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20-1.37 (m, 4H), 1.39-1.58 (m, 4H), 1.58-1.67 (m, 2H), 2.40-2.53 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.60-4.71 (m, 1H), 5.50-5.67 (br m, 1H), 6.17-6.38 (m, 3H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.18-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 503 $[M+H]^+$

Example 145

4-[1-[3-(3-Fluoro-4-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl]-2,2-diphenyl-butyramide

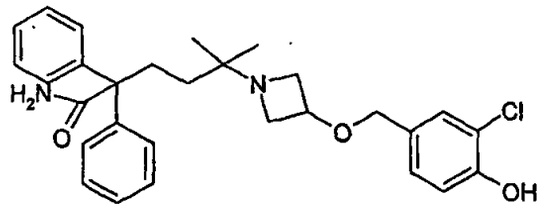


The title compound was prepared from the product of example 144, using a similar method to that described for example 114, as a colourless foam in 25% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31-1.47 (m, 6H), 1.48-1.62 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H), 2.43-2.54 (m, 2H), 3.27-3.37 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 2H), 4.75-4.84 (m, 1H), 5.44-5.56 (br m, 1H), 6.22-6.28 (m, 1H), 6.38-6.44 (m, 1H), 6.84-7.00 (m, 2H), 7.16-7.34 (m, 10H).

Example 146

5-[3-(3-Chloro-4-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



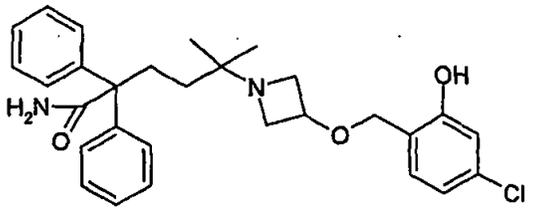
161

The product of preparation 94 (100mg, 0.19mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (10mL) and sodium borohydride (47mg, 1.2mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (22mg, 0.02mmol) were added. After stirring at 45°C for 30 minutes, the reaction was cooled to room temperature and quenched with a few drops of glacial acetic acid. The reaction was basified with saturated sodium hydrogen carbonate solution. The organics were extracted with ethyl acetate (20mL) the organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 95:5:0.5, afforded the title compound in 38% yield, 35mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90 (s, 6H), 1.12-1.20 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.53-5.65 (br m, 2H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 11H); LRMS APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 147

5-[3-(4-Chloro-2-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide

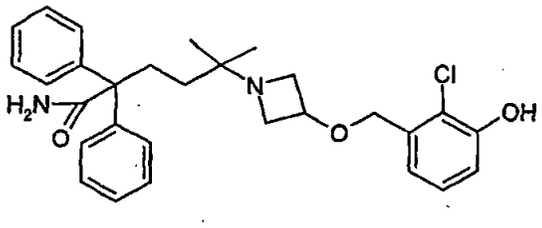


The title compound was prepared from the product of preparation 98 using a similar method to that described for example 146, in 19% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (s, 6H), 1.12-1.20 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 3.04-3.15 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.56-5.74 (br m, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.23-7.38 (m, 10H); LRMS ESI m/z 493 $[M+H]^+$

Example 148

5-[3-(2-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



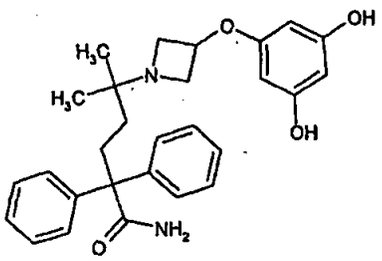
The title compound was prepared from the product of preparation 103 using a similar method to that described for example 128, in 25% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.12-1.24 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 5.37-5.60 (br m, 2H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H); LRMS APCI m/z 493 $[M+H]^+$

162

Example 149

5-[3-(3,5-Dihydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



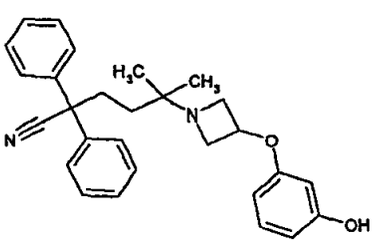
1,3,5-trihydroxybenzene dihydrate (10g, 79mmol) was placed in a round bottomed flask equipped with a Dean Stark trap and dehydrated using 23mL toluene. After removal of the water and concentration in vacuo, the dry phenol was isolated as a white solid.

A mixture of caesium carbonate (107mg, 0.33mmol) and anhydrous 1,3,5-trihydroxybenzene (125mg, 0.99mmol) in N,N-dimethylformamide (3mL) was stirred at 80°C for 10 minutes. The product of preparation 104 (142mg, 0.33mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 10 minutes. The crude material was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (30mL), the organic layer was separated and the aqueous re-extracted with ethyl acetate (2x20mL). The combined organics were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with pentane: (90:10:1 ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia), 100:1 to 30:70, to afford the title compound as a colourless gum in 5% yield, 7mg.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (s, 6H), 1.20-1.28 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 4.48-4.58 (m, 1H), 5.62-5.65 (br s, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.35-6.40 (br s, 1H), 7.15-7.28 (m, 10H); LRMS APCI m/z 461$[M+H]^+$

Example 150

5-[3-(3-Hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanenitrile



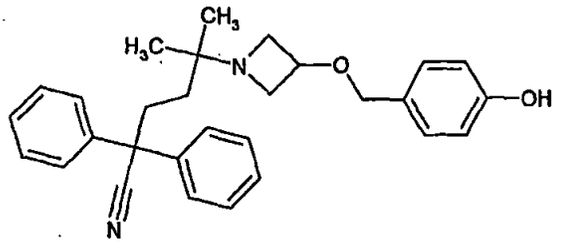
The title compound was prepared from the product of preparation 105, using the same method as that described in example 109, as a colourless oil in 73% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98 (s, 6H), 1.35-1.40 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.45-3.57 (m, 2H), 4.64-4.72 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.30-6.35 (m, 1H), 6.42-6.48 (m, 1H), 7.05 -7.15 (m, 1H), 7.25-7.42 (m, 10H); LRMS APCI m/z 427 $[M+H]^+$

Example 151

163

5-[3-[(4-Hydroxybenzyl)oxy]azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanenitrile

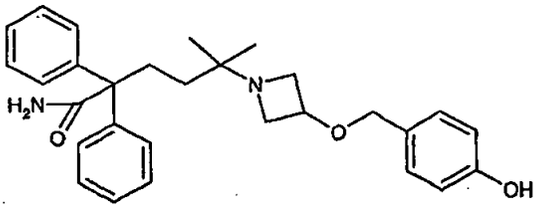


The title compound was prepared from the products of preparations 56 and 66, using the same method as that described for example 101, in 15% yield.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95(s, 6H), 1.32-1.40(m, 2H), 2.40-2.48(m, 2H), 3.04-3.08(m, 2H), 3.26-3.35(m, 2H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.32(s, 2H), 6.72-6.76(m, 2H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.18-7.46(m, 10H)

Example 152

5-[3-(4-Hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide



The title compound was prepared from the product of preparation 108 using a similar method to that described for example 146, in 53% yield.

^{1}HNMR(400MHz, MeOD) δ: 0.95 (s, 6H), 1.23-1.28 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 4.01-4.18 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 5.55-5.65 (br s, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 10H); LRMS ESI m/z 459 $[M+H]^+$

Potency assay

M_3 potency was determined in CHO-K1 cells transfected with the NFAT-Betalactamase gene. CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human muscarinic M_3 receptor were transfected with the NFAT_β-Lac_Zeo plasmid. Cells were grown in DMEM with Glutamax-1, supplemented with 25mM HEPES(Life Technologies 32430-027), containing 10% FCS (Foetal Calf Serum; Sigma F-7524), 1nM Sodium pyruvate (Sigma S-8636), NEAA (non-Essential Amino Acids; Invitrogen 11140-035) and 200μg/ml Zeocin (Invitrogen R250-01).

hM_3 β-Lac Assay Protocol

Cells were harvested for assay when they reached 80-90% confluency using enzyme free cell Dissociation Solution (Life technologies 13151-014) incubated with the cells for 5 min at 37°C in an atmosphere containing 5% CO_2. Detached cells were collected in warmed growth

169

media and centrifuged at 2000rpm for 10min, washed in PBS (Phosphate Buffered Saline; Life Technologies 14190-094) and centrifuged again as just described. The cells were re-suspended at $2x10^5$ cells/ml in growth medium (composition as described above). 20µl of this cell suspension was added to each well of a 384 well black clear bottomed plate (Greiner Bio One 781091-PFI). The assay buffer used was PBS supplemented with 0.05% Pluronic F-127 (Sigma 9003-11-6) and 2.5% DMSO. Muscarinic M_3 receptor signalling was stimulated using 80nM carbamyl choline (Aldrich N240-9) incubated with the cells for 4h at 37°C /5% CO_2 and monitored at the end of the incubation period using a Tecan SpectraFluor+ plate reader (λ - excitation 405nm, emission 450nm and 503nm). M_3 receptor antagonists under test were added to the assay at the beginning of the 4h incubation period and compound activity measured as the concentration dependent inhibition of the carbamyl choline induced signal. Inhibition curves were plotted and IC_{50} values generated using a 4-parameter sigmoid fit and converted to Ki values using the Cheng-Prusoff correction and the K_D value for carbamyl choline in the assay.

It has thus been found that carboxamide derivatives of formula (I) according to the present invention that have been tested in the above assay show M_3 receptor antagonist activity as listed in the table below:

Example Number	Cell based β-lactamase M_3 Ki (nM)
1	8.34
2	0.251
4	1.55
6	1.02
7	0.212
9	1.87
11	3.27
12	0.300
13	0.512
14	1.32
15	4.25
16	1.85
17	5.11
18	6.96
19	5.56
20	108
21	0.155
23	0.762
24	20.7
26	1.67
28	47.4
29	2.26
30	0.333
31	45.1
32	36.4
34	6.57
35	7.28
36	17.6
37	5.01

165

38	0.996
39	1.97
40	6.09
42	22.1
43	5.35
44	32.2
46	1.74
49	48.5
50	3.18
51	0.623
52	2.16
53	0.334
54	3.62
58	1580
61	9.85
62	57.4
63	28.7
64	65.6
65	62.7
66	45.4
67	10.7
68	9.88
69	111
70	19.1
71	113
72	1.23
73	0.852
74	<0.560
76	0.582
77	4.96
78	0.917
79	16.2
81	35.4
82	7.96
83	30.0
84	6.97
85	3.19
86	1.26
88	71.9
89	159
90	0.268
91	22.6
92	2.13
93	26.8
94	12.4
95	2.25
96	6.51
98	139
99	65.7
100	0.430
102	0.0636
104	0.0488
105	1.94
107	0.132
108	0.201
109	10.8
110	7.33
111	76.9

166

113	7.22
114	1.94
115	0.176
118	40.7
121	0.604
124	0.223
127	110
128	8.19
131	0.728
134	0.258
137	0.713
138	0.468
139	5.39
142	8.05
145	10.8
146	0.247
147	33.4
148	0.353
149	0.714
150	1.05
151	0.191
152	0.229

Guinea Pig Trachea assay

Male, Dunkin-Hartley guinea-pigs weighing 350-450g are culled in a rising concentration of CO_2, followed by exsanguinations of the vena cava. Tracheas are dissected from the larynx to the entry point into the chest cavity and then placed in fresh, oxygenated, modified Krebs buffer solution (Krebs containing 10μM propranolol, 10μM guanethidine and 3μM indomethacin) at room temperature. The tracheas are opened by cutting through the cartilage opposite the trachealis muscle. Strips approximately 3-5 cartilage rings wide are cut. A cotton thread is attached to the cartilage at one end of the strip for attachment to the force transducer and a cotton loop made at the other end to anchor the tissue in the organ bath. The strips are mounted in 5ml organ baths filled with warm (37°C) aerated modified Krebs. The pump flow rate is set to 1.0 ml/ min and the tissues washed continuously. Tissues are placed under an initial tension of 1000mg. Tissues are re-tensioned after 15 and 30 minutes, then allowed to equilibrate for a further 30-45 minutes.

Tissues are subjected to electrical field stimulation (EFS) of the following parameters: 10s trains every 2 minutes, 0.1ms pulse width, 10Hz and 10-30V. The voltage is raised 5V every 10min within the stated range until a maximum contractile response for each tissue is observed. This just maximum voltage for each tissue is then used throughout the remainder of the experiment. Following equilibration to EFS for 20min, the pump is stopped, and after 15min control readings are taken over a 8-10 min period (4-5 responses). Compound is then added to each tissue as a bolus dose at 30xKi (determined at the human M_3 receptor expressed in CHO cells in a filtration binding assay), and left to incubate for 2h. Compound is then washed from tissues using a rapid wash with modified Krebs for 1min and flow is restored to 1ml/min for the remainder of the experiment. At the end of the experiment tissues are challenged with histamine (1μM) to determine viability. Readings taken during the

167

experiment are automatically collected using Notocord ® software. The raw data are converted into percent response taking into account measurements of inhibition of the EFS response. After starting washout, the times taken for the tissue to recover by 25% from the inhibition induced are recorded and used as a measure of compound duration of action. Tissue viability limits the duration of the experiment to 16h post-compound washout. Compounds are typically tested at n=2 to 5 to estimate duration of action.

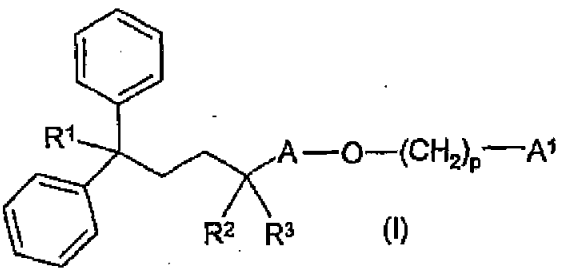
Alternatively the following Guinea Pig Trachea assay can also be used:

Trachea were removed from male Dunkin-Hartley guinea-pigs (wt 350-450g) and following removal of adherent connective tissue, an incision was made through the cartilage opposite the trachealis muscle and tracheal strips 3-5 cartilage rings wide prepared. The tracheal strips were suspended between an isometric strain gauge and a fixed tissue hook with the muscle in the horizontal plane in 5ml tissue baths under an initial tension of 1g and bathed in warmed (37°C) aerated (95%O_2/5%CO_2) Krebs solution containing 3μM indomethacin and 10μM guanethidine. The tissues were positioned between parallel platinum wire electrodes (~1cm gap). A constant 1ml/min flow of fresh Krebs solution (of the above composition) was maintained through the tissue baths using peristaltic pumps. The tissues were allowed to equilibrate for an hour with re-tensioning to 1g at 15min and 30min from the start of the equilibration period. At the end of the equilibration, tissues were electrically field stimulated (EFS) using the following parameters: 10V, 10Hz 0.1ms pulse width with 10sec trains every 2 min. In each tissue a voltage response curve was constructed over the range 10v – 30V (keeping all other stimulation parameters constant) to determine a just maximal stimulation. Using these stimulation parameters EFS responses were 100% nerve mediated and 100% cholinergic as confirmed by blockade by 1μM tetrodotoxin or 1μM atropine. Tissues were then repeatedly stimulated at 2 min intervals until the responses were reproducible. The peristaltic pump was stopped 20 min prior to the addition of the study compound and the average twitch contraction over the last 10min recorded as the control response. The study compound was added to the tissue baths, with each tissue receiving a single concentration of compound and allowed to equilibrate for 2h. At 2h post addition the inhibition of the EFS response was recorded and IC_{50} curves generated using a range of compound concentrations over tracheal strips from the same animal. The tissues were then rapidly washed and the 1ml/min perfusion with Krebs solution re-established. Tissues were stimulated for a further 16h and recovery of the EFS response recorded. At the end of the 16h, 10μM histamine was added to the baths to confirm tissue viability. The just max concentration (tested concentration giving a response > 70% inhibition but less than 100%) of antagonist was identified from the IC_{50} curve and the time to 25% recovery of the induced inhibition (T_{25}) calculated in tissues receiving this concentration. Compounds are typically tested at n=2 to 5 to estimate duration of action.

168

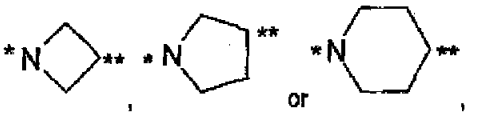
Claims

1. A compound of formula (I)



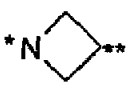
wherein,

- R^1 is CN or $CONH_2$;
- A is selected from



wherein * and ** represent the attachment points, ** being linked to the oxygen,

- R^2 and R^3 are methyl or where A is a group of formula



R^2 and R^3 may also together form with the carbon atom to which they are linked a cyclopentane ring;

- p is 0 or 1;
- A^1 is selected from

a) phenyl optionally substituted with 1, 2 or 3 groups independently selected from halo, CN, CF_3, OR^4, SR^4, OCF_3, $(C_1$-$C_4)$alkyl and phenyl optionally substituted with OH;

b) naphthyl optionally substituted with 1 or 2 groups selected from halo, CN, CF_3, OR^4, SR^4, OCF_3 and $(C_1$-$C_4)$alkyl;

c) a 9 or 10-membered bicyclic aromatic heterocyclic group, containing from 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from O, S or N, said heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from OR^4, $(C_1$-$C_4)$alkyl and halo;

- R^4 is H or $(C_1$-$C_4)$alkyl;

or, if appropriate, the pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

2. A compound according to claim 1 where R^1 is $CONH_2$.

3. A compound according to claim 1 or 2 where p is 0.

4. A compound according to claim 1 or 2 where p is 1.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 where A^1 is phenyl optionally substituted with 1, 2 or 3 groups, independently selected from F, Cl, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3 and CH_3.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 where A^1 is phenyl optionally substituted with 1 or 2 groups independently selected from F, Cl, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3 and CH_3.

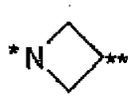
7. A compound according to any one of claims 1 to 4 where A^1 is naphthyl optionally substituted with OH.

8. A compound according to any one of claims 1 to 4 where A^1 is selected from indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, isobenzothienyl, quinazolyl, quinoxalyl, phthalazinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzoxadiazolyl, benzisoxadiazolyl, benzothiadiazolyl and benzisothiadiazolyl.

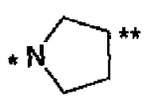
9. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein A^1 is benzoxazolyl.

10. A compound according to any one of claims 1 to 9 where R^2 and R^3 are methyl.

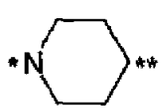
11. A compound according to any one of claims 1 to 10 where A is a group of formula



12. A compound according to any one of claims 1 to 10 where A is a group of formula



13. A compound according to any one of claims 1 to 10 where A is a group of formula



14. A compound according to claim 1, said compound being selected from:

5-Methyl-5-[(3S)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide;

5-Methyl-5-[(3R)-3-phenoxypyrrolidin-1-yl]-2,2-diphenylhexanamide;

5-[(3S)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-[(3R)-3-(3-Hydroxyphenoxy)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-[(3S)-3-(3-Fluoro-5-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;

5-[(3S)-3-(2-Fluoro-3-Hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;

5-[(3R)-3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-[(3R)-3-(2-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-Methyl-5-(4-phenoxypiperidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanamide;

5-[4-(3-hydroxyphenoxy)piperidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-Methyl-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-2,2-diphenylhexanamide;

5-[3-(3-Hydroxyphenoxy)azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-[3-(4-Chloro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-[3-(3-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;

5-{3-(3-Chloro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl}-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide;
4-{1-[3-(3-Hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-cyclopentyl}-2,2-diphenyl-butyramide;
5-[3-(2-Fluoro-3-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide;
5-[3-(2-Fluoro-5-hydroxy-phenoxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide; and,
5-[3-(4-Chloro-3-hydroxy-benzyloxy)-azetidin-1-yl]-5-methyl-2,2-diphenyl-hexanoic acid amide or, if appropriate, the pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

15. A pharmaceutical composition comprising at least an effective amount of a compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 to 14 or a pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

16. A compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 to 14 or a pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, for use as a medicament.

17. The use of a compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 to 14 or of a pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, for the manufacture of a drug having a M_3 receptor antagonist activity.

18. The use of a compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 to 14 or of a pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, for the manufacture of a drug for the treatment of treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of

- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,
- bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis,
- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced

171

asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolytis,

- acute lung injury,

- bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

19. Combination of a compound according to any one of claims 1 to 14 with other therapeutic agent(s) selected from:

(a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,

(b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB_4, LTC_4, LTD_4, and LTE_4,

(c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists,

(d) α_1- and α_2-adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,

(e) short or long acting β_2 agonists,

(f) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,

(g) Theophylline,

(h) Sodium cromoglycate,

(i) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs),

(j) Oral and inhaled glucocorticosteroids,

(k) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,

(l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF-α) agents,

(m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,

(n) Kinin-B_1- and B_2-receptor antagonists,

(o) Immunosuppressive agents,

(p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),

(q) Tachykinin NK_1, NK_2 and NK_3 receptor antagonists,

(r) Elastase inhibitors,

(s) Adenosine A2a receptor agonists,

(t) Inhibitors of urokinase,

(u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,

(v) Modulators of the NFκB pathway, e.g. IKK inhibitors,

(w) modulators of cytokine signalling pathyways such as p38 MAP kinase or syk kinase,

(x) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,

(y) Antibiotics,

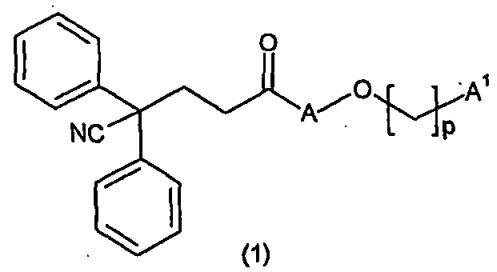
(z) HDAC inhibitors,

(aa)PI3 kinase inhibitors, and,

(bb)CXCR2 antagonists.

172

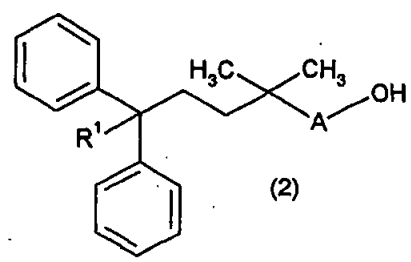
20. An intermediate of formula



(1)

wherein A, p and A^1 are as defined in claim 1.

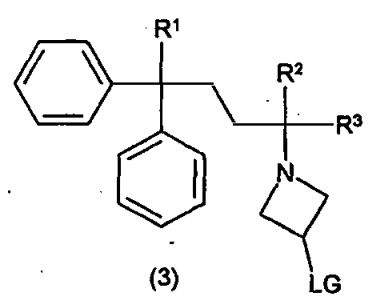
21. An intermediate of formula



(2)

wherein A and R^1 are as defined in claim 1.

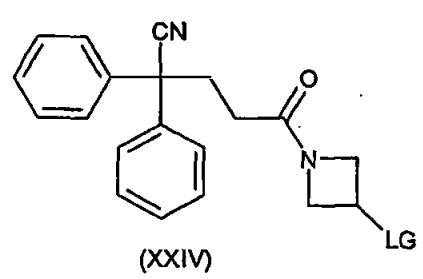
22. An intermediate of formula



(3)

wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and LG is a suitable leaving group.

23. An intermediate of formula

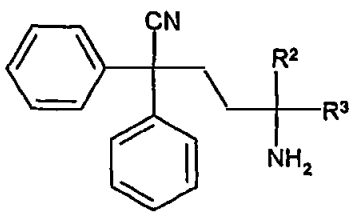


(XXIV)

wherein LG is a suitable leaving group.

173

24. An intermediate of formula



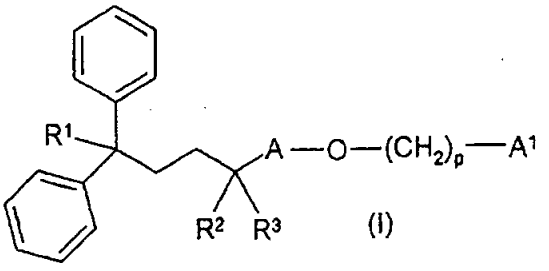
(XVII)

wherein R^2 and R^3 are as defined in claim 1.

179

DERIVADOS DE CARBOXAMIDA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que R^1, R^2, R^3, A, A^1 y p tienen los significados indicados más adelante, y a procedimientos e intermedios para la preparación de, a composiciones que los contienen y a los usos de tales derivados.

Los receptores muscarínicos colinérgicos son miembros de la super-familia de receptores acoplados a la proteína G y además se dividen en 5 subtipos, de M_1 a M_5. Los subtipos de receptores muscarínicos están amplia y diferencialmente expresados en el cuerpo. Se han clonado genes para los 5 subtipos y de estos, los receptores M_1, M_2 y M_3 se han caracterizado extensa y farmacológicamente en el tejido animal y humano. Los receptores M_1 se expresan en el cerebro (corteza e hipocampo), glándulas y en los ganglios de los nervios simpático y parasimpático. Los receptores M_2 se expresan en el corazón, cerebelo, músculo liso y en las sinapsis del sistema nervioso autónomo. Los receptores M_3 se expresan en el cerebro, glándulas y músculo liso. En las vías respiratorias, la estimulación de receptores M_3 provoca la contracción del músculo liso de las vías respiratorias dando lugar a broncoconstricción, mientras que en las glándulas salivales la estimulación del receptor M_3 aumenta la secreción de fluido y mucosa dando lugar a un

175

aumento de la salivación. Se entiende que los receptores M_2 expresados en el músculo liso son pro-contráctiles mientras que los receptores M_2 pre-sinápticos modulan la liberación de acetilcolina de los nervios parasimpáticos. La estimulación de los receptores M_2 expresados en el corazón produce bradicardia.

Los antagonistas muscarínicos de corta y larga actuación se usan en el tratamiento del asma y de COPD; estos incluyen agentes de corta actuación Atrovent® (bromuro de ipratropio) y Oxivent® (bromuro de oxitropio) y el agente de larga actuación Spiriva® (bromuro de tiotropio). Estos compuestos producen broncodilatación después de administración inhalada. Además de mejoras en los valores espirométricos, el uso de anti-muscarínicos en enfermedad pulmonar obstrutiva crónica (COPD) está asociado con mejoras en el estado de salud y en los valores de la calidad de vida.

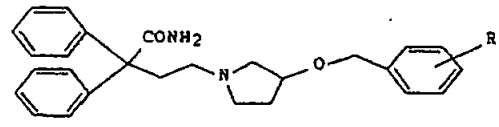
Como consecuencia de la amplia distribución de receptores muscarínicos en el cuerpo, la exposición sistémica significativa a antagonistas muscarínicos está asociada con efectos tales como boca seca, estreñimiento, midriasis, retención urinaria (todos mediado predominantemente por el bloqueo de los receptores M_3) y taquicardia (mediada por el bloqueo de los receptores M_2). Un efecto secundario que se presenta comúnmente tras la administración inhalada de la dosis terapéutica de los actuales antagonistas muscarínicos no selectivos clínicamente usados es boca seca y aunque esto se presenta como sólo de intensidad leve, limita la dosis del agente inhalado dado.

Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de mejores antagonistas del receptor M_3 que tengan un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo en cuanto a potencia, farmacocinética o duración de la acción. En este contexto, la

176

presente invención se refiere a nuevos antagonistas del receptor M_3. En particular, existe la necesidad de antagonistas del receptor M_3 que tengan un perfil farmacológico adecuado para una administración por la vía de inhalación.

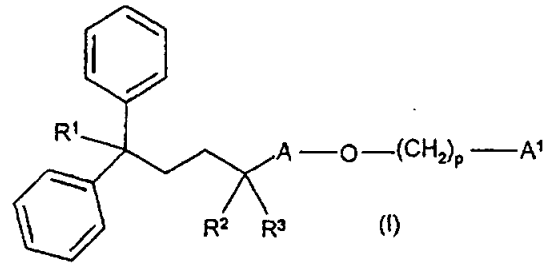
La bibliografía científica describe muchos compuestos que tienen una actividad antagonista del receptor muscarínico. Como ejemplo, el documento EP0948964A1 describe compuestos de fórmula



I

en la que R indica un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior.

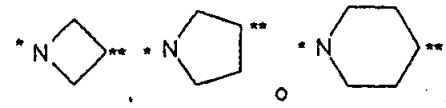
La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que,

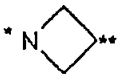
- R^1 es CN o $CONH_2$;
- A se selecciona entre



o

en la que * y ** representan los puntos de unión, estando ** unido al oxígeno,

- R^2 y R^3 son metilo o cuando A es un grupo de fórmula



R^2 y R^3 también pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopentano;

- p es 0 ó 1;

- A^1 se selecciona entre

a) fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3, OR^4, SR^4, OCF_3, alquilo (C_1-C_4) y fenilo opcionalmente sustituido con OH;

b) naftilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3, OR^4, SR^4, OCF_3 y alquilo (C_1-C_4);

c) un grupo heterocíclico aromático bicíclico de 9 ó 10 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S o N, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OR^4, alquilo (C_1-C_4) y halo;

-R^4 es H o alquilo (C_1-C_4);

o, si es apropiado, las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En la fórmula general anterior (I), alquilo (C_1-C_4) se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Esto también se aplica si tienen sustituyentes o aparecen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales O-alquilo (C_1-C_4), radicales S-alquilo (C_1-C_4), etc. Son ejemplos de radicales alquilo (C_1-C_4) adecuados metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo... Son ejemplos

178

de radicales O-alquilo (C_1-C_4) adecuados metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *iso*-propiloxi, *n*-butiloxi, *iso*-butiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi...

Son ejemplos de un grupo heterocíclico, aromático, bicíclico, de 9 ó 10 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S o N, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, quinazolilo, quinoxalilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, bencisoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y bencisotiadiazolilo.

Los grupos heterocíclicos, aromáticos, bicíclicos, de 9 ó 10 miembros preferidos son benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, isoquinolilo y quinolilo. Se prefiere particularmente benzoxazolilo.

Halo se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo constituido por fluoro, cloro, bromo y yodo. Los grupos halo preferidos son fluoro y cloro.

En los compuestos anteriores de fórmula (I) y en los intermedios útiles para su preparación, se prefieren las siguientes definiciones:

Preferiblemente, R^1 es $CONH_2$.

Preferiblemente, R^4 es H o CH_3.

Preferiblemente, A^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3 y CH_3. Más preferiblemente, A^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3 y CH_3.

Preferiblemente, A^1 es naftilo opcionalmente sustituido con OH.

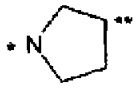
Preferiblemente, A^1 es benzoxazolilo.

Preferiblemente, R^2 y R^3 son metilo.

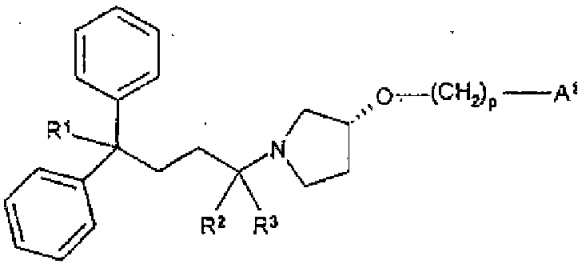
En una realización preferida, p es 0.

En otra realización preferida, p es 1.

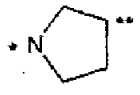
En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) en la que A es un grupo de fórmula



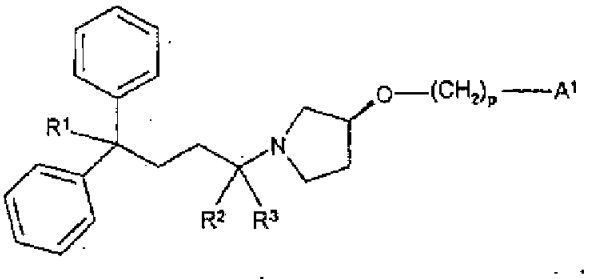
tiene la siguiente configuración (R):



En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) en la que A es un grupo de fórmula



tienen la siguiente configuración (S):



Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son:

5-Metil-5-[(3*S*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-Metil-5-[(3*S*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida;

5-Metil-5-[(3*R*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-Metil-5-[(3*R*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(3-Metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[(3*S*)-3-(3-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[(3*R*)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[(3*S*)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-Metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-Metil-5-[(3*S*)-3-(3-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(1,3-Benzoxazol-6-iloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(4-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(3-Bromofenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{(3*S*)-3-[(3'-Hidroxibifenil-4-il)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{(3*S*)-3-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{(3*S*)-3-[(6-Hidroxi-2-naftil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(2-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

181

5-[(3*S*)-3-(4-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(4-hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(4-Trifluorometil-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[(3*R*)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[(3*R*)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-hidroxi-5-metil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-hidroxi-2-metil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2,4-dicloro-5-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4,5-dicloro-2-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-cloro-5-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-cloro-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

182

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-cloro-2-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-cloro-3-Metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-cloro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-cloro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-cloro-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

5-[(3*R*)-3-(3-Cloro-2-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-cloro-2-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-cloro-2-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

183

5-[(3*R*)-3-(3-Metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-Metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-fluoro-3-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-fluoro-3-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-hidroxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

5-{(3*S*)-3-[(3-Bromobencil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-{(3*S*)-3-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[(3*S*)-3-(Bifenil-3-ilmetoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-{(3*S*)-3-[(2'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-{(3*S*)-3-[(4-Bromobencil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

189

5-{(3*S*)-3-[(3'-Hidroxibifenil-4-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-{(3*S*)-3-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{(3*S*)-3-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-{(3*S*)-3-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{(3*S*)-3-[(2'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{(3*S*)-3-[(3'-Hidroxibifenil-4-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(Bifenil-3-ilmetoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(4-Fluoro-3-hidroxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(3-Ciano-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(2-Ciano-5-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{(3*S*)-3-[(7-Hidroxi-2-naftil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(4-Fenilfenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-cloro-4-hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

185

5-[(3*R*)-3-(3-Fluoro-5-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanamida;

5-[(3*R*)-3-(2-Fluoro-3-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(2-Fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(4-Cloro-3-hidroxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-metoxi-4-cloro-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[(3*R*)-3-(3-metoxi-4-cloro-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-hidroxi-4-cloro-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-hidroxi-4-ciano-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(3-metoxi-benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-hidroxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

186

5-Metil-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-{4-[(3-Bromobencil)oxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-{4-[(3-Hidroxibencil)oxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[4-(Benciloxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-Metil-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida;

5-{4-[(3-Bromobencil)oxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[4-(Benciloxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

Amida del ácido 5-[4-(2,4-dicloro-5-hidroxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanoico;

Amida del ácido 5-[4-(4-ciano-2,5-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanoico;

5-[4-(3-hidroxifenoxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{4-[(3'-hidroxibifenil-3-il)metoxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-{4-[(3'-hidroxibifenil-3-il)metoxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(3-Metoxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[3-(3-Metoxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(Benciloxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[3-(Benciloxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-Metil-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-Metil-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(4-Metoxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo;

5-[3-(4-Metoxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

187

5-[3-(4-hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(3-Hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(2-Hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(2,4-Dicloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(4,5-Dicloro-2-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(4-Cloro-3-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

5-{3-(4-Cloro-3-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(4-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

Amida del ácido 5-[3-(3-Hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

5-[3-(2-Cloro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

Amida del ácido 5-[3-(2-cloro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(2-cloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

5-[3-(3-Fluoro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

5-[3-(3-Fluoro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(3-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(3-Cloro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

5-[3-(3-Cloro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(3-Cloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(4-Fluoro-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

5-[3-(4-Fluoro-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

Amida del ácido 5-[3-(2,6-Dicloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

4-{1-[3-(3-Metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butironitrilo;

4-{1-[3-(3-Metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida;

4-{1-[3-(3-Hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida;

5-[3-(2-Fluoro-3-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-3-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

5-[3-(2-Fluoro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(4-cloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

4-{1-[3-(4-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida;

5-[3-(3-Bromo-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

Amida del ácido 5-[3-(3-bromo-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(3-bromo-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

4-{1-[3-(3-Fluoro-4-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butironitrilo;

4-{1-[3-(3-Fluoro-4-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida;

4-{1-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida;

Amida del ácido 5-[3-(3-cloro-4-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(4-cloro-2-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(2-cloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(3,5-dihidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

5-[3-(3-Hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo;

5-{3-[(4-Hidroxibencil)oxi]azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo; y

Amida del ácido 5-[3-(4-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico.

Los compuestos más preferidos son:

5-Metil-5-[(3*S*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida;

5-Metil-5-[(3*R*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

5-[(3*R*)-3-(2-Fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-Metil-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida;

5-[4-(3-hidroxifenoxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

191

5-Metil-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(3-Hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(4-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(3-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(3-Cloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

4-{1-[3-(3-Hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida;

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico; y

Amida del ácido 5-[3-(4-cloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico.

Los compuestos más preferidos son:

5-[(3*S*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(2-Fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(3-Hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(4-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(3-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

192

5-{3-(3-Cloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

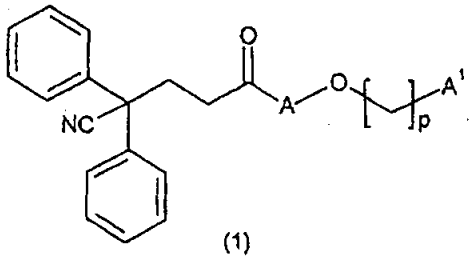
4-{1-[3-(3-Hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida;

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico; y

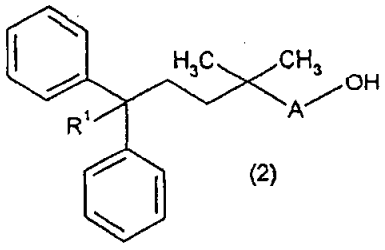
Amida del ácido 5-[3-(4-cloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico.

La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) así como a intermedios útiles para su preparación. En particular, la invención se refiere a los siguientes intermedios;



(1)

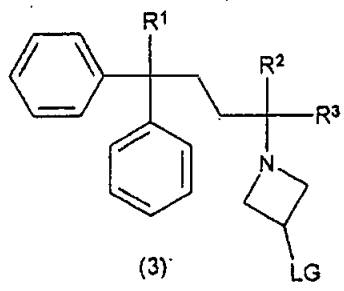
donde A, p y A^1 son como se han definido en los compuestos de fórmula (I);



(2)

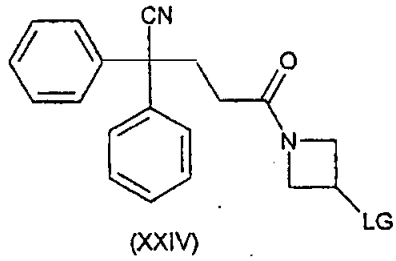
donde A y R^1 son como se han definido en los compuestos de fórmula (I);

293



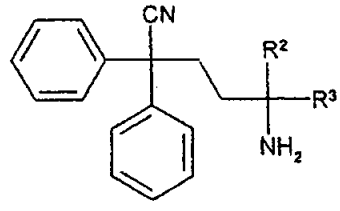
(3)

donde R^1, R^2 y R^3 son como se han definido en los compuestos de fórmula (I) y LG es un grupo saliente adecuado tal como mesilato o tosilato;



(XXIV)

donde LG es un grupo saliente adecuado tal como mesilato o tosilato; y

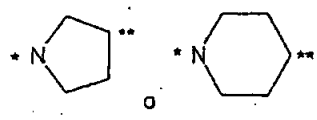


(XVII)

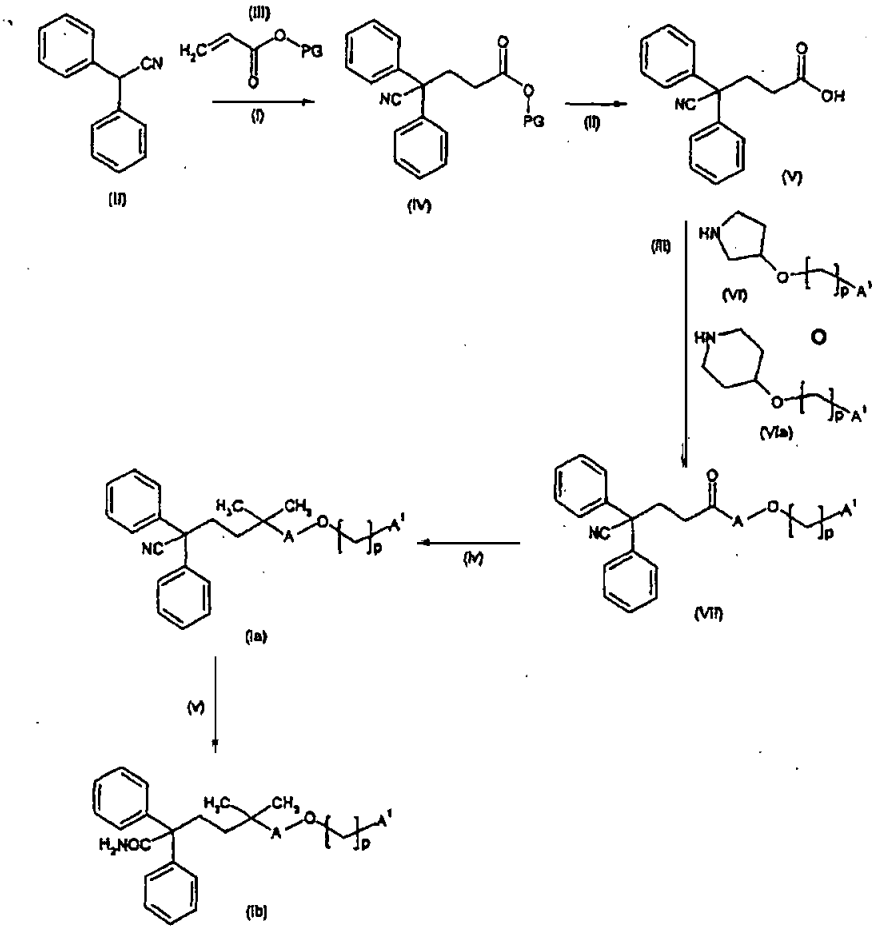
donde R^2 y R^3 son como se han definido en los compuestos de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante una diversidad de maneras. Las rutas que se muestran a continuación ilustran una de esas maneras para preparar estos compuestos; el especialista apreciará que otras rutas pueden ser igualmente practicables.

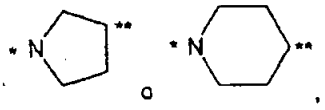
Los compuestos de fórmula (I) en la que A es



pueden prepararse de acuerdo con las rutas que se describen a continuación:



Esquema 1



Donde A es

A^1 y p son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y

PG es un grupo protector de carboxilo adecuado tal como metilo o *terc*-butilo y típicamente es *terc*-butilo.

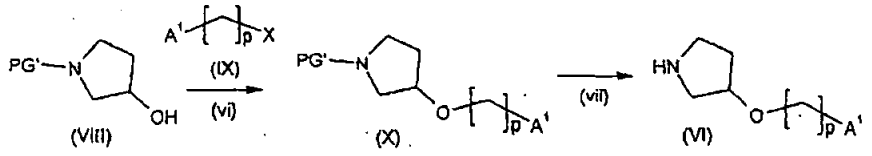
El compuesto de fórmula (II) está disponible en el mercado.

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles en el mercado o su preparación se conoce de la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) y (III) mediante la etapa de proceso (i): el compuesto (II) se trata con el compuesto (III) en presencia de una base adecuada tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol o *terc*-butanol, a una temperatura entre 25ºC y temperatura elevada durante 6-24 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (II), 0,05 equiv. de hidróxido potásico y 1,0 equivalente del compuesto (III) en *terc*-butanol a una temperatura entre 25-60ºC durante hasta 24 horas.

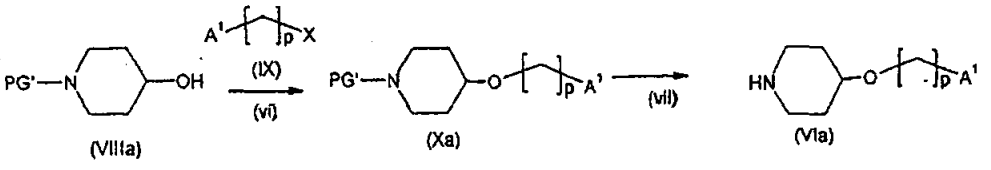
Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) mediante la etapa de proceso (ii). La desprotección del compuesto (IV) puede realizarse usando la metodología convencional que se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz. Cuando PG es *terc*-butilo, las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (IV) en presencia de ácido clorhídrico (4 M en dioxano) en diclorometano, a temperatura ambiente durante hasta 18 horas.

El compuesto de fórmula (VI) puede prepararse como se describe en el esquema 2:



Esquema 2

Los compuestos de fórmula (VIa) están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en el esquema 2a



Esquema 2a

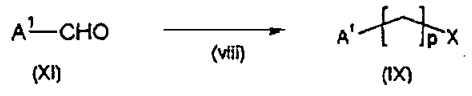
donde A^1 y p son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I). En algunos casos, A^1 puede protegerse con un grupo protector adecuado. Por ejemplo, cuando A^1 contiene un fenol, puede protegerse con un grupo protector de hidroxilo adecuado.

PG' es un grupo protector de amino adecuado tal como *terc*-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBz) y típicamente es BOC.

X es un grupo funcional adecuado tal como hidroxi, fluoro, bromo, cloro, yodo, O-mesilato o O-tosilato y típicamente es hidroxi o bromo.

Cuando PG' es BOC, los compuestos de fórmula (VIII) y (VIIIa) están disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula general (IX) están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse como se ilustra en los esquemas 3-5.

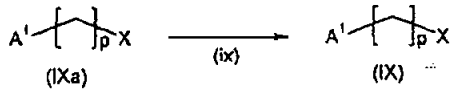


Esquema 3

donde A^1 es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) o puede estar opcionalmente protegido.

147

Los compuestos de fórmula (IX) en la que A^1 es como se ha definido para los compuestos de fórmula (I), p es 0 y X es OH, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI) por oxidación de Baeyer-Villiger e hidrólisis posterior (etapa de proceso (viii)). Las condiciones típicas comprenden reacción de 1,0 equivalente del compuesto (XI) con 3,0 equivalentes de ácido 3-cloroperoxibenzoico en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a temperatura ambiente durante 18 horas, y posterior tratamiento de este producto con una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como metanol, a temperatura ambiente durante 18 h.

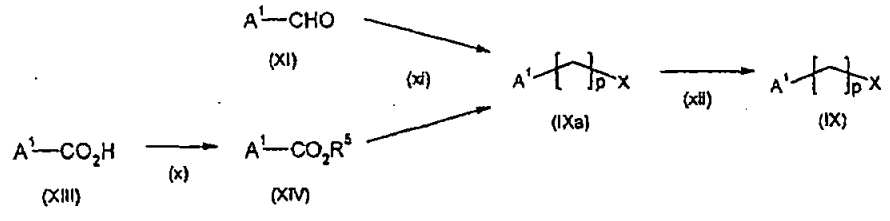


Esquema 4

Los compuestos de fórmula (IX) en la que A^1 contiene un fenol adecuadamente protegido, p es 0 y X es OH pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IXa) en la que A^1 contiene un fenol, p es 0 y X es OH, mediante la adición de un grupo protector de fenol adecuado tal como bencilo, mediante la etapa de proceso (ix). Las condiciones típicas comprenden reacción de 1,0 equivalente del compuesto (IXa) con 1,0 equivalente de bromuro de bencilo y 1,0 equivalente de una base adecuada tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, a 80°C durante 30 minutos.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IX) en la que A^1 contiene un fenol adecuadamente protegido, p es 0 y X es OH pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IXa) en la que A^1 contiene un fenol

adecuadamente protegido, p es 0 y X es OMe, por mono-desprotección usando las condiciones descritas en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz. Los compuestos de fórmula (IX) en la que A^1 contiene un fenol adecuadamente protegido, p es 0 y X es F, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IXa) en la que A^1 contiene un fenol, p es 0 y X es F, mediante la adición de un grupo protector de fenol adecuado tal como metilo, mediante la etapa de proceso (ix). Las condiciones típicas comprenden reacción de 1,0 equivalente del compuesto (IXa) con 2,0 equivalentes de yoduro de metilo y 1,0 equivalente de una base adecuada tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante 3 horas.



Esquema 5

donde A^1 es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) o puede estar opcionalmente protegido.

Los compuestos de fórmula (IXa) en la que p es 1 y X es OH pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI) por reducción del aldehído con un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, mediante la etapa de proceso (xi). Las condiciones típicas comprenden reacción de 1,0 equivalente del compuesto (XI) con 1,0 equivalente de borohidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como etanol, a temperatura ambiente durante 18 horas.

199
2007

Los compuestos de fórmula (XIV) en la que R^5 representa un grupo protector de ácido adecuado tal como metilo, etilo o alilo pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII) mediante la adición de un grupo protector adecuado tal como alilo, mediante la etapa de proceso (x). Las condiciones típicas comprenden reacción de 1,0 equivalente del compuesto (XIII) con 2,0 equivalentes de bromuro de alilo y 2,0 equivalentes de una base adecuada tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, a temperatura ambiente durante 18 horas.

Los compuestos de fórmula (IXa) en la que p es 1 y X es OH pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) por reducción del éster con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio, mediante la etapa de proceso (xi). Las condiciones típicas comprenden reacción de 1,0 equivalente del compuesto (XIV) con 2,0 equivalentes de hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, de 0°C a temperatura ambiente durante 5 horas. Los compuestos de fórmula (IX) en la que p es 1 y X es halo pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IXa) en la que p es 1 y X es OH, por halogenación del alcohol primario usando un reactivo adecuado tal como cloruro de tionilo, dibromotrifenilfosforano o yodo más trifenilfosfina, preferiblemente cloruro de tionilo o dibromotrifenilfosforano, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo, mediante la etapa de proceso (xii). Cuando X es bromo, las condiciones típicas comprenden reacción de 1,0 equivalente del compuesto (IXa) con 1,0 equivalente de dibromotrifenilfosforano, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, a temperatura ambiente durante 18 horas. Cuando X es cloro, las condiciones típicas comprenden reacción de 1,0

200

equivalente del compuesto (IXa) con 2,5 equivalentes de cloruro de tionilo en diclorometano a temperatura ambiente durante 10 minutos.

Los compuestos de fórmula (X) en la que p es 0 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) en las que X es OH y p es 0, mediante una reacción de Mitsunobu, entre los compuestos (VIII) y (IX) en presencia de una fosfina adecuada tal como tri-^{n}butilfosfina o trifenilfosfina y un compuesto azo adecuado tal como dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato o di-*terc*-butilazodicarboxilato, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, a temperaturas entre 25-115ºC, durante 1-48 horas, mediante la etapa de proceso (vi). Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (VIII), 1,0 equivalente del compuesto (IX), 1,0-1,2 equivalentes de trifenilfosfina y 1,0-1,2 equivalentes de di-isopropilazodicarboxilato, en tetrahidrofurano, a 25ºC durante hasta 18 horas. Los compuestos de fórmula (Xa) en la que p es 0 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIIIa) y (IX) usando las mismas condiciones.

Los compuestos de fórmula (X) en la que p es 1 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) en las que X es halo y p es 1, por tratamiento del compuesto (VIII) con una base fuerte adecuada tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido potásico seguido de inactivación con el compuesto (IX), en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura entre 0ºC y temperatura ambiente, durante 1-18 horas, mediante la etapa de proceso (vi). Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (VIII), 1,0 equivalente de hidruro sódico y 1,0 equivalente del compuesto (IX), en tetrahidrofurano, a

temperaturas entre 0-25ºC durante hasta 18 horas. Los compuestos de fórmula (Xa) en la que p es 1 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIIIa) y (IX) usando las mismas condiciones.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (X) mediante la etapa de proceso (vii). La desprotección del compuesto (X) puede realizarse usando la metodología convencional como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz. Cuando PG' es BOC, las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (X) en presencia de ácido clorhídrico (4 M en dioxano), en diclorometano, a temperatura ambiente durante hasta 18 horas. Los compuestos de fórmula (VIa) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (Xa) y usando las mismas condiciones.

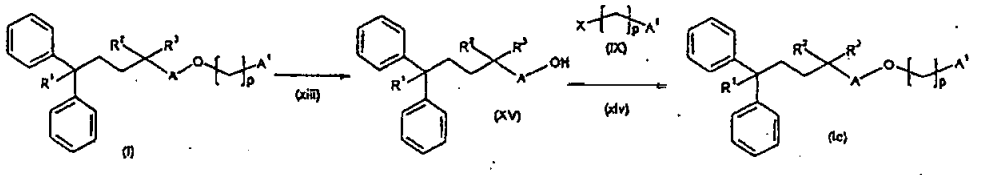
Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (V) y (VI) o (VIa) mediante la etapa de proceso (iii), y acoplamiento de (V) y (VI) o (VIa) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, *N,N'*-carbonildiimidazol, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 1-hidroxibenzotriazol hidrato o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, y opcionalmente en presencia de una base de amina terciaria tal como *N*-metilmorfolina, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido, en condiciones ambientales durante 1-48 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (V), 1,0 equivalente del compuesto (VI) o (VIa) y 1,0-1,2 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1,0-1,2 equivalentes de 1-

202

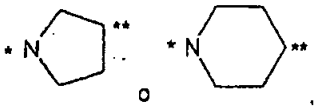
hidroxibenzotriazol hidrato y 1,0-1,2 equivalentes de trietilamina en diclorometano, a temperatura ambiente durante 18 horas.

Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII) mediante la etapa de proceso (iv). El compuesto (Ia) puede prepararse de manera análoga a los procedimientos de Denton y Wood (Synlett, 1999, 1, 55); típicamente, el Compuesto (VII) se pre-activa con un ácido de Lewis adecuado tal como cloruro de titanio o cloruro de circonio y después se trata con un exceso de un reactivo organometálico adecuado tal como MeMgCl o MeMgBr, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, a una temperatura de -78°C a 25°C, durante 1-18 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (VII), 2 equivalentes de cloruro de circonio y 9,0 equivalentes de MeMgCl en tetrahidrofurano, a -30°C durante 4-8 horas. Los compuestos de fórmula (Ib) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (Ia) por hidrólisis del compuesto (Ia) con un exceso de hidróxido potásico en 3-metil-3-pentanol, a temperatura elevada durante hasta 24 horas (etapa de proceso (v)). Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (Ia) y 20 equivalentes de hidróxido potásico en 3-metil-3-pentanol a temperatura elevada durante hasta 24 horas.

En una realización más, cuando p es 1, los compuestos de fórmula (I) pueden funcionalizarse adicionalmente para proporcionar compuestos de fórmula (Ic), como se describe en el esquema 6



Esquema 6

donde A es  , y

R^2 y R^3 son metilo.

Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) en la que p es 1, mediante la etapa de proceso (xiii). Cuando R^1 es CN, la escisión del grupo éter bencílico se realiza típicamente por tratamiento del compuesto (I) con un exceso de cloruro de hierro (III), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en condiciones ambientales durante 1-8 horas, proporcionando compuestos de fórmula (XV). Cuando R^1 es $CONH_2$, el tratamiento del compuesto (I) con gas hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como $Pd(OH)_2$ al 20% o Pd al 10%/C, opcionalmente en presencia de un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol o tetrahidrofurano, a temperatura elevada durante 1-18 horas, proporciona compuestos de fórmula (XV).

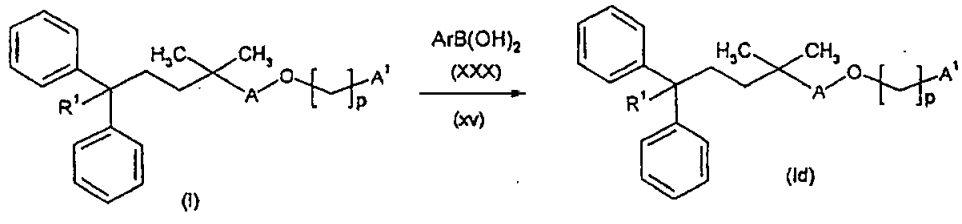
Los compuestos de fórmula (Ic) en la que p es 0 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) y compuestos de fórmula (IX) en la que p es 0 y X es OH mediante la etapa de proceso (xiv) - usando las condiciones descritas para la etapa (vi).

Los compuestos de fórmula (Ic) en la que p es 0 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) y un compuesto de fórmula (IX) en la que p es 0 y X es F, mediante la etapa de proceso (xiv) - tratamiento del compuesto (XV) con una base fuerte adecuada tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido potásico seguido de inactivación con el compuesto (IX), en un disolvente

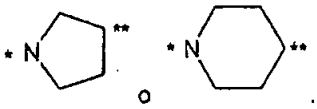
adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y temperatura elevada, durante 1-96 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (XV), de 1,0 a 2,0 equivalentes de hidruro sódico y 1,0 equivalente del compuesto (IX), en *N,N*-dimetilformamida, a temperaturas entre 0-60°C durante 18-96 horas.

Los compuestos de fórmula (Ic) en la que p es 1 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) y un compuesto de fórmula (IX) en la que p es 1 y X es Cl, Br, I, O-mesilato u O-tosilato mediante la etapa de proceso (xiv), tratamiento del compuesto (XV) con una base fuerte adecuada tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido potásico seguido de inactivación con el compuesto (IX), en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y temperatura elevada, durante 1-96 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (XV), de 1,0 a 2,0 equivalentes de hidruro sódico y 1,0 equivalente del compuesto (IX), en *N,N*-dimetilformamida, a temperaturas entre 0-60°C durante 18-96 horas.

En una realización más, los compuestos de fórmula (I) pueden funcionalizarse adicionalmente para proporcionar compuestos de fórmula (Id), como se describe en el esquema 7:



Esquema 7

donde A es  o

Los compuestos de fórmula (Id) en la que A^1 representa fenilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con OH, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) en la que A^1 es fenilo sustituido con Cl, Br o I, mediante la etapa de proceso (xv), reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto (XXX) en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, en presencia de agua, una base adecuada tal como carbonato sódico o carbonato de cesio, y un catalizador de paladio tal como cloruro de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0). Las reacciones de acoplamiento de Suzuki pueden realizarse como se describe en la bibliografía: Suzuki, A. Pure & Appl. Chem. 1985, 57, 1749 y referencias contenidas en ese documento; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176 y referencias contenidas en ese documento. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (I), 2,0 equivalentes del compuesto (XXX), 2,0 equivalentes de carbonato sódico y 0,05 equivalentes de catalizador de paladio en tetrahidrofurano y agua, a temperatura elevada durante hasta 16 horas.

El compuesto (XVI) está disponible en el mercado o puede prepararse mediante procedimientos descritos en la bibliografía.

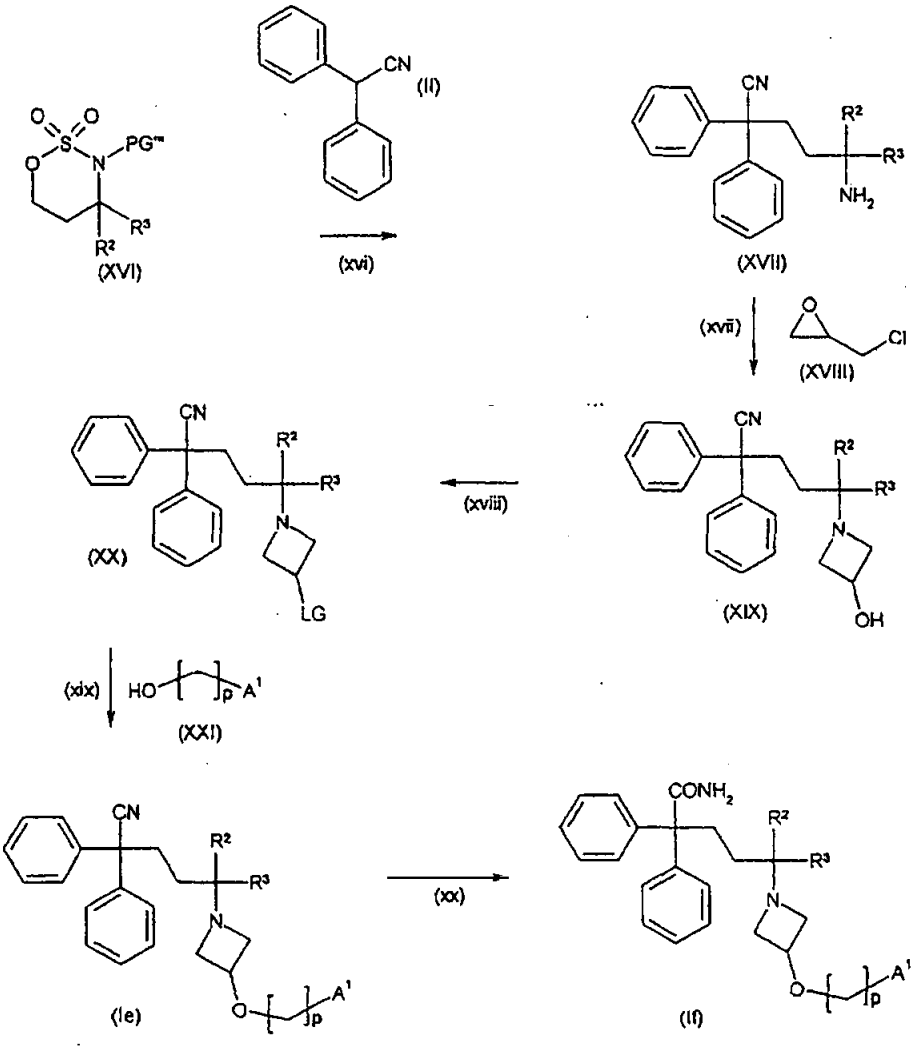
Los compuestos de fórmula (Ic) y (Id) en las que R^1 es $CONH_2$ también pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (Ic) y (Id) en las que R^1 es CN, por hidrólisis con un exceso de hidróxido potásico en 3-metil-3-pentanol, a temperatura elevada durante hasta 24 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (Ic) o (Id) donde R^1 es CN y 20

equivalentes de hidróxido potásico en 3-metil-3-pentanol a la temperatura de reflujo durante hasta 24 horas.

Los compuestos de fórmula (I) en la que A es



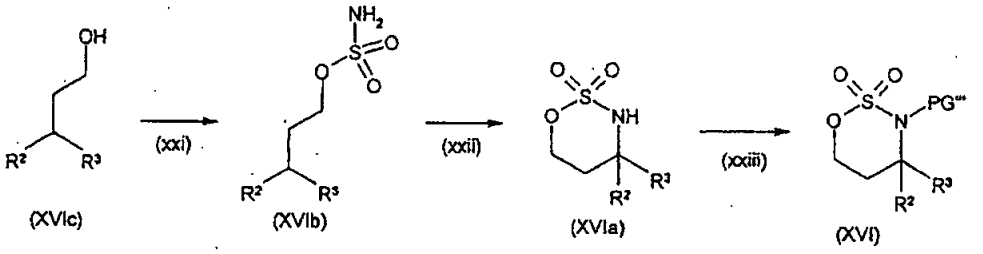
pueden prepararse de acuerdo con las rutas que se describen a continuación:



Esquema 8

donde LG representa un grupo saliente adecuado tal como mesilato o tosilato y preferiblemente es mesilato.

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse como se describe en el documento WO2003037327, página 83. PG'' representa un grupo protector tal como *terc*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo y preferiblemente es *terc*-butoxicarbonilo. Como alternativa, los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:



Los compuestos de fórmula (XVIc) están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (XVIb) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVIc) por reacción de compuestos (XVIc) con isocianato de clorosulfonilo, ácido fórmico y piridina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a baja temperatura durante 2 horas (etapa de proceso (xxi)). Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (XVIc), 1,5 equivalentes de isocianato de clorosulfonilo, 1,5 equivalentes de ácido fórmico y 1,5 equivalentes de piridina en diclorometano, a baja temperatura durante 2 horas.

Los compuestos de fórmula (XVIa) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVIb) por reacción de compuestos (XVIb) con óxido de magnesio, diacetato de yodobenceno y dímero de acetato de rodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente durante hasta 24 horas (etapa de proceso (xxii)). Las condiciones típicas comprenden

reacción de 1,0 equivalente del compuesto (XVIb), 2,3 equivalentes de dióxido de magnesio, 1,1 equivalentes de diacetato de yodobenceno y 0,02 equivalentes de dímero de acetato de rodio en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas.

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVIa) por incorporación de un grupo protector adecuado tal como *terc*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, preferiblemente *terc*-butoxicarbonilo, usando las condiciones descritas en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz. Las condiciones típicas comprenden reacción de 1,0 equivalente del compuesto (XVIa), 1,2 equivalentes de dicarbonato de di-*terc*-butilo, 2,0 equivalentes de trietilamina y 0,2 equivalentes de 4-dimetilaminopiridina en diclorometano, a temperatura ambiente durante 3 horas.

Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) y compuestos de fórmula (XVI) mediante la etapa de proceso (xvi)-

1) Reacción de compuestos (II) y (XVI) en presencia de una base fuerte tal como *terc*-butóxido potásico o hidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, en condiciones ambientales o a temperatura elevada durante hasta 18 horas.

2) Retirada del grupo protector (cuando se use) usando condiciones adecuadas tales como ácido clorhídrico 4 N en dioxano o ácido trifluoroacético o hidrogenación en presencia de paladio catalítico, como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz. Las condiciones típicas comprenden 1,2 equivalentes del compuesto (II), 1,0

209
210

equivalente del compuesto (XVI) y 1,2 equivalentes de *terc*-butóxido potásico en *N,N*-dimetilformamida, en condiciones ambientales durante hasta 18 horas, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico 4 N en dioxano.

Los compuestos de fórmula (XVIII) están disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVII) y (XVIII) mediante la etapa de proceso (xvii) - la formación del heterociclo puede realizarse por adición nucleófila del compuesto (XVIII) con el compuesto (XVII) seguido de un cierre del anillo in situ, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, a temperatura elevada durante hasta 48 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (XVII) y 1,1 equivalentes del compuesto (XVIII) en metanol, a temperatura elevada durante hasta 48 horas.

Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIX) mediante la etapa de proceso (xviii) - introducción de un grupo saliente adecuado (LG), tal como grupos mesilato o tosilato por reacción del compuesto (XIX) con cloruro/anhídrido de mesilo o cloruro de tosilo, en presencia de una base adecuada tal como base de Hünig, trietilamina o piridina, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como diclorometano o éter dietílico, a baja temperatura durante 1-2 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (XIX) y 3 equivalentes de cloruro de mesilo en piridina a baja temperatura durante hasta 1-2 horas.

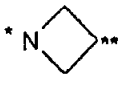
Los compuestos de fórmula general (XXI) están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (XXI) que contienen un grupo fenol pueden protegerse mediante la adición de un grupo protector de fenol adecuado tal como alilo. Las condiciones típicas comprenden

reacción de 1,0 equivalente del compuesto (XXI) que contiene un fenol con 1,0 equivalente de bromuro de alilo y 1,0 equivalente de una base adecuada tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, a temperatura ambiente durante 18 horas. Como alternativa, los compuestos de fórmula (XXI) pueden prepararse por mono-desprotección de un fenol *bis*-protegido usando las condiciones descritas en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz.

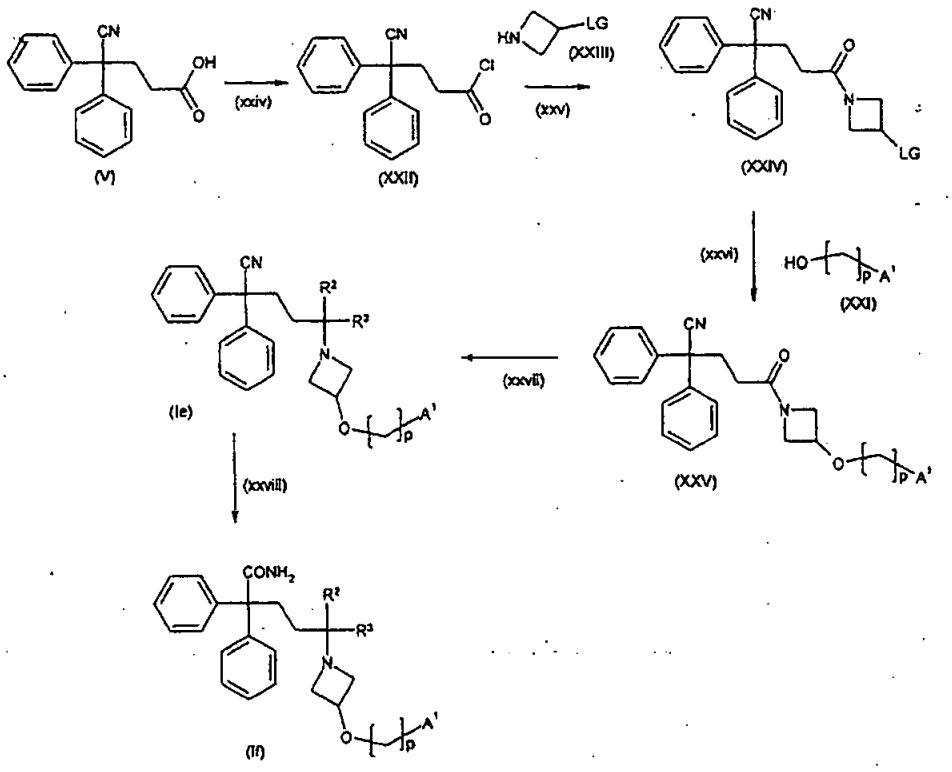
Los compuestos de fórmula (Ie) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XX) y (XXI) por tratamiento del compuesto (XXI) con una base adecuada tal como carbonato de cesio o carbonato sódico seguido de inactivación con el compuesto (XX), en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a temperatura elevada durante hasta 18 horas (etapa de proceso (xix)). Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (XX), 3,0 equivalentes de carbonato de cesio y 3,0 equivalentes del compuesto (XXI), en *N,N*-dimetilformamida, a temperatura elevada durante hasta 18 horas.

En una realización más, los compuestos de fórmula (If) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (Ie) por hidrólisis del compuesto (Ie) con un exceso de hidróxido potásico en 3-metil-3-pentanol, a temperatura elevada durante hasta 24 horas (etapa de proceso (xx)). Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (Ie) y 20 equivalentes de hidróxido potásico en 3-metil-3-pentanol a temperatura elevada durante hasta 24 horas.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que A es



y R^2 y R^3 son metilo pueden prepararse como se describe en el esquema 9.



Esquema 9

donde LG representa un grupo saliente adecuado tal como mesilato o tosilato y preferiblemente es mesilato.

Los compuestos de fórmula general (V) pueden prepararse como se describe en el documento WO97/24325. Los compuestos de fórmula (XXII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (V) mediante la etapa de proceso (xxiv): el ácido carboxílico (V) puede tratarse con un agente de cloración adecuado tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo o diclorometano, en condiciones ambientales durante hasta 8 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (V) y 2

212

equivalentes de cloruro de oxalilo en *N,N*-dimetilformamida, a temperatura ambiente durante 2 horas.

Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden prepararse como se describe en J. Org. Chem. 1991, 56, 6729-30.

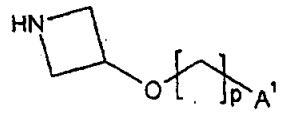
Los compuestos de fórmula general (XXIV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XXII) y (XXIII) mediante la etapa de proceso (xxv): el compuesto (XXII) experimenta sustitución nucleófila con el compuesto (XXIII), en presencia de una base de amina terciaria tal como *N*-metilmorfolina, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano o diclorometano, a baja temperatura durante 1-8 horas. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (XXII), 1 equivalente del compuesto (XXIII) y 3 equivalentes de trietilamina en diclorometano, a baja temperatura durante 1 hora.

Los compuestos de fórmula general (XXV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XXIV) y (XXI) mediante la etapa de proceso (xxvi) usando las condiciones descritas para la etapa (xix) en el esquema 8.

Los compuestos de fórmula (Ie) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXV) usando las condiciones descritas para la etapa (iv) del esquema 1.

Los compuestos de fórmula (If) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (Ie) usando las condiciones descritas para la etapa (xx) del esquema 8.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el esquema 1, usando un intermedio de fórmula (VIb)

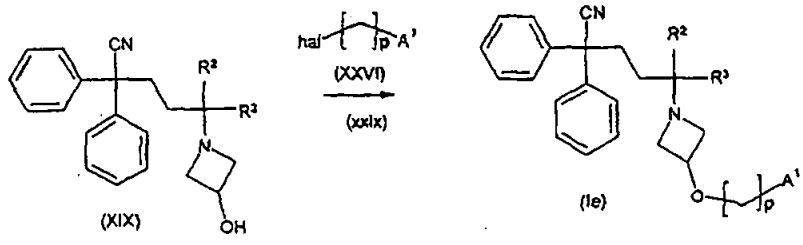


(VIb)

que está disponible en el mercado o se conoce en la bibliografía.

Las condiciones típicas para la etapa (iii) comprenden 1,0 equivalente del compuesto (V), 1,2 equivalentes del compuesto (VIb), 1,0-1,2 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1,0-1,2 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol hidrato y 2,5 equivalentes de *N,N*-diisopropiletilamina en diclorometano, a temperatura ambiente durante 18 horas.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (Ie) en la que p es 1 puede prepararse como se describe en el esquema 10:



Esquema 10

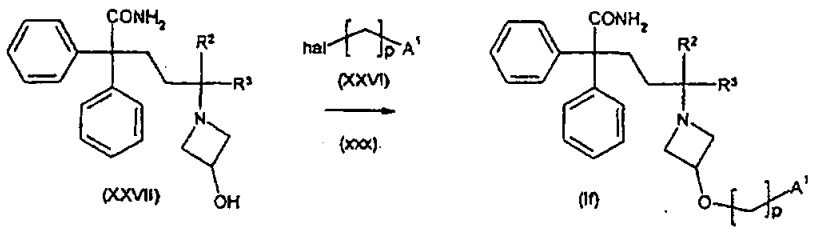
donde p es 1 y Hal representa halo y típicamente es cloro o bromo, preferiblemente cloro. El compuesto de fórmula (XXVI) puede prepararse como se describe en el esquema 5.

Los compuestos de fórmula general (Ie) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XIX) y (XXVI) por tratamiento del compuesto (XIX) con una base fuerte adecuada tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido potásico seguido de inactivación con el compuesto (XXVI), en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0ºC y

219

temperatura ambiente, durante 1-8 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (XIX), 1,2 equivalentes de hidruro sódico y 1,5 equivalentes del compuesto (XXVI), en tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0-25°C durante hasta 1-2 horas.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (If) pueden prepararse como se describe en el esquema 11.



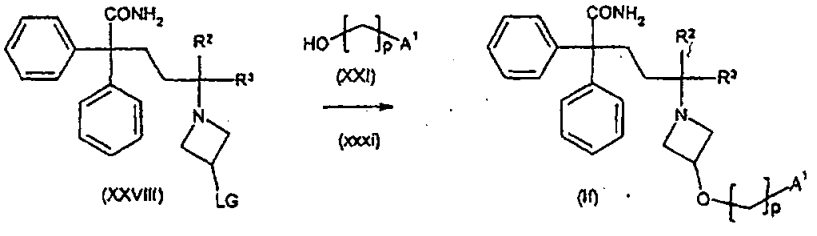
Esquema 11

donde Hal representa halo y típicamente es cloro o bromo, preferiblemente cloro.

Los compuestos de fórmula (XXVII) se preparan a partir de compuestos de fórmula (If), en la que A^1 representa fenilo y p = 1, por retirada del grupo bencilo usando condiciones de hidrogenación convencionales como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz.

Los compuestos de fórmula (If) se preparan a partir de compuestos de fórmula (XXVII) y compuestos de fórmula (XXVI), usando las condiciones descritas en la etapa (xxix).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (If) pueden prepararse como se describe en el esquema 12.



Esquema 12

donde LG representa un grupo saliente adecuado tal como mesilato o tosilato y preferiblemente es mesilato.

Los compuestos de fórmula (XXVIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVII) mediante la etapa de proceso (xviii), como se ha descrito en el esquema 8.

Los compuestos de fórmula (If) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVIII) y compuestos de fórmula (XXI) mediante la etapa de proceso (xix), como se ha descrito en el esquema 8.

Cuando A^1 contiene un fenol adecuadamente protegido, los compuestos de fórmula (I) se desprotegen para proporcionar el fenol correspondiente. Los grupos protectores adecuados (PG") incluyen metilo, bencilo, alilo y *terc*-butildimetilsililo (TBDMS). La desprotección puede realizarse usando la metodología convencional como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz.

Cuando PG" es metilo, las condiciones típicas de este procedimiento comprenden 1,0 equivalente del compuesto protegido de fórmula (I) y 1-4 equivalentes de tribromuro de boro 1 M en diclorometano, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a temperatura ambiente durante 1-18 horas.

Cuando PG" es alilo, las condiciones típicas de este procedimiento comprenden 1,0 equivalente del compuesto protegido de fórmula (I) y 20

equivalentes de hidróxido potásico en 3-metil-3-pentanol a la temperatura de reflujo durante 1-24 h, seguido de aislamiento del residuo y tratamiento con ácido clorhídrico (4 M en dioxano), en agua, a 60ºC durante 20 min. Las condiciones alternativas de este procedimiento comprenden 1,0 equivalente del compuesto protegido de fórmula (I), 6 equivalentes de borohidruro sódico y 0,1 equivalentes de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en tetrahidrofurano a temperatura elevada durante 30 minutos.

Cuando PG" es TBDMS, las condiciones típicas de este procedimiento comprenden 1,0 equivalente del compuesto protegido de fórmula (I) y 10 equivalentes de fluoruro amónico en metanol y agua a 50ºC durante 18-24 h.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácidos y básicas de los mismos.

Se forman sales de adición de ácidos adecuadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina,

benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Para un análisis sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) mediante uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;

(ii) retirando un grupo protector lábil a ácidos o a bases de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o mediante la apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir en una diversidad de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material

218

carece de orden de rango largo en el nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Típicamente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos, y aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después del calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada de forma regular en el nivel molecular y da un patrón de difracción por rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficiente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación aceptado actualmente para los hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal, o coordinados con ión metálico - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de

219

canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de red donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua se unen al ión metálico.

Cuando el disolvente o el agua está unido fuertemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está unido débilmente, como en solvatos de canal y en compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Dentro del alcance de la invención también se incluyen complejos multi-componentes (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen a través de interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes o moliendo físicamente los componentes conjuntamente - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para un análisis general de complejos multi-componentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblian (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino

220

verdadero y el estado líquido verdadero (fundido o en solución). El mesomorfismo alcanzado como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y constan de moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$ o $-SO_3^-Na^+$) o no iónico (tal como $-N^+N^+(CH_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multi-componente y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multi-componente y cristales líquidos de sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de fórmula (I) como los que se han definido anteriormente en este documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) definidos más adelante en este documento y compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente.

Como se indica, los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. De esta manera, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en los compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales

221

derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos para los especialistas en la técnica como "pro-restos" como se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad ácido carboxílico de los compuestos de fórmula (I) se reemplaza por alquilo (C_1-C_8);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (I) se reemplaza por alcanoil (C_1-C_6)oximetilo; y

(iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primario o secundario (-NH_2 o -NHR donde R≠H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, según pueda ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) se reemplaza(n) por alcanoílo (C_1-C_{10}).

En las referencias mencionadas anteriormente pueden encontrarse otros

222

ejemplos de grupos de reemplazamiento de acuerdo con los ejemplos anteriores y los ejemplos de otros tipos de profármacos.

Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Dentro del alcance de la invención también se incluyen metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ($-CH_3$ -> $-CH_2OH$);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxi del mismo (-OR -> -OH);

(iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ($-NR^1R^2$ -> $-NHR^1$ o $-NHR^2$);

(iv) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-NHR^1$ -> $-NH_2$);

(v) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (-Ph -> -PhOH); y

(vi) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amida, un derivado ácido carboxílico del mismo ($-CONH_2$ -> COOH).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales pueden interconvertirse mediante una barrera de baja energía,

223

puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De esto se entiende que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o básicas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina o racémico, por ejemplo *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o

229

cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros pueden convertirse en el(los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos para un especialista.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, típicamente del 2% al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, típicamente el 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) indicado anteriormente donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un único enantiómero.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico pero

225

una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tal como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tal como ^{32}P y azufre, tal como ^{35}S.

Ciertos compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono 14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y de los fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato.

Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo apropiado

226

isotópicamente marcado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Dentro del alcance de la invención también están compuestos intermedios de los compuestos de fórmula II definidos anteriormente en este documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos definidos anteriormente en este documento para compuestos de fórmula I. La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y hábitos cristalinos de los mismos.

Cuando se preparan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el especialista en la técnica puede seleccionar de forma rutinaria la forma del compuesto de fórmula II que proporcione la mejor combinación de características para este propósito. Tales características incluyen el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con que el producto puede purificarse en aislamiento.

Los compuestos de fórmula (I) deben evaluarse con respecto a sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a través del pH), permeabilidad, etc, para seleccionar la forma de dosificación y vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención deseados para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden

obtenerse, por ejemplo, en forma de lechos cortos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este propósito puede usarse secado por frecuencia de microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán en forma de una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual mediante

228

la cual el compuesto entra directamente en el torrente circulatorio desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semi-sólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nano-particulados, líquidos, o polvos; grageas (incluyendo las cargadas de líquido); gomas de mascar; geles; formas de dosificación de rápida dispersión; películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas (hechas, por ejemplo, de gelatina o de hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede comprender del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico,

229

carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferiblemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir calidades de cohesión a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico.

230

Los lubricantes generalmente comprenden del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes que enmascaran el sabor.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente un 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. De forma alterantiva, las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido, o extruirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede estar incluso encapsulada.

La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de película fina flexibles solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y comprenden típicamente un compuesto de fórmula I, un polímero que forma

películas, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente que modifica la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente del 1% en peso al 80% en peso, más típicamente del 20% en peso al 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta el 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de perlas de multiparticulados.

El polímero que forma películas puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo del 0,01% al 99% en peso, más típicamente en el intervalo del 30 al 80% en peso.

Otros ingredientes posibles incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes que estimulan la salivación, agentes refrescantes, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes anti-espumantes, tensioactivos y agentes que enmascaran el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por secado evaporativo de películas acuosas finas que recubren un soporte o papel desprendible. Esto puede realizarse en una estufa o tunel de secado, típicamente un recubridor-secador combinado, o por liofilización o al vacío.

232

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encontrarán en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma y col (2001). El uso de la goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución estéril no acuosa o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

233

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta forma, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(*dl*-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas de fármaco.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica, o transdérmica a la piel o a la mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca,

239

glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10) 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, en forma de mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco, como un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente

225

alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o ampliar la liberación del agente activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usarse en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto del fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro en lecho fluido, procesado en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísters y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 μg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 μl a 100 μl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

236

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención deseadas para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que puede administrarse en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para una administración por inhalación.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, aunque pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

237

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se descubre que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de

238

administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizador. Las más utilizadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional Nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Mientras sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la invención que puedan combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de ellas contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y medios para guardar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el conocido envase de tipo blister usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las distintas composiciones en diferentes intervalos de dosificación o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para fomentar la aceptación, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un llamado sistema recordatorio.

239

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 0,1 mg a 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de 0,001 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas, y a criterio del médico, puede estar fuera del intervalo típico dado en este documento.

Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Los compuestos de fórmula (I) tienen la capacidad de interactuar con receptores muscarínicos y por lo tanto tienen una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas, como se describe más adelante, debido al papel esencial que los receptores muscarínicos desempeñan en la fisiología de todos los mamíferos.

De esta forma, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos y afecciones en los que está implicado el receptor M3. La invención se refiere además a un procedimiento para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un antagonista de M3 incluyendo el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un

290

compuesto de fórmula (I) o con una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en los que están implicados los receptores muscarínicos. Son ejemplos de tales enfermedades, trastornos y afecciones enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del intestino irritable, enfermedad diverticular, mareo por movimiento, úlceras gástricas, examen radiológico del intestino, tratamiento sintomático de BPH (hiperplasia prostática benigna), ulceración gástrica inducida por AINE, incontinencia urinaria (incluyendo síntomas de urgencia, frecuencia, incontinencia de urgencia, vejiga sobreactiva, nocturia y del tracto urinario inferior), cicloplegia, midriasis, enfermedad de parkinson.

Más específicamente, la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula (I), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados entre el grupo constituido por:

- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias inferiores y enfisema,
- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado entre el grupo

299

constituido por neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se caracteriza por una obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con hipertensión pulmonar,

- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,
- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por trastornos patofisiológicos, asma extrínseca provocada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por

242

alergenos, asma inducida por el aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de respiración silbante en niños y bronquiolitis,

- lesión pulmonar aguda,
- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

Más específicamente, la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula (I), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de COPD o asma.

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse junto con el/los compuesto(s) de fórmula (I), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen, pero sin limitación:

(a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteínas que activan 5-lipoxigenasa (FLAP),

(b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4,

(c) antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3,

293

(d) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores con propiedades agonistas de los adrenoceptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$ para uso descongestivo,

(e) agonistas β_2 de corta o larga actuación,

(f) inhibidores de PDE, por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,

(g) teofilina,

(h) cromoglicato sódico,

(i) inhibidores de COX, inhibidores de COX-1 o COX-2 tanto selectivos como no selectivos (AINE),

(j) glucocorticoesteroides orales e inhalados,

(k) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,

(l) agentes anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF-α),

(m) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,

(n) antagonistas del receptor de quinina-B_1 y B_2,

(o) agentes inmunosupresores,

(p) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),

(q) antagonistas del receptor de taquiquinina NK_1, NK_2 y NK_3,

(r) inhibidores de elastasa,

(s) agonistas del receptor de adenosina A2a,

(t) inhibidores de uroquinasa,

(u) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo, agonistas de D2,

(v) moduladores de la ruta NFκB, por ejemplo inhibidores de IKK,

(w) moduladores de las rutas de señalización de citoquina, tales como

244

MAP quinasa p38 o quinasa syk,

(x) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos,

(y) antibióticos,

(z) inhibidores de HDAC, y,

(aa) inhibidores de la quinasa PI3,

(bb) antagonistas de CXCR2.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere la combinación de los compuestos de fórmula (I) con:

- antagonistas de H3,

- agonistas β_2,

- inhibidores de PDE4,

- esteroides, especialmente glucocorticoesteroides,

- agonistas del receptor de adenosina A2a,

- moduladores de las rutas de señalización de citoquina tales como MAP quinasa p38 o quinasa syk, o

- antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere adicionalmente la combinación de los compuestos de fórmula (I) con:

- glucocorticoesteroides, en particular glucocorticoesteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona, acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona, o

- agonistas β_2 incluyendo en particular salbutamol, terbutalina,

245

bambuterol, fenoterol, salmeterol, formoterol, tulobuterol y sus sales.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (I):

Preparación 1

4-Ciano-4,4-difenilbutanoato de *terc*-butilo

Una suspensión de difenilacetonitrilo (38,6 g, 200 mmol) en *terc*-butanol (200 ml) se calentó a 60°C durante 30 minutos. La solución resultante se enfrió a 50°C y se añadió una solución de hidróxido potásico (0,6 g, 10,69 mmol) en metanol (2 ml). Después, se añadió gota a gota acrilato de *terc*-butilo (30 ml, 200 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió más hidróxido potásico (0,6 g, 10,69 mmol) y la mezcla se calentó de nuevo a 50°C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con éter dietílico (300 ml), se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 90%, 57,95 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,41 (s, 9H), 2,29 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 9H); EMBR APCI m/z 322 $[M+H]^+$

Preparación 2

Ácido 4-ciano-4,4-difenilbutanoico

Una mezcla del producto de la preparación 1 (57,5 g, 179,13 mmol) en ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con éter diisopropílico caliente (150 ml) y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se retiró por filtración, lavando con éter

246

diisopropílico (2 x 30 ml) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino con un rendimiento del 77%, 36,45 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,35 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 7,30-7,44 (m, 10H); EMBR APCI m/z 266 $[M+H]^+$

Preparación 3

(3*S*)-3-Fenoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió di-isopropilazodicarboxilato (5,7 ml, 29,38 mmol) a una solución enfriada con hielo de (*R*)-(-)-*N*-boc-3-pirrolidinol (5 g, 26,71 mmol), fenol (2,51 g, 26,71 mmol) y trifenilfosfina (7,71 g, 29,38 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró dos veces con éter dietílico y se filtró. El filtrado se lavó con una solución 1 N de hidróxido sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 90:10 a 83:17, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 75%, 5,27 g, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,45 (m, 9H), 2,10-2,16 (m, 2H), 3,40-3,59 (m, 4H), 4,95-4,97 (m, 1H), 6,88-6,95 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 2H)

Preparación 4

(3*S*)-3-(3-Metoxifenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-(-)-*N*-boc-3-pirrolidinol y 3-metoxifenol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 3, en forma de una goma con un rendimiento del 81%.

247

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,45 (m, 9H), 2,14 (s a, 2H), 3,40-3,58 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,95 (m, 1H), 6,45-6,54 (m, 3H), 7,14-7,18 (m, 1H)

Preparación 5

(3*S*)-3-(Benciloxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,13 g, 53,41 mmol) a una solución enfriada con hielo de (*S*)-(-)-*N*-boc-3-pirrolidinol (10 g, 53,41 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadieron bromuro de bencilo (6,4 ml, 53,41 mmol) y tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 6 horas dejando que la temperatura alcanzara 25°C. Después, la mezcla de reacción se diluyó lentamente con agua (50 ml), se concentró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío dando un aceite naranja. Este aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 90:10:1. Las fracciones apropiadas se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, 66:33, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 74%, 10,93 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,45 (s, 9H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 4H), 4,13-4,17 (m, 1H), 4,51-4,52 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 4H); EMBR APCI m/z 278 $[M+H]^+$

Preparación 6

(3*R*)-3-(benciloxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

148

El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-(-)-*N*-boc-3-pirrolidinol y bromuro de bencilo, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 5. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionando el producto deseado con un rendimiento del 97%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,46 (s, 3H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 4H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,49-4,57 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 5H)

Preparación 7

Clorhidrato de (3*S*)-3-fenoxipirrolidina

Una mezcla del producto de la preparación 3 (5,25 g, 19,96 mmol) en ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 100%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,29-2,33 (m, 2H), 3,42-3,56 (m, 4H), 5,18-5,21 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H); EMBR APCI m/z 164 $[M+H]^+$

Preparación 8

(3S)-3-(3-Metoxifenoxi)pirrolidina

Una mezcla del producto de la preparación 4 (3,19 g, 10,8 mmol) en ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 27 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 1 M en metanol,

249

proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 85%, 1,77 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,91-1,98 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,85-4,89 (m, 1H), 6,43-6,51 (m, 3H), 7,12-7,16 (m, 1H); EMBR APCI m/z 194 $[M+H]^+$

Preparación 9

Clorhidrato de (3*S*)-3-(benciloxi)pirrolidina

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 5, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 7, en forma de un sólido con un rendimiento del 100%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,02-2,12 (m, 1H), 2,22-2,29 (m, 1H), 3,26-3,46 (m, 4H), 4,35-4,37 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H); EMBR APCI m/z 178 $[M+H]^+$

Preparación 10

Clorhidrato de (3*R*)-3-(benciloxi)pirrolidina

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 6, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 7, en forma de un sólido con un rendimiento del 100%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,96-2,05 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 4H), 4,23-4,25 (m, 1H), 4,44-4,54 (m, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H), 9,74-9,88 (m, 2H); EMBR APCI m/z 178 $[M+H]^+$

Preparación 11

5-Oxo-5-[(3*S*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilpentanonitrilo

Una mezcla de los productos de las preparaciones 2 (2,40 g, 9,05 mmol) y 7 (1,99 g, 9,96 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

250

etilcarbodiimida (1,55 g, 9,96 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,35 g, 9,96 mmol) y trietilamina (1,38 ml, 9,96 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 M (70 ml), una solución 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en etanol caliente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino con un rendimiento del 76%, 2,83 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,07-2,21 (m, 2H), 2,33-2,38 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 1H), 2,69-2,84 (m, 2H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 2H), 4,96-5,04 (m, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,24-7,46 (m, 12H); EMBR APCI m/z 412 $[M+H]^+$

Preparación 12

5-Oxo-5-[(3*R*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilpentanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3*R*)-3-fenoxipirrolidina (documento WO 2005/061457) y el producto de la preparación 2, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 11, proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 41%.

Preparación 13

5-[(3*S*)-3-(3-Metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-oxo-2,2-difenilpentanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de los productos de las preparaciones 2 y 8, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 11. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 95:5:0,5, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite

incoloro con rendimiento cuantitativo. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,03-2,20 (m, 2H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 1H), 2,66-2,84 (m, 2H), 3,44-3,67 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,94-5,00 (m, 1H), 6,44-6,55 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,28-7,46 (m, 10H); EMBR APCI m/z 412 $[M+H]^+$

Preparación 14

5-[(3*S*)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-oxo-2,2-difenilpentanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de los productos de la preparación 2 y 9, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 11, en forma de un sólido naranja pálido con un rendimiento del 70%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,86-2,15 (m, 2H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,35-3,62 (m, 4H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,45-4,56 (m, 2H), 7,22-7,44 (m, 15H); EMBR APCI m/z 412 $[M+H]^+$

Preparación 15

5-[(3*R*)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-oxo-2,2-difenilpentanonitrilo

Se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (27 g, 162 mmol) a una solución del producto de la preparación 2 (36 g, 135 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución del producto de la preparación 10 (31 g, 141,75 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró, lavando con tetrahidrofurano, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (600 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con agua, ácido clorhídrico 2 N (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Después, la trituración del residuo con

éter dietílico proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 83%, 48,2 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,87-2,15 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 2H), 2,74-2,82 (m, 2H), 3,35-3,61 (m, 4H), 4,14-4,22 (m, 1H), 4,46-4,57 (m, 2H), 7,23-7,44 (m, 15H); EMBR APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Preparación 16

5-[(3*S*)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

Se añadió cloruro de hierro (III) (1,57 g, 9,70 mmol) a una solución del producto del ejemplo 11 (385 mg, 0,84 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (6 ml), se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se basificó con una solución de amoniaco 0,88 (20 ml). Las fases del filtrado se separaron y la solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 85:15:1,5, proporcionó el compuesto del título en forma de una goma parda con un rendimiento del 60%, 415 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 6H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 3H), 2,47-2,52 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,74-2,78 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 4H), 7,37 (d, 4H); EMBR APCI m/z 367 $[M+H]^+$

Preparación 17

5-[(3*R*)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

253

Se añadieron ácido clorhídrico 1 N (10,95 ml, 10,95 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20% (1 g) a una solución del producto del ejemplo 9 (5 g, 10,95 mmol) en etanol (250 ml) y la mezcla se agitó a 50ºC, a 344,737 kPa (50 psi) de gas hidrógeno, durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío dando una espuma blanca. La espuma se re-disolvió en etanol (250 ml), se añadió $Pd(OH)_2$ al 20% (1 g) y la mezcla se agitó a 50ºC, a 344,737 kPa (50 psi) de gas hidrógeno, durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®, lavando con etanol, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en amoniaco 0,88, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 90%, 3,63 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 6H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 3H), 2,46-2,52 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,74-2,78 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 4H), 7,36-7,39 (m, 4H); EMBR APCI m/z 367 $[M+H]^+$

Preparación 18

5-[(3*S*)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

Se añadió cloruro de hierro (III) (1,33 g, 8,22 mmol) a una solución del producto del ejemplo 10 (1,2 g, 2,74 mmol) en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico 2 M (ac.) (20 ml) y éter dietílico (30 ml). La fase acuosa se separó y se basificó hasta pH 14 con hidróxido sódico sólido. El precipitado pardo resultante se recogió por filtración

y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 85:15:1,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 50%, 475 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,11 (s, 6H), 1,52-1,56 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,83-2,95 (m, 2H), 4,27-4,31 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 8H); EMBR APCI m/z 349 $[M+H]^+$

Preparación 19

5-{(3*S*)-3-[(6-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-naftil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

Se añadió 1,1'-azo*bis*(*N,N'*-dimetilformamida) (95 mg, 0,553 mmol) a una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (145 mg, 0,553 mmol), 6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-naftol [(102 mg, 0,372 mmol) documento EP625510, pág. 13] y el producto de la preparación 17 (150 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 h. Se añadieron más trifenilfosfina (145 mg, 0,553 mmol) y 1,1'-azobis(*N,N'*-dimetilformamida) (95 mg, 0,553 mmol) y el calentamiento se continuó durante 18 h más. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y después con amoniaco 0,25 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío y se purificaron de nuevo usando un cartucho de gel de sílice RediSep®, eluyendo con diclorometano: metanol:amoniaco 0,88 (de 100:0:0 a 92:8:0,8), proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 20%, 46 mg.

255

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,24 (s, 6H), 0,95 (s, 3H), 1,04 (s, 9H), 1,06 (s, 3H) 1,15-1,29 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,30-2,52 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,64-2,69 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 4,83-4,89 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 7,12-7,34 (m, 12H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H); EMBR APCI m/z 623 $[M+H]^+$

Preparación 20

5-[(3*R*)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

Se añadió cloruro de hierro (III) (13,3 g, 82,192 mmol) a una solución del producto del ejemplo 8 (9 g, 20,548 mmol) en diclorometano (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (150 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 100 ml más de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 90:1:1,0, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma parda pálida con un rendimiento del 89%, 6,37 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,18 (s, 6H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 2H), 4,32-4,36 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 8H); EMBR APCI m/z 349 $[M+H]^+$

Preparación 21

2-Cloro-3-Metoxifenol

256

Se añadió en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (760 mg, 4,396 mmol) a una solución de 2-cloro-3-metoxibenzaldehído (500 mg, 2,931 mmol) en diclorometano (12 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió más ácido 3-cloroperoxibenzoico (760 mg, 4,396 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 18 h. La solución se diluyó con 12 ml de diclorometano y se lavó con una solución saturada de sulfito sódico (15 ml) y una solución saturada de carbonato ácido sódico (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío hasta una goma amarilla. El residuo se disolvió en metanol (12 ml), se añadió trietilamina (0,05 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío, se disolvió en éter dietílico (20 ml) y se extrajo con hidróxido sódico 1 N (20 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml). Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma parda con un rendimiento del 70%, 325 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,83 (s, 3H), 6,52-6,54 (d, 2H), 7,01-7,06 (t, 1H)

Preparación 22

1-Cloro-3-Fluoro-2-Metoxibenceno

Se añadieron yoduro de metilo (850 µl, 13,646 mmol) y carbonato potásico (943 mg, 6,824 mmol) a 2-cloro-6-fluorofenol (1,0 g, 6,824 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se extrajo y se lavó de nuevo con agua (2 x 20 ml),

después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 94%, 1,03 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,90-3,91 (s, 3H), 7,01-7,12 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H)

Preparación 23

3-Fluoro-5-Metoxifenol

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 9 ml, 89,985 mmol) a una solución enfriada con hielo de 3,5-dimetoxifluorobenceno (3 ml, 22,496 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se enfrió a 0°C, se añadió más tribromuro de boro (4 ml, 44,992 mmol) y la agitación continuó, calentando a temperatura ambiente durante 18 horas más. La reacción se interrumpió con una solución de amoniaco 0,88 y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La fase orgánica se separó y se extrajo con hidróxido sódico 2 N (30 ml), que después se acidificó hasta pH 1 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado. Después, la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (3 x 15 ml), la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 54%, 1,72 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,72 (s, 3H), 6,07-6,15 (m, 3H)

Preparación 24

1-Fluoro-3-metoxi-5-trifluorometil-benceno

El compuesto del título se preparó a partir de 3-fluoro-5-trifluorometilfenol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 22, proporcionando un aceite incoloro con un rendimiento del 90%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,84 (s, 3H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,00 (s, 1H)

Preparación 25

4-Fluoro-3-metoxifenol

El compuesto del título se preparó a partir de 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 21, proporcionando un aceite pardo con un rendimiento del 55%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,79 (s, 3H), 6,23-6,27 (m, 1H), 6,47-6,50 (dd, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H)

Preparación 26

2-Fluoro-3-Metoxifenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 21, proporcionando un aceite pardo con un rendimiento del 33%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,82 (s, 3H), 6,47-6,55 (m, 2H), 6,82-6,87 (t, 1H)

Preparación 27

1-Aliloxi-3-bromometil-benceno

A una solución de (3-aliloxi-fenil)-metanol (Tetrahedron, 2000, 56 (13), 1873-1882) (1,07 g, 6,49 mmol) en THF (7 ml) a 3°C se le añadieron tetrabromuro de carbono (2,69 g, 8,11 mmol) y después trifenilfosfina (2,13 g, 8,11 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1

759

hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con pentano, dando un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 100:0 a 95:5, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 24%, 350 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,47 (s, 2H), 4,51-4,60 (m, 2H), 5,26-5,35 (m, 1H), 5,37-5,47 (m, 1H), 5,99-6,11 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 1H).

Preparación 28

5-[(3*R*)-3-(3-Aliloxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

El producto de la preparación 20 (179 mg, 0,514 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 31 mg, 0,770 mmol) en dimetilformamida (1 ml). Después de agitar durante 1 hora, se añadió el producto de la preparación 27 (175 mg, 0,514 mmol) en dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió más hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 31 mg, 0,770 mmol), con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas más. La solución se inactivó mediante la adición gota a gota de agua, se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se extrajo y se lavó con agua (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 97:3:0,3, proporcionó el

760

compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida con un rendimiento del 43%, 108 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,44-1,51 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 3H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,50-4,55 (m, 2H), 5,20-5,24 (m, 1H), 5,34-5,41 (m, 1H), 5,98-6,09 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,18-7,21 (t, 1H), 7,26-7,43 (m, 10H); EMBR IEN m/z 495 $[M+H]^+$

Preparación 29

Amida del ácido 5-metil-2,2-difenil-5-[(3*R*)-3-(3-propeniloxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-hexanoico

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 28, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2, con la adición de más hidróxido potásico (2 equiv.) después de 20 horas y el calentamiento se continuó durante 4 h más, proporcionando el producto en forma de una goma amarilla con un rendimiento del 88%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,23-1,28 (m, 2H), 1,67-1,69 (d, 3H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,47-2,53 (m, 1H), 2,55-2,74 (m, 3H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,85-4,87 (m, 1H), 6,40-6,42 (d, 1H), 6,88-6,90 (d, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 7,21 -7,38 (m, 11H); EMBR IEN m/z 513 $[M+H]^+$

Preparación 30

Éster alílico del ácido 3-aliloxi-4-fluoro-benzoico

Se añadió gota a gota bromuro de alilo (3,04 ml, 35,2 mmol) a una suspensión de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (2,5 g, 16,0 mmol) y carbonato potásico (4,43 g, 32,03 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a temperatura

260

ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más éter dietílico (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 100%, 3,82 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,65-4,66 (d, 2H), 4,80-4,82 (d, 2H), 5,28-5,48 (m, 4H), 5,98-6,12 (m, 2H), 7,10-7,14 (dd, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H); EMBR APCI m/z 237 $[M+H]^+$

Preparación 31

(3-Aliloxi-4-fluoro-fenil)-metanol

Una solución del producto de la preparación 30 (2,0 g, 8,47 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota durante 20 minutos a una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1 M, 16,9 ml, 16,9 mmol) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición secuencial gota a gota de agua (1 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 2 ml) y agua (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y la capa de filtro se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml). El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 100%, 1,75 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,61-4,63 (m, 4H), 5,29-5,32 (d, 1H), 5,41-5,45 (d, 1H), 6,02-6,11 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H); EMBR APCI m/z 165 $[M-OH]^+$

Preparación 32

2-Aliloxi-4-bromometil-1-fluorobenceno

Se añadió dibromotrifenilfosforano (2,3 g, 5,43 mmol) a una solución del producto de la preparación 31 (900 mg, 4,94 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 31%, 380 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,44 (s, 2H), 4,61-4,63 (m, 2H), 5,30-5,34 (m, 1H), 5,41-5,47 (m, 1H), 6,02-6,11 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H); EMBR APCI m/z 165 $[M-Br]^+$

Preparación 33

5-[(3*R*)-3-(3-Aliloxi-4-fluoro-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (62 mg, 1,55 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 20 (270 mg, 0,775 mmol) en dimetilformamida (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1,5 h, se añadió una solución del producto de la preparación 32 (380 mg, 1,55 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución

263

saturada de carbonato ácido sódico (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (de 99:1:0,1 a 98:2:0,2 a 95:5:0,5), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 38%, 150 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 3H), 2,67-2,79 (m, 3H), 4,03-4,07 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,56-4,58 (m, 2H), 5,22-5,26 (m, 1H), 5,36-5,41 (m, 1H), 5,99-6,08 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 10H); EMBR IEN m/z 513 $[M+H]^+$

Preparación 34

5-[(3*R*)-3-(4-Fluoro-3-propeniloxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 33, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2, proporcionando un aceite incoloro con un rendimiento del 100%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,23-1,32 (m, 2H), 1,69-1,71 (d, 3H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H), 2,40-2,82 (m, 6H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,88-4,95 (m, 1H), 6,37-6,40 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,22-7,38 (m, 10H); EMBR IEN m/z 531 $[M+H]^+$

Preparación 35

3-Benciloxi-5-hidroxi-benzonitrilo

Se añadió carbonato de cesio (2,41 g, 7,4 mmol) a una solución de 3,5-dihidroxibenzonitrilo (1,0 g, 7,4 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,880 ml, 7,4 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se trató con agua (10 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/pentano (de 20:80 a 50:50), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 26%, 445 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 5,07 (s, 2H), 6,67-6,70 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,29-7,43 (m, 5H);

EMBR IEN m/z 224 $[M]^-$

Preparación 36

5-[(3*S*)-3-(3-Benciloxi-5-ciano-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

Se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (215 µl, 1,09 mmol) a una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (286 mg, 1,09 mmol), el producto de la preparación 35 (369 mg, 1,64 mmol) y el producto de la preparación 17 (200 mg, 0,546 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol, y después con amoniaco 1 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío y se purificaron adicionalmente por cromatografía en

265

columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (de 98:2:0,2 a 97:3:0,3), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma naranja con un rendimiento del 25%, 80 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,20-1,28 (m, 3H), 1,81-1,87 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,34-2,83 (m, 5H), 4,74-4,79 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,72-6,74 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,20-7,43 (m, 15H); EMBR IEN m/z 574 $[M+H]^+$

Preparación 37

5-{(3S)-3-[(7-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-naftil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

Una solución de 1,1'-azobis(*N,N'*-dimetilformamida) (109 mg, 0,630 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (165 mg, 0,630 mmol), 7-[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oxi]naftalen-2-ol [(115 mg, 0,420 mmol), Journal of Medicinal Chemistry, 1993, Vol. 36, Nº 22, pág. 3316] y el producto de la preparación 17 (171 mg, 0,467 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después 60ºC durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol y después con amoniaco 0,5 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío y se purificaron adicionalmente usando un cartucho de gel de sílice RediSep®, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (de 100:0:0 a 92:8:0,8), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 34%, 90 mg.

266

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,25 (s, 6H), 0,95-1,10 (m, 15H), 1,19-1,33 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,34-2,52 (m, 2H), 2,56-2,75 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,83-6,96 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,13-7,36 (m, 10H), 7,58-7,66 (m, 2H); EMBR APCI m/z 623 $[M+H]^+$

Preparación 38

Éster alílico del ácido 3-metoxi-4-cloro-benzoico

Se añadieron carbonato potásico (4,44 g, 32,156 mmol) y bromuro de alilo (2,78 ml, 32,156 mmol) a una solución agitada de ácido 4-cloro-3-metoxibenzoico (3 g, 16,078 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (200 ml) y agua (150 ml), la fase orgánica se extrajo y se lavó adicionalmente con agua (150 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite naranja con un rendimiento del 98%, 3,57 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,92 (s, 3H), 4,79-4,82 (d, 2H), 5,26-5,29 (d, 1H), 5,37-5,42 (d, 1H), 6,00-6,10 (m, 1H), 7,44-7,46 (d, 1H), 7,56-7,59 (dd, 1H), 7,62-7,63 (d, 1H); EMBR IEN m/z 227 $[M+H]^+$

Preparación 39

Ácido 3-hidroxi-4-cloro-benzoico

Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 31 ml, 31,504 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 38 (3,56 g, 15,752 mmol) en diclorometano (30 ml) y la mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con una solución de amoniaco 0,88 y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 mediante la adición

267

gota a gota de ácido clorhídrico 2 N (ac.) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 90%, 2,45 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,36-7,38 (d, 1H), 7,44-7,47 (dd, 1H), 7,54-7,55 (d, 1H); EMBR APCI m/z 171 $[M-H]^-$

Preparación 40

Éster alílico del ácido 3-aliloxi-4-cloro-benzoico

Se añadieron carbonato potásico (4,9 g, 35,057 mmol) y bromuro de alilo (3,07 ml, 35,507 mmol) a una solución agitada del producto de la preparación 39 (2,45 g, 14,203 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (70 ml) y agua (70 ml), después la fase orgánica se extrajo y se lavó adicionalmente con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 100:0 a 90:10, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido con un rendimiento del 74%, 2,65 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,66-4,68 (d, 2H), 4,79-4,81 (d, 2H), 5,25-5,31 (t, 2H), 5,36-5,49 (c, 2H), 6,00-6,12 (m, 2H), 7,45-7,47 (d, 1H), 7,56-7,59 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H)

Preparación 41

(3-Aliloxi-4-cloro-fenil)-metanol

Una solución del producto de la preparación 40 (2,6 g, 10,30 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de hidruro

268

de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano, 21 ml, 20,60 mmol) durante 30 minutos a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (1 ml), hidróxido sódico 2 M (2 ml) y agua (3 ml) y se dejó en agitación durante 3 horas. Después, la mezcla se filtró, lavando con éter dietílico (2 x 20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 69%, 1,4 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,50 (s, 2H), 4,60-4,62 (d, 2H), 5,24-5,28 (d, 1H), 5,42-5,48 (d, 1H), 6,03-6,12 (m, 1H), 6,87-6,90 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,29-7,31 (d, 1H); EMBR IEN m/z 198 $[M+H]^+$

Preparación 42

2-Aliloxi-4-bromometil-1-clorobenceno

Se añadió dibromotrifenilfosforano (3,27 g, 7,758 mmol) a una solución agitada del producto de la preparación 41 (1,4 g, 7,053 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió más dibromotrifenilfosforano (3,27 g, 7,758 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas más. Después, la solución se concentró al vacío y se recristalizó en acetato de etilo caliente (25 ml) y éter dietílico (25 ml). El sólido se filtró de la solución y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 100:0 a 80:20, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 48%, 890 mg.

269

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,52 (s, 2H), 4,61-4,63 (d, 2H), 5,25-5,29 (d, 1H), 5,42-5,48 (d, 1H), 6,02-6,11 (m, 1H), 6,95-6,98 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,30-7,32 (d, 1H)

Preparación 43

5-[(3*R*)-3-(3-Aliloxi-4-cloro-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

Una solución del producto de la preparación 20 (180 mg, 0,515 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadió a una solución enfriada con hielo de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 41 mg, 1,032 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió el producto de la preparación 42 (270 mg, 1,032 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas de 0ºC a temperatura ambiente. La reacción se enfrió con hielo, se añadió más hidruro sódico (41 mg, 1,032 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml), se concentró al vacío y el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 20 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma parda con un rendimiento del 62%, 170 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 3H), 2,65-2,79 (m, 3H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,56-4,58 (d, 2H), 5,22-5,26 (d, 1H), 5,39-

270

5,45 (d, 1H), 5,99-6,08 (m, 1H), 6,85-6,88 (dd, 1H), 7,01-7,02 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 11H); EMBR APCI m/z 529 $[M+H]^+$

Preparación 44

5-[(3*R*)-3-(4-Cloro-3-propeniloxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

Se añadió hidróxido potásico (340 mg, 6,055 mmol) a una solución del producto de la preparación 43 (160 mg, 0,303 mmol) en 3-metil-3-pentanol (7 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se separó, se extrajo con más acetato de etilo (25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma amarilla con un rendimiento del 97%, 161 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,21-1,27 (m, 2H),1,70-1,72 (d, 3H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,53-2,57 (dd, 1H), 2,59-2,65 (c, 1H), 2,68-2,72 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,93-5,00 (m, 1H), 6,38-6,40 (m, 1H), 6,94-6,97 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,20-7,39 (m, 11H); EMBR APCI m/z 547 $[M+H]^+$

Preparación 45

5-[(3*R*)-3-(3-benciloxi-4-ciano-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 26 mg, 0,656 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 17 (200 mg, 0,546 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó

durante 60 minutos. Se añadió 2-benciloxi-4-fluoro-benzonitrilo (136 mg, 0,601 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml), se concentró al vacío y el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 33%, 105 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,95 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,19-1,25 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,33-2,49 (m, 2H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,67-2,74 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 4,80-4,84 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,49-6,52 (dd, 1H), 6,57-6,58 (d, 1H), 7,20-7,38 (m, 13H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,48-7,50 (d, 1H); EMBR APCI m/z 574 $[M+H]^+$

Preparación 46

(3-Aliloxi-2-cloro-fenil)-metanol

Se añadió borohidruro sódico (185 mg, 4,883 mmol) a una solución del producto de la preparación 99 (800 mg, 4,07 mmol) en etanol (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) seguido de la adición gota a gota de ácido acético glacial hasta que cesó la efervescencia. Después, la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el

272

compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 100%, 805 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,60-4,62 (m, 2H), 4,66-4,69 (d, 2H), 5,24-5,28 (d, 1H), 5,43-5,47 (d, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 6,82-6,84 (d, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H); EMBR IEN m/z 198 $[M+H]^+$

Preparación 47

Bromuro de 3-aliloxi-2-cloro-bencilo

Se añadió dibromotrifenilfosforano (1,87 g, 4,431 mmol) a una solución del producto de la preparación 46 (800 mg, 4,028 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió más dibromotrifenilfosforano (1,87 g, 4,431 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas más. La solución se concentró al vacío y el residuo se recristalizó en acetato de etilo caliente (15 ml) y éter dietílico (15 ml). El sólido se filtró de la solución y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 100:0 a 90:10, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 27%, 285 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,61-4,63 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,26-5,29 (d, 1H), 5,43-5,49 (d, 1H), 6,00-6,11 (m, 1H), 7,01-7,03 (d, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H), 7,20-7,24 (t, 1H); EMBR APCI m/z 262 $[M+H]^+$

Preparación 48

5-[(3*R*)-3-(3-Aliloxi-2-cloro-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 47 y el producto de la preparación 20, usando el mismo procedimiento que se

273

ha descrito para la preparación 43, proporcionando una goma parda con un rendimiento del 46%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,45-1,51 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 3H), 2,65-2,79 (m, 3H), 4,07-4,12 (m, 1H), 4,49-4,54 (m, 2H), 4,59-4,61 (m, 2H), 5,24-5,27 (d, 1H), 5,41-5,47 (d, 1H), 6,02-6,11 (m, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 7,06-7,08 (d, 1H), 7,17-7,42 (m, 11H); EMBR APCI m/z 529 $[M+H]^+$

Preparación 49

5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-propeniloxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 48, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 44, proporcionando una goma amarilla con un rendimiento del 100%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,71-1,73 (d, 3H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 2H), 2,61-2,67 (c, 1H), 2,71-2,75 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 4,52-4,53 (d, 2H), 4,93-5,00 (m, 1H), 6,40-6,42 (m, 1H), 7,00-7,02 (d, 1H), 7,11-7,40 (m, 12H); EMBR APCI m/z 547 $[M+H]^+$

Preparación 50

5-Oxo-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2,2-difenilpentanonitrilo

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol hidrato (5,67 g, 42 mmol) y trietilamina (14,88 ml, 107 mmol) a ácido 4-ciano-4,4-difenilbutanoico (documento WO97/24325) (10,39 g, 39 mmol) y clorhidrato de 4-fenoxi-piperidina (6,32 g, 36 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió clorhidrato de 1-(3-

274

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8,20 g, 42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 75:25 a 50:50, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14,4 g) con un rendimiento del 95%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,74-1,90 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 2H), 4,49-4,53 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,26-7,43 (m, 12H); EMBR APCI *m/z* 426 $[M+H]^+$

Preparación 51

4-[(3-Bromobencil)oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 3,31 g, 83 mmol) a una solución enfriada con hielo de 1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-piperidina (16,64 g, 83 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió bromuro de 3-bromobencilo (20,66 g, 83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de

etilo, de 90:10 a 80:20, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 61%, 18,64 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45 (s, 9H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,49 (m, 1H); EMBR APCI m/z 372 $[M+H]^+$

Preparación 52

4-[(3-Bromobencil)oxi]piperidina

Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 340 ml) a una solución del producto de la preparación 51 (18,64 g, 50 mmol) en dioxano (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 2 M (200 ml) y se lavó con éter dietílico (2 x 100 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 10 con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 98%, 13,39 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45-1,55 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,42-3,49 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,50 (m, 1H); EMBR APCI m/z 270 $[M+H]^+$

Preparación 53

5-(4-[(3-Bromobencil)oxi]piperidin-1-il)-5-oxo-2,2-difenilpentanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-ciano-4,4-difenilbutanoico (documento WO9724325) y el producto de la preparación 52

296

usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 50, con un rendimiento del 95%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,63 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,51-3,64 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 4,44-4,53 (m, 2H), 7,17-7,42 (m, 14H); EMBR APCI m/z 519 $[M+H]^+$

Preparación 54

Amida del ácido 5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

Se añadió una solución acuosa 1 M de HCl (9,43 ml, 9,43 mmol) a una solución agitada del ejemplo 91 en etanol (250 ml). Se añadió hidróxido de paladio (II) al 20% sobre carbono (1 g) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno (344,737 kPa (50 psi)) a 50ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de arbocel y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), la solución se ajustó a pH 12 con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, produciendo una espuma blanca con un rendimiento del 95%, 3,39 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 6H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,74-1,78 (m, 2H), 2,06-2,11 (m, 2H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,65-2,68 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 7,23-7,39 (m, 10H); EMBR IEN m/z 381 $[M+H]^+$

Preparación 55

5-Amino-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

Se añadieron *terc*-butóxido potásico (203 mg, 1,81 mmol) y 2,2-dióxido de 4,4-dimetil-1,2,3-oxatiazinan-3-carboxilato de *terc*-butilo [(400 mg, 1,51 mmol), documento WO2003037327, pág. 83] a una solución de

difenilacetonitrilo (349 mg, 1,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 10 ml) y se calentó a 40ºC durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se basificó con una solución saturada de carbonato ácido sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 90:10:1, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 77%, 324 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,17 (m, 6H), 1,48-1,57 (m, 2H), 2,20-2,40 (s a, 2H), 2,42-2,53 (m, 2H), 7,22-7,43 (m, 10H); EMBR APCI m/z 279 $[M+H]^+$

Preparación 56

5-(3-Hidroxiazetidin-1-il)-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

Una mezcla de (+/-)-epiclorohidrina (1,47 ml, 18,76 mmol) y el producto de la preparación 55 (4,74 g, 17 mmol) en metanol (50 ml) se calentó a 60ºC durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución de carbonato ácido sódico (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 50%, 2,86 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93 (s, 6H), 1,29-1,39 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,29-3,39 (m, 2H), 4,29-4,39 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 10H); EMBR APCI m/z 335 $[M+H]^+$.

Preparación 57

Metanosulfonato de 1-(4-ciano-1,1-dimetil-4,4-difenilbutil)azetidin-3-ilo

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,3 ml, 43 mmol) a una solución del producto de la preparación 56 (4,82 g, 14,4 mmol) en piridina (50 ml) enfriada a -15°C. La mezcla se agitó durante 2 horas, dejando que la temperatura alcanzara 0°C y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución de carbonato ácido sódico (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 2:1 de pentano:acetato de etilo/metanol/amoniaco 0,88 (90/10/1), proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 81%, 4,80 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,30-1,41 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,25-3,37 (m, 2H), 3,44-3,56 (m, 2H), 5,00-5,06 (m, 1H), 7,23-7,44 (m, 10H); EMBR APCI m/z 413 $[M+H]^+$

Preparación 58

Clorhidrato de metanosulfonato de azetidin-3-ilo

Una mezcla de metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidin-3-ilo (documento WO9725322, pág. 64), (20 g, 63 mmol) y cloroetilcloroformiato (10 ml, 95 mmol) en diclorometano (100 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se re-disolvió en metanol (100 ml) y se calentó a reflujo durante 2,5 horas más.

Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con rendimiento cuantitativo, 9,6 g.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,28 (s, 3H), 4,00-4,15 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 5,28-5,38 (m, 1H); EMBR APCI m/z 152 $[M+H]^+$

Preparación 59

Cloruro de 4-ciano-4,4-difenilbutanoílo

Se añadió *N,N*-dimetilformamida (1 gota) a una suspensión de ácido 4-ciano-4,4-difenilbutanoico [(7,8 g, 29 mmol), documento WO97/24325] y cloruro de oxalilo (5,2 ml, 60 mmol) en diclorometano (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 50 ml), proporcionando el compuesto del título bruto. El material se usó en la preparación 60 sin purificación adicional.

Preparación 60

Metanosulfonato de 1-(4-ciano-4,4-difenilbutanoil)azetidin-3-ilo

Se añadieron gota a gota trietilamina (12,3 ml, 87 mmol) y una solución del producto de la preparación 59 (8,23 g, 29 mmol) en diclorometano a una solución de la preparación 58 (5,53 g, 29 mmol) en diclorometano (50 ml), se enfrió a -78°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano, de 50:50 a 100:0, proporcionó el

compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 97%, 11,4 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,17-2,29 (m, 2H), 2,71-2,80 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 4,03-4,20 (m, 2H), 4,26-4,38 (m, 2H), 5,18-5,22 (m, 1H), 7,24-7,45 (m, 10H); EMBR APCI m/z 399 $[M+H]^+$

Preparación 61

5-{3-[2-(Benciloxi)fenoxi]azetidin-1-il}-5-oxo-2,2-difenilpentanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 60 y 2-(benciloxi)fenol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 99, en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 77%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,18-2,24 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 2H), 4,23-4,33 (m, 2H), 4,82-4,91 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,62-6,65 (m, 1H), 6,84-6,99 (m, 3H), 7,24-7,43 (m, 15H); EMBR APCI m/z 503 $[M+H]^+$

Preparación 62

5-{3-[2-(Benciloxi)fenoxi]azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

Una solución del producto de la preparación 61 (700 mg, 1,39 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a -35°C. Se añadió cloruro de circonio (650 g, 2,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -35°C durante 1 hora. Después, se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano, 4,2 ml, 12,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas, manteniendo la temperatura por debajo de -20°C. La reacción se interrumpió con una solución 1 N de hidróxido sódico (10 ml) y la mezcla se filtró a través de Arbocel®, lavando con acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de

sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 85:15 a 50:50 proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 10%, 69 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98 (s, 6H), 1,35-1,42 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, 2H), 3,20-3,32 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 4,68-4,78 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,64-6,72 (d, 1H), 6,85-6,99 (m, 3H), 7,24-7,48 (m, 15H); EMBR IEN m/z 517 $[M+H]^+$

Preparación 63

5-{3-[2-(Benciloxi)fenoxi]azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 62, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de una goma incolora con un rendimiento del 55%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,90 (s, 6H), 1,15-1,22 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 2H), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,40-3,58 (m, 2H), 4,65-4,78 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,40-5,60 (m, 2H), 6,62-6,70 (m, 1H), 6,82-6,97 (m, 3H), 7,23-7,44 (m, 15H); EMBR APCI m/z 535 $[M+H]^+$

Preparación 64

Clorhidrato de 3-fenoxiazetidina

Se añadió Pd al 10%/C (2,5 g) a una solución de 1-(difenilmetil)-3-fenoxi-azetidina (27,7 g, 88 mmol) en etanol (100 ml) y ácido acético (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, a 344,737 kPa (50 psi) de hidrógeno, durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico (200 ml), se enfrió a 0°C y se trató con ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico, 120 ml). Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se

destiló azeotrópicamente con tolueno y se trituró con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 86%, 13,99 g. EMBR APCI m/z 160 $[M+H]^+$

Preparación 65

5-Oxo-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-2,2-difenilpentanonitrilo

Una mezcla del producto de la preparación 64 (1,13 g, 7,6 mmol), ácido 4-ciano-4,4-difenilbutanoico [(2,4 g, 9,12 mmol), documento WO97/24325], clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,76 g, 9,12 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,30 g, 9,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,3 ml, 19 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con ácido clorhídrico 2 M (30 ml), y una solución de carbonato ácido sódico (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Después, la purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 100:0 a 0:100, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 75%, 2,28 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,20-2,25 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,97-4,08 (m, 2H), 4,28-4,40 (m, 2H), 4,85-4,90 (m, 1H), 6,65-6,74 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,24-7,43 (m, 12H); EMBR APCI m/z 397$[M+H]^+$

Preparación 66

terc-Butil-[4-(yodometil)fenoxi]dimetilsilano

Se añadieron trifenilfosfina (1,32 g, 5,03 mmol), imidazol (370 mg, 5,47 mmol) y yodo (1,16 g, 4,61 mmol) a una solución enfriada con hielo de 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)bencil alcohol [(1 g, 4,19 mmol), Tet. Lett. (2004), 45, 9617] en

283

tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano, proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 41%, 600 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,00 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 4,26 (s, 2H), 6,72-6,98 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H)

Preparación 67

5-Aliloxi-2,4-dicloro-fenol

Se combinaron 4,6-diclororresorcinol (3,80 g, 21 mmol), bromuro de alilo (1,82 ml, 21 mmol) y carbonato potásico (2,24 g, 21 mmol) en DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La DMF se retiró al vacío y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 a 4:1 de pentano:acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 27%, 1,24 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,55-4,60 (m, 2H), 5,33-5,52 (m, 2H), 5,95-6,10 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,3 (s, 1H); EMBR IEN m/z 217 $[M-H]^+$

Preparación 68

5-[3-(5-Aliloxi-2,4-dicloro-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

789

El compuesto del título se preparó a partir de los productos de la preparación 67 y de la preparación 57, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 99, en forma de una goma incolora con un rendimiento del 93%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98 (s, 6H), 1,31-1,40 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 2H), 4,55-4,58 (m, 2H), 4,62-4,75 (m, 1H), 5,32-5,38 (m, 1H), 5,40-5,48 (m, 1H), 5,95-6,10 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,25-7,45 (m, 11H); EMBR APCI m/z 535 $[M+H]^+$

Preparación 69

2-Aliloxi-4,5-dicloro-fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diclorocatecol usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 67, en forma de un sólido rosa con un rendimiento del 62%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,55-4,60 (m, 2H), 5,35-5,45 (m, 2H), 5,81 (1H, s), 5,95-6,10 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,03 (s, 1H); EMBR APCI m/z 217 $[M-H]^+$

Preparación 70

5-[3-(2-Aliloxi-4,5-dicloro-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de los productos de la preparación 69 y la preparación 57, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 99, en forma de una goma incolora con un rendimiento del 75%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98 (s, 6H), 1,31-1,40 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 2H), 4,50-4,58 (m, 2H), 4,60-4,66 (m,

785

1H), 5,28-5,42 (m, 2H), 5,95-6,10 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,25-7,45 (m, 10H); EMBR APCI m/z 535 $[M+H]^+$

Preparación 71

1-Aliloxi-3-bromometil-benceno

A una solución de (3-aliloxi-fenil)-metanol (Tetrahedron (2000), 56 (13), 1873-1882) (1,07 g, 6,49 mmol) en THF (7 ml) a 3°C se le añadió tetrabromuro de carbono (2,69 g, 8,11 mmol) y después trifenilfosfina (2,13 g, 8,11 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con pentano, dando un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 100:0 a 95:5, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 24%, 350 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,47 (s, 2H), 4,51-4,60 (m, 2H), 5,26-5,35 (m, 1H), 5,37-5,47 (m, 1H), 5,99-6,11 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 1H).

Preparación 72

5-[3-(3-Aliloxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 24 mg, 0,596 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 56 (166 mg, 0,496 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió el producto de la preparación 71 (169 mg, 0,746 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0°C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2 N (2 ml) y después se basificó con una solución saturada de carbonato ácido sódico.

Después, la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 98:2:0,2, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 54%, 130 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93 (s, 6H), 1,26-1,38 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 3,18-3,36 (m, 2H), 4,06-4,18 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,52-4,58 (m, 2H), 5,25-5,33 (m, 1H), 5,37-5,47 (m, 1H), 6,00-6,11 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 3H), 7,20-7,45 (m, 11H); EMBR APCI m/z 481 $[M+H]^+$

Preparación 73

Amida del ácido 5-metil-2,2-difenil-5-[3-(3-propeniloxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-hexanoico

Se añadió hidróxido potásico (303 mg, 5,42 mmol) a una solución de la preparación 72 (130 mg, 0,271 mmol) en 3-metil-3-pentanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando una goma incolora con un rendimiento del 96%, 130 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,87 (s, 6H), 1,07-1,19 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 3H), 2,37-2,47 (m, 2H), 2,94-3,10 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 2H), 4,08-4,20 (m,

1H), 4,35 (s, 2H), 4,83-4,93 (m, 1H), 5,35-5,65 (d, 2H), 6,34-6,40 (d, 1H), 6,88-6,98 (m, 3H), 7,20-7,40 (m, 11H); EMBR APCI m/z 499 $[M+H]^+$

Preparación 74

3-Aliloxi-2,6-dicloro-benzaldehído

Se combinaron 2,6-dicloro-3-hidroxibenzaldehído (960 mg, 5,03 mmol) (Synthesis, 2004, *12*, 2062), bromuro de alilo (431 µl, 5,03 mmol) y carbonato potásico (563 mg, 10,06 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La DMF se retiró al vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico (50 ml) y agua (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional en la preparación 75.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,62-4,65 (m, 2H), 5,35-5,38 (m, 1H), 5,45-5,52 (m, 1H), 6,00-6,13 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 10,46 (s, 1H); EMBR APCI m/z 232 $[M+H]^+$

Preparación 75

(3-Aliloxi-2,6-dicloro-fenil)-metanol

El producto de la preparación 74 (~5,03 mmol) se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió borohidruro sódico (284 mg, 7,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se añadió gota a gota ácido acético glacial hasta que no se observó más efervescencia. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, proporcionando el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro que se usó sin purificación adicional en la preparación 76.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,54-4,64 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,33-5,38 (m, 1H), 5,43-5,52 (m, 1H), 5,99-6,11 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H).

Preparación 76

1-Aliloxi-2,4-dicloro-3-clorometil-benceno

El producto de la preparación 75 (400 mg, 1,72 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió cloruro de tionilo (312 µl, 4,29 mmol) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se interrumpió con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 91% (390 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,54-4,64 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,28-5,37 (m, 1H), 5,42-5,50 (m, 1H), 5,99-6,11 (m, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H).

Preparación 77

5-[3-(3-Aliloxi-2,6-dicloro-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 25 mg, 0,629 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 56 (140 mg, 0,419 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió el producto de la preparación 76 (137 mg, 0,546 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una

solución saturada de carbonato ácido sódico (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 98:2:0,2, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 87%, 200 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,28-1,38 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,20-3,38 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,58-4,62 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,26-5,35 (m, 1H), 5,42-5,48 (m, 1H), 6,00-6,08 (m, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 7,21-7,44 (m, 11H); EMBR APCI m/z 549 $[M+H]^+$

Preparación 78

Amida del ácido 5-(3-{2,6-dicloro-3-[((*E*)-propenil)oxi]-benciloxi}-azetidin-1-il)-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

Se añadió hidróxido potásico (400 mg, 7,14 mmol) a una solución de la preparación 77 (200 mg, 0,364 mmol) en 3-metil-3-pentanol (3 ml) y la mezcla se calentó a 120ºC durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La recristalización en éter diisopropílico dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 73%, 150 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,90 (s, 6H), 1,12-1,20 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 3H), 2,40-2,52 (m, 2H), 3,02-3,15 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,98-5,07 (m, 1H), 5,35-5,63 (m

a, 2H), 6,25-6,28 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,21-7,38 (m, 11H); EMBR IEN m/z 567 $[M+H]^+$

Preparación 79

2-Ciclopentil-etil éster del ácido sulfámico

A clorosulfonilisocianato (275 ml, 3,15 mol) a 0ºC se le añadió gota a gota ácido fórmico (119 ml, 3,15 mol). El sólido resultante se dejó en agitación a 0ºC durante 20 minutos más. El residuo se diluyó con diclorometano (875 ml) y se calentó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/sal y se añadió una solución de 2-ciclopentil etanol (240 g, 2,1 mol) en piridina (255 ml, 3,15 mol) y diclorometano (2,1 l), manteniendo la temperatura por debajo de 7ºC. Después de 2 horas, la reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite incoloro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 90:10 a 50:50 de heptano:acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 95% (276 g).

Preparación 80

7,7-Dióxido de 8-oxa-7-tia-6-aza-espiro[4.5]decano

Al producto de la preparación 79 (276 g, 1,43 mol) en diclorometano (7,1 l) a temperatura ambiente se le añadieron óxido de magnesio (132,5 g, 3,29 mol), yodobenceno diacetato (507 g, 1,57 mol) y dímero de acetato de rodio (12,6 g, 0,028 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El residuo se filtró a través de un lecho de celite y el

291

disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 90:10 a 50:50 de heptano:acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco con un rendimiento del 75% (205 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,63-1,78 (m, 4H), 1,79-2,00 (m, 4H), 2,00-2,11 (m, 2H), 4,64-4,67 (m, 2H), 4,71 (s, 1H); EMBR APCI m/z 214 $[M+Na]^+$

Preparación 81

Éster *terc*-butílico del ácido 7,7-dioxo-8-oxa-7lambda*6*-tia-6-aza-espiro[4.5]decano-6-carboxílico

El producto de la preparación 80 (1,0 g, 5,23 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,36 g, 6,24 mmol), trietilamina (1,06 g, 10,5 mmol) y 4-dimetilaminapiridina (126 mg, 1,03 mmol) se combinaron a temperatura ambiente en diclorometano (50 ml). Después de 3 horas, la reacción se lavó con cloruro amónico (50 ml, ac. sat.) y la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 100:0 a 80:20 de pentano:acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 46% (700 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 9H), 1,48-1,66 (m, 2H), 1,82-1,96 (m, 4H), 2,17-2,33 (m, 4H), 4,57-4,63 (m, 2H).

Preparación 82

4-(1-Amino-ciclopentil)-2,2-difenil-butironitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 81 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 55, con un rendimiento del 67%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,43-1,58 (m, 4H), 1,58-1,67 (m, 4H), 1,72-1,80 (m, 2H), 2,49-2,60 (m, 2H), 7,25-7,46 (m, 10H): EMBR APCI m/z 305 $[M+H]^+$

Preparación 83

4-[1-(3-Hidroxi-azetidin-1-il)-ciclopentil]-2,2-difenil-butironitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 82 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 56, con un rendimiento del 52%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25-1,38 (m, 2H), 1,39-1,64 (m, 6H), 1,65-1,78 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 2,86-2,97 (m, 2H), 3,36-3,40 (m, 2H), 4,29-4,40 (m, 1H), 7,25-7,48 (m, 10H); EMBR APCI m/z 361 $[M+H]^+$

Preparación 84

1-[1-(3-Ciano-3,3-difenil-propil)-ciclopentil]-azetidin-3-il éster del ácido metanosulfónico

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 83 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 57, con un rendimiento del 59%,

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25-1,67 (m, 10H), 2,42-2,52 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 4,95-5,05 (m, 1H), 7,27-7,45 (m, 10H); EMBR APCI m/z 439 $[M+H]^+$

Preparación 85

5-[3-(3-Aliloxi-4-cloro-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 56 y el producto de la preparación 42 usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 101, con un rendimiento del 83%.

293

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,32-1,38 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,97-3,06 (m, 2H), 3,23-3,32 (m, 2H), 4,05-4,16 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,58-4,65 (m, 2H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,43-5,63 (m, 1H), 6,02-6,16 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,23-7,42 (m, 11H); EMBR APCI m/z 515 $[M+H]^+$

Preparación 86

Amida del ácido 5-(3-{4-cloro-3-[((*E*)-propenil)oxi]-benciloxi}-azetidin-1-il)-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 85 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 73, con un rendimiento del 75%.

EMBR APCI m/z 533 $[M+H]^+$

Preparación 87

4-{1-[3-(3-Aliloxi-4-cloro-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butironitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 84 y 3-aliloxi-4-clorofenol (documento EP78099) usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 99, con un rendimiento del 82%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25-1,40 (m, 2H), 1,40-1,65 (m, 6H), 1,66-1,77 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 3,46-3,58 (m, 2H), 4,55-4,59 (m, 2H), 4,60-4,73 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 1H), 5,43-5,53 (m, 1H), 6,00-6,13 (m, 1H), 6,20-6,28 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,23-7,46 (m, 10H); EMBR APCI m/z 527 $[M+H]^+$

Preparación 88

4-[1-(3-{4-Cloro-3-[((*E*)-propenil)oxi]-fenoxi}-azetidin-1-il)-ciclopentil]-2,2-difenil-butiramida

294

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 87 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 73, con un rendimiento del 49%.

EMBR APCI m/z 545 $[M+H]^+$

Preparación 89

3-Bromo-5-metoxi-fenol

Se disolvió 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (3,0 g, 13,8 mmol) en diclorometano (45 ml) y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 41 ml, 41 mmol) y la solución se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de enfriar a -78°C, la reacción se interrumpió con agua (100 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se lavó con una solución de tiosulfato sódico y después con agua, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 100:0 a 80:20 de pentano:acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 16% (470 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 3,76 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 6,53-6,57 (m, 2H).

Preparación 90

4-Aliloxi-3-cloro-benzaldehído

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 74, con un rendimiento del 96%. El material se usó sin purificación adicional en la preparación 91.

295

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,68-4,76 (m, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 5,44-5,56 (m, 1H), 6,02-6,15 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,86 (s, 1H); EMBR APCI m/z 197 $[M+H]^+$

Preparación 91

(4-Aliloxi-3-cloro-fenil)-metanol

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 90 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 75, con un rendimiento del 100%. El material se usó sin purificación adicional en la preparación 92.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,61-4,65 (m, 4H), 5,28-5,36 (m, 1H), 5,44-5,52 (m, 1H), 6,02-6,13 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,40 (s, 1H).

Preparación 92

1-Aliloxi-2-cloro-4-clorometil-benceno

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 91 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 76, con un rendimiento del 70%. El material se usó sin purificación adicional en la preparación 94.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,52 (s, 2H), 4,60-4,63 (m, 2H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,43-5,54 (m, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,42 (s, 1H).

Preparación 93

Amida del ácido 5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

El producto del ejemplo 102 (5,2 g, 12,2 mmol), formiato amónico (4,25 g, 92 mmol) e hidróxido de paladio Pd al 20% en peso sobre carbono (1,7 g) se

296

combinaron en etanol (150 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una hora. Después de un periodo de refrigeración, el residuo se filtró a través de Arbocel®, lavando con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución de carbonato ácido sódico (30 ml, ac. sat.). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El compuesto del título se aisló en forma de una espuma incolora con un rendimiento del 97%, 4,2 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,94 (s, 6H), 1,08-1,18 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,26-3,35 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,56-5,80 (m a, 2H), 7,15-7,40 (m, 10H); EMBR IEN m/z 353 $[M+H]^+$

Preparación 94

Amida del ácido 5-[3-(4-aliloxi-3-cloro-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

El producto de la preparación 93 (300 mg, 0,85 mmol) se disolvió en DMF a 0ºC (5 ml) y se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 62 mg, 1,6 mmol). Después de 30 minutos, se añadió una solución del producto de la preparación 92 (210 mg, 1,15 mmol) en DMF (1 ml). Después de 30 minutos, la reacción se interrumpió con HCl 2 N (20 ml), se basificó con carbonato ácido sódico saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo (20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 90:10:1, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 22%, 100 mg.

297

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,11-1,20 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,23-3,39 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,58-4,63 (m, 2H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,45-5,50 (m, 1H), 5,40-5,60 (m a, 2H), 6,01-6,13 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 11H); EMBR IEN m/z 533 $[M+H]^+$

Preparación 95

2-Aliloxi-4-cloro-benzaldehído

El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-hidroxibenzaldehído usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 74, con un rendimiento del 85%. El material se usó sin purificación adicional en la preparación 96.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,62-4,66 (m, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,02-6,13 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); EMBR APCI m/z 197 $[M+H]^+$

Preparación 96

(2-Aliloxi-4-cloro-fenil)-metanol

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 95 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 75, con un rendimiento del 100%. El material se usó sin purificación adicional en la preparación 97.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,55-4,60 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,38-5,45 (m, 1H), 5,98-6,08 (m, 1H), 6,76-6,83 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,33 (s, 1H).

Preparación 97

2-Aliloxi-4-cloro-1-clorometil-benceno

2918

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 96 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 76, con un rendimiento del 77%. El material se usó sin purificación adicional en la preparación 98.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,57-4,60 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,40-5,47 (m, 1H), 6,00-6,09 (m, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,37 (s, 1H).

Preparación 98

Amida del ácido 5-[3-(2-aliloxi-4-cloro-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

El compuesto del título se preparó a partir de los productos de la preparación 97 y 93 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 94, con un rendimiento del 18%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,10-1,98 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,47-4,55 (m, 2H), 5,23-5,32 (m, 1H), 5,35-5,41 (m, 1H), 5,53-5,86 (m a, 2H), 5,97-6,08 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,20-7,39 (m, 11H); EMBR IEN m/z 533 $[M+H]^+$

Preparación 99

3-Aliloxi-2-cloro-benzaldehído

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 74, con un rendimiento del 100%. El material se usó sin purificación adicional en la preparación 100.

Preparación 100

(3-Aliloxi-2-cloro-fenil)-metanol

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 99 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 31, con un rendimiento del 92%. El material se usó sin purificación adicional en la preparación 101.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,62-4,66 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,32-5,37 (m, 1H), 5,46-5,52 (m, 1H), 6,02-6,15 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H).

Preparación 101

1-Aliloxi-2-cloro-3-clorometil-benceno

El producto de la preparación 100 (740 mg, 3,73 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió cloruro de tionilo (678 µl; 9,32 mmol) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 600 µl más de cloruro de tionilo y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico (20 ml) y agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 100:0 a 99:1 de pentano:acetato de etilo, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 21%, 168 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,59-4,68 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,28-5,37 (m, 1H), 5,44-5,55 (m, 1H), 6,00-6,15 (m, 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H).

Preparación 102

300

5-[3-(3-Aliloxi-2-cloro-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de los productos de las preparaciones 101 y 56 usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 101, con un rendimiento del 69%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,29-1,38 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 3,02-3,15 (m, 2H), 3,24-3,39 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,60-4,64 (m, 2H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,45-5,50 (m, 1H), 6,03-6,15 (m, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,23-7,45 (m, 10H); EMBR APCI m/z 515 $[M+H]^+$

Preparación 103

Amida del ácido 5-(3-{2-cloro-3-(((*E*)-propenil)oxi)-benciloxi}-azetidin-1-il)-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 102 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 78, con un rendimiento del 61%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,19-1,20 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 3H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,02-3,15 (m, 2H), 3,20-3,42 (m, 2H), 4,13-4,25 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,95-5,03 (m, 1H), 5,32-5,60 (m a, 2H), 6,30-6,45 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,12-7,40 (m, 12H); EMBR IEN m/z 533 $[M+H]^+$

Preparación 104

1-(4-Carbamoil-1,1-dimetil-4,4-difenil-butil)-azetidin-3-il éster del ácido metanosulfónico

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (102 µl, 1,33 mmol) a una solución del producto de la preparación 93 (156 mg, 0,44 mmol) en piridina (5 ml), se enfrió a -20°C. La mezcla se calentó gradualmente a 5°C durante 2

horas. Se añadió una solución saturada de carbonato ácido sódico (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 8:1 a 1:2 de pentano:acetato de etilo/metanol/amoniaco 0,88 (90/10/1), proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 74%, 142 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,88 (s, 6H), 1,08-1,15 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,07-3,22 (m, 2H), 3,36-3,52 (m, 2H), 4,95-5,00 (m, 1H), 5,42-5,53 (m a, 1H), 5,71-5,80 (m a, 1H), 7,23-7,38 (m, 10H); EMBR IEN m/z 431 $[M+H]^+$

Preparación 105

5-[3-(3-Benciloxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 57 y 3-(benciloxi)fenol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 99, en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 95%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,35-1,42 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 3,09-3,20 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 4,61-4,72 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,36-6,40 (m, 2H), 6,57-6,62 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,15-7,47 (m, 15H); EMBR APCI m/z 517 $[M+H]^+$

Preparación 106

(4-Aliloxi-fenil)-metanol

El compuesto del título se preparó a partir del 4-hidroxibencil alcohol usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 74, con un rendimiento del 57%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,52-4,94 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,38-5,45 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H).

Preparación 107

1-Aliloxi-4-clorometil-benceno

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 106 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 76 con un rendimiento del 43%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,53-4,58 (m, 4H), 5,25-5,32 (m, 1H), 5,36-5,43 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H)

Preparación 108

Amida del ácido 5-[3-(4-aliloxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

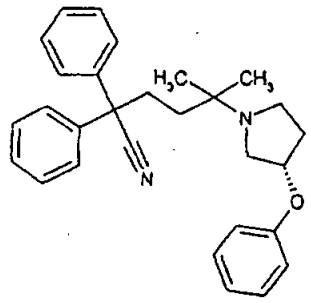
El compuesto del título se preparó a partir de los productos de las preparaciones 107 y 93 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 94, con un rendimiento del 25%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,24-1,28 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,94-3,00 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,52-4,55 (m, 2H), 5,25-5,28 (m, 1H), 5,36-5,43 (m, 1H), 5,40-5,60 (m a, 2H), 6,00, 6,12 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 12H); EMBR APCI m/z 499 $[M+H]^+$

Ejemplo 1

303

5-Metil-5-[(3*S*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanonitrilo

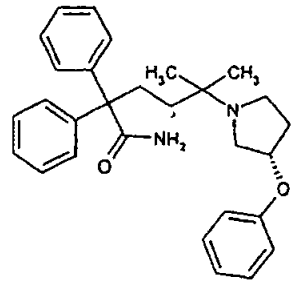


Una solución del producto de la preparación 11 (3,31 g, 8,07 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se enfrió a -20°C. Se añadió cloruro de circonio (3,76 g, 16,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1 hora. Después, se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano, 24 ml, 72 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C. La reacción se interrumpió con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (25 ml) y después se filtró a través de Celite®, lavando con acetato de etilo (2 x 50 ml). El filtrado se lavó con salmuera (70 ml), se concentró al vacío y el residuo se recristalizó en hexano/acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino naranja pálido con un rendimiento del 59%, 2 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 12H); EMBR APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 2

5-Metil-5-[(3*S*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida



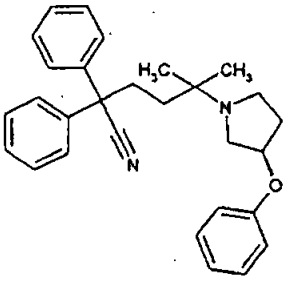
Se añadió hidróxido potásico (5,10 g, 91,98 mmol) a una solución del producto del ejemplo 1 (1,95 g, 4,60 mmol) en 3-metil-3-pentanol (40 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Después, el residuo se recristalizó en hexano/acetato de etilo y se secó al vacío durante 18 horas, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 82%, 1,66 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 3H), 1,02 (s, 3H); 1,19-1,33 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 1H), 2,02-2,17 (m, 1H), 2,37-2,47 (m, 2H), 2,48-2,64 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 6,76-6,83 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,17-7,38 (m, 12H); EMBR APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 3

5-Metil-5-[(3*R*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanonitrilo

305

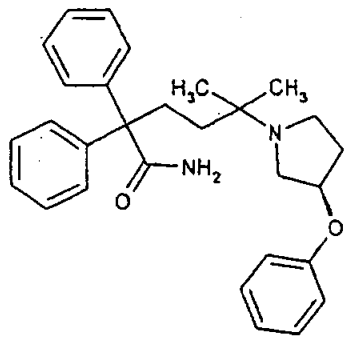


Una solución del producto de la preparación 12 (0,84 g, 2,05 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se enfrió a -10°C. Se añadió cloruro de titanio (IV) (0,23 ml, 2,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M, en éter dietílico, 4,1 ml, 12,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperaturas inferiores a -5°C y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua (4 ml), se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y después se retiró por decantación. El sólido residual se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexano, 60:40, proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 54%, 0,47 g. EMBR APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 4

5-Metil-5-[(3*R*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida

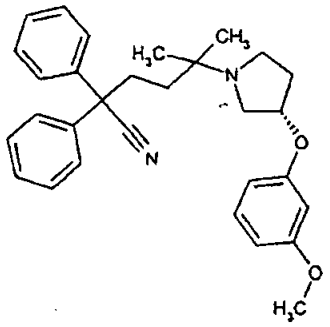
306



El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 3, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2, con un rendimiento del 62%. EMBR APCI m/z 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 5

5-[(3*S*)-3-(3-Metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

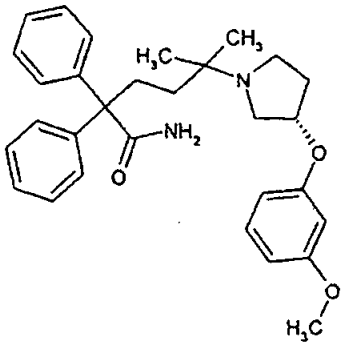


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 13, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 1. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 97,5:2,5:0,25 a 95:5:0,5, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite pardo con un rendimiento del 78%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,01 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,43-1,47 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,47-2,59 (m, 3H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,73-2,86 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,74-4,79 (m, 1H), 6,38-

6,43 (m, 2H), 6,47-6,50 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,24-7,42 (m, 10H); EMBR APCI m/z 456 $[M+H]^+$

Ejemplo 6

5-[(3*S*)-3-(3-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

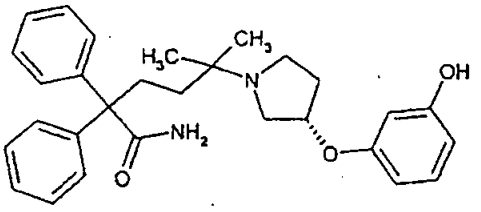


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 5, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2, en forma de una goma amarilla pálida con un rendimiento del 96%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,24-1,30 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,40-2,46 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,77-4,82 (m, 1H), 6,37-6,42 (m, 2H), 6,51 (dd, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,22-7,36 (m, 10H); EMBR APCI m/z 474 $[M+H]^+$

Ejemplo 7

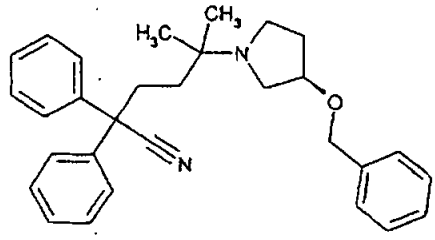
5-[(3*S*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 20,7 ml, 20,7 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del ejemplo 6 (2,45 g, 5,18 mmol) en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 20 minutos. Después, la reacción se interrumpió con una solución de amoniaco 0,88 y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo/metanol/amoniaco 0,88 (90:10:1), de 50:50 a 33:66, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 60%, 1,42 g. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,30-1,34 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,77-2,93 (m, 3H), 2,99-3,05 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 6,30 (d, 2H), 6,37-6,40 (d, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 10H); EMBR APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 8

5-[(3*R*)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo



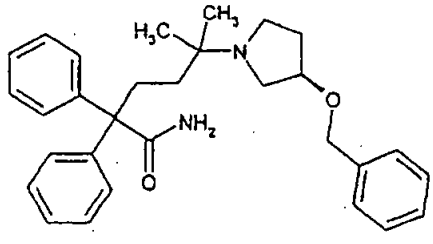
Una solución del producto de la preparación 15 (40 g, 93 mmol) en tetrahidrofurano (1 l) se enfrió a -30ºC. Se añadió cloruro de circonio (44 g, 186 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -30ºC durante 1 hora. Después, se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano, 300 ml, 900 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas, manteniendo la temperatura

por debajo de -10°C. La reacción se interrumpió con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (300 ml) y después la mezcla se retiró por decantación. El sólido residual se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y la solución orgánica combinada se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en diclorometano (1 l), se lavó con agua (200 ml) y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol, 97,5:2,5, y el residuo posterior se destiló azeotrópicamente con pentano (2 x 250 ml), éter dietílico (2 x 250 ml) y pentano (2 x 250 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,47-2,60 (m, 3H), 2,63-2,77 (m, 3H), 4,04-4,08 (m, 1H), 4,43-4,49 (s, 2H), 7,23-7,43 (m, 15H); EMBR APCI m/z 439 $[M+H]^+$

Ejemplo 9

5-[(3*R*)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 8, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2, en forma de un sólido con un rendimiento del 89%.

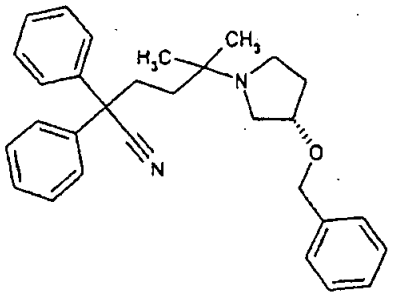
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99-1,01 (m, 6H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,49-2,68 (m, 2H),

310

2,71-2,76 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,39-4,46 (m, 2H), 7,22-7,38 (m, 15H); EMBR APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 10

5-[(3S)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo



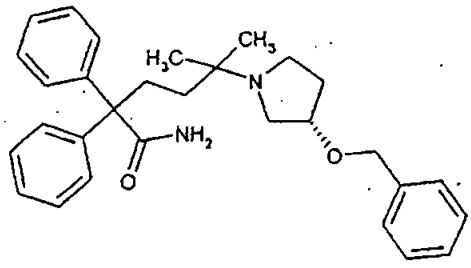
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 14, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 1. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 99:1:0,1 a 92:8:0,8, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite pardo con un rendimiento del 76%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,41-1,55 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 3H), 2,63-2,77 (m, 3H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 7,22-7,42 (m, 15H); EMBR APCI m/z 439 $[M+H]^+$

Ejemplo 11

5-[(3*S*)-3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

311

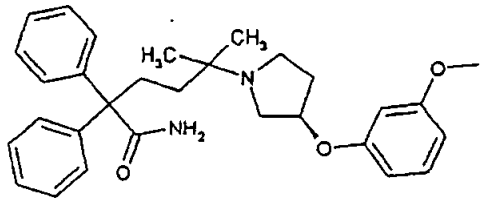


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 10, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, 98:2:0,2, proporcionando el producto deseado en forma de una goma incolora con un rendimiento del 78%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,40-2,65 (m, 5H), 2,69-2,73 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 11H), 7,35-7,38 (m, 4H); EMBR APCI m/z 458 $[M+H]^+$

Ejemplo 12

5-[(3*R*)-3-(3-Metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



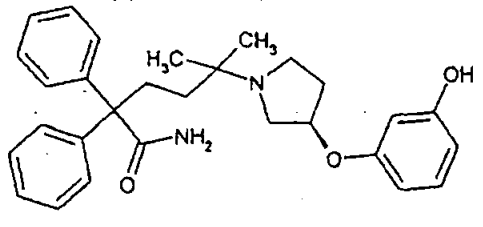
Se añadieron una solución de trifenilfosfina (272 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y di-isopropilazodicarboxilato (0,20 ml, 1,04 mmol) a una solución del producto de la preparación 16 (190 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución de 3-metoxifenol (129 mg, 1,04 mmol) en

tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol, de 95:5 a 90:10, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 7%, 20 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,18-1,37 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,72-2,95 (m, 3H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,80-4,14 (m, 1H), 6,38-6,40 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 9H); EMBR APCI m/z 472 $[M+H]^+$

Ejemplo 13

5-[(3*R*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,17 ml, 169 mmol) a una solución del producto del ejemplo 12 (20 mg, 42 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló por análisis por tlc y se añadieron porciones de tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,17 ml, 42 mmol) a intervalos regulares hasta que se consumió todo el material de partida. Después de un periodo de 8 días, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de amoniaco 0,88, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice,

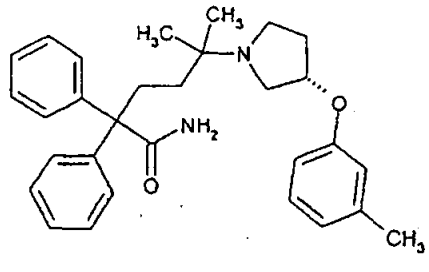
313

eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 92:8:0,8. Las fracciones apropiadas se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en etanol. Se añadieron formiato amónico (12 mg, 0,19 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20%/C (2 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (8 ml) y una solución acuosa de amoniaco (2 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (2 x 3 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 68%, 5,8 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,23-1,28 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,57-2,69 (m, 2H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 6,26-6,30 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 4H), 7,33-7,36 (m, 4H); EMBR IEN m/z 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 14

5-Metil-5-[(3*S*)-3-(3-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida

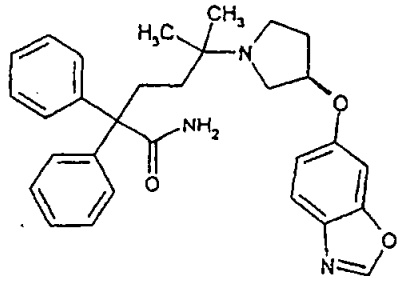


Se añadieron di-isopropilazodicarboxilato (65 µl, 0,34 mmol) y el producto de la preparación 17 (62 mg, 0,17 mmol) a una solución de trifenilfosfina (89 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución de 3-metilfenol (27 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol, de 100:0 a 93:7, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 43%, 33 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 10H); EMBR APCI m/z 457 $[M+H]^+$

Ejemplo 15

5-[(3*R*)-3-(1,3-Benzoxazol-6-iloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



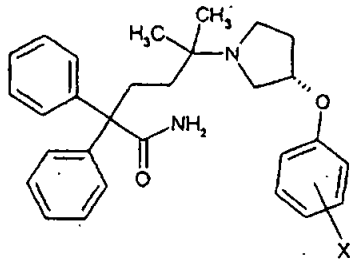
Se añadieron dietilazodicarboxilato (125 µl, 0,74 mmol) y una solución de 6-benzoxazolol [(100 mg, 0,74 mmol), documento US 613027, pág. 56] en tetrahidrofurano (2 ml) a una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (195

315

mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después, se añadió una solución del producto de la preparación 16 (238 mg, 0,65 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución diluida de carbonato sódico y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (x 2). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol, 90:10, proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 29%, 90 mg. EMBR APCI m/z 484 $[M+H]^+$

Ejemplos 16 y 17

Los siguientes compuestos, de fórmula general mostrada a continuación, se prepararon usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 15, usando el producto de la preparación 17 y fenoles disponibles en el mercado. Las reacciones se controlaron por análisis por tlc y se agitaron a temperatura ambiente durante 18-96 horas.



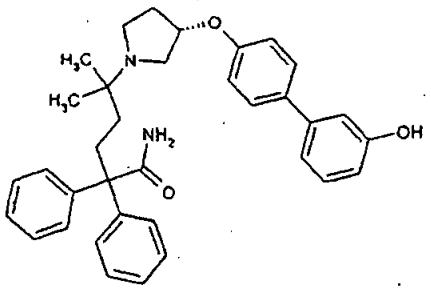
Nº	Datos	Rendimiento
16	X = 4-Cl 5-[(3S)-3-(4-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-	35%

376

	difenilhexanamida ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,39-2,45 (m, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,72-2,77 (m, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,19-7,36 (m, 12H); EMBR APCI m/z 477 $[M+H]^+$	
17	X = 3-Br 5-[(3*S*)-3-(3-Bromofenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,22-1,26 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,36-2,49 (m, 2H), 2,56-2,66 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 4,76-4,79 (m, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,99-7,35 (m, 13H)	38%

Ejemplo 18

5-((3S)-3-[(3'-Hidroxibifenil-4-il)oxi]pirrolidin-1-il)-5-metil-2,2-difenilhexanamida



317

Se añadieron di-isopropilazodicarboxilato (0,21 ml, 1,09 mmol) y el producto de la preparación 17 (218 mg, 1,09 mmol) a una solución de trifenilfosfina (286 mg, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución de 3-metoxi-1,1'-bifenil-4-ol [(200 mg, 0,55 mmol) Bioinorganic and Medicinal Chemistry, 2003, 11, 2347] en tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol, de 100:0 a 93:7. Las fracciones apropiadas se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo/metanol/amoniaco 0,88 (90:10:1), de 100:0 a 50:50. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,58 ml, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución de amoniaco 0,88 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Después, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y la solución orgánica combinada se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo/metanol/amoniaco 0,88 (90:10:1), de 100:0 a 50:50, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma con un rendimiento del 5%, 14 mg.

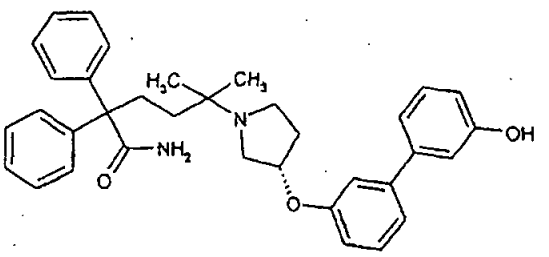
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,96 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,52-2,57 (m,

318

1H), 2,62 (dd, 1H), 2,70-2,76 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 4,73-4,79 (m, 1H), 6,70-6,72 (dd, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,18-7,57 (m, 13H); EMBR APCI m/z 535 $[M+H]^+$

Ejemplo 19

5-[(3*S*)-3-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)oxi]pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

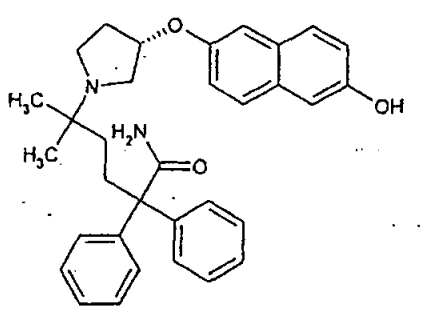


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y 3-metoxi-1,1'-bifenil-3-ol [documento WO 2003 006437, pág. 45], usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 18, en forma de una goma incolora con un rendimiento del 16%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,21-1,25 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,61-2,64 (dd, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,82-2,87 (dd, 1H), 4,80-4,83 (m, 1H), 6,76-6,76 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,16-7,35 (m, 12H); EMBR APCI m/z 535 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

5-{(3*S*)-3-[(6-Hidroxi-2-naftil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

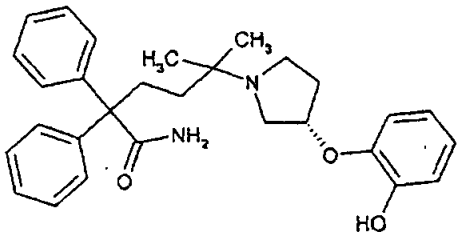


Se añadió fluoruro amónico (27 mg, 0,738 mmol) a una solución del producto de la preparación 19 (46 mg, 0,0738 mmol) en metanol (3 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice RediSep® eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (de 100:0:0 a 92:8:0,8). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en éter dietílico (30 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina con un rendimiento del 35%, 14 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,17-1,26 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,09-2,25 (m, 1H), 2,33-2,51 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,71-2,80 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 1H), 6,89-7,00 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,10-7,26 (m, 6H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H); EMBR APCI m/z 509 $[M+H]^+$

Ejemplo 21

5-[(3*S*)-3-(2-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió di-isopropilazodicarboxilato (0,22 ml, 1,12 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 17 (205 mg, 0,56 mmol), trifenilfosfina (293 mg, 1,12 mmol) y 2-hidroxifenol (616 mg, 5,59 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y la solución se agitó con refrigeración con hielo

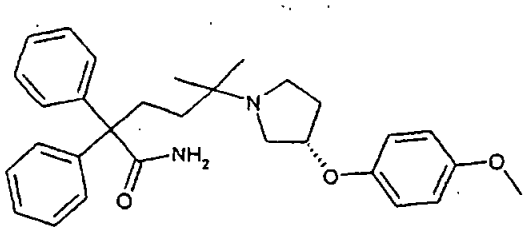
320

durante 2 horas. Se añadieron trifenilfosfina (293 mg, 1,12 mmol) y di-isopropilazodicarboxilato (0,22 ml, 1,12 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió di-isopropilazodicarboxilato (0,22 ml, 1,12 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por tlc indicó que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 1 M en metanol. Las fracciones básicas se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 1:0 a 1:1 de pentano:(acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, 90:10:1), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma parda con un rendimiento del 38%, 98 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,66-2,70 (dd, 1H), 2,75-2,84 (m, 2H), 4,80-4,85 (m, 1H), 6,71-6,84 (m, 4H), 7,21-7,37 (m, 10H); EMBR APCI m/z 459 $[M+H]^+$ 458 $[M-1]^-$

Ejemplo 22

5-[(3*S*)-3-(4-Metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió di-isopropilazodicarboxilato (0,21 ml, 1,09 mmol) a una solución del producto de la preparación 17 (200 mg, 0,546 mmol), trifenilfosfina (286 mg, 1,09 mmol), y 4-metoxifenol (135 mg, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

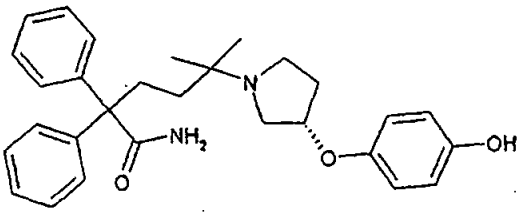
321

Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 100:0 a 50:50. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 14%, 36 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,96 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,19-1,25 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,35-2,60 (m, 4H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,64-4,69 (m, 1H), 6,72-6,81 (m, 4H), 7,20-7,39 (m, 10H); EMBR APCI m/z 473 $[M+H]^+$

Ejemplo 23

5-[(3*S*)-3-(4-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,76 ml, 0,761 mmol) a una solución del producto del ejemplo 22 (36 mg, 0,0761 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por tlc indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de amoniaco 0,88 (2 ml) y se agitó durante 30 minutos para permitir el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se repartió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el

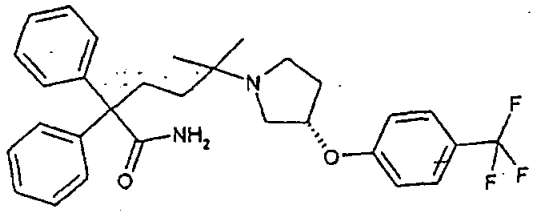
322

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo a 95:5:0,5 de acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 46%, 16 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,20-1,25 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 1H), 4,62-4,66 (m, 1H), 6,63-6,69 (m, 4H), 7,21-7,37 (m, 10H); EMBR APCI m/z 458 $[M-1]^-$

Ejemplo 24

5-[(3*S*)-3-(4-Trifluorometil-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió di-isopropilazodicarboxilato (0,11 ml, 0,546 mmol) a una solución del producto de la preparación 17 (100 mg, 0,273 mmol), trifenilfosfina (143 mg, 0,546 mmol) y 4-trifluorometilfenol (88 mg, 0,546 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:(acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, 90:10:1), de 1:0 a 1:1, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 34%, 48 mg.

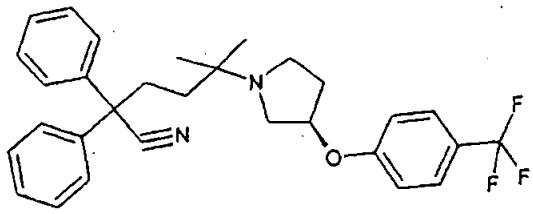
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 2H), 2,52-2,62 (m,

328

2H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 4,81-4,86 (m, 1H), 6,93-6,96 (d, 2H), 7,20-7,35 (m, 10H), 7,52-7,54 (d, 2H); EMBR APCI m/z 511 $[M+H]^+$ 510 $[M-1]^-$

Ejemplo 25

5-[(3*R*)-3-(4-Trifluorometil-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2 difenilhexanonitrilo



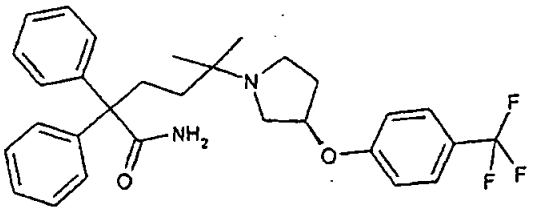
Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 23 mg, 0,574 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 20 (100 mg, 0,287 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 4-fluorobenzotrifluoruro (71 mg, 0,431 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas, dejando que la temperatura alcanzara 25°C. La solución se agitó a 50°C durante 24 horas y después se agitó a 25°C durante 48 horas. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 23 mg, 0,574 mmol) y la solución se agitó durante 1,25 horas a 50°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se inactivó con agua (8 ml), se concentró al vacío y el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano: acetato de etilo, de 3:1 a 0:1, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 70%, 10 mg.

324

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,49-2,53 (m, 2H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,67-2,70 (m, 1H), 2,75-2,80 (c, 1H), 2,89-2,93 (dd, 1H), 4,85-4,89 (m, 1H), 6,96-6,98 (d, 2H), 7,42-7,45 (m, 10H), 7,53-7,55 (d, 2H); EMBR APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 26

5-[(3*R*)-3-(4-Trifluorometil-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

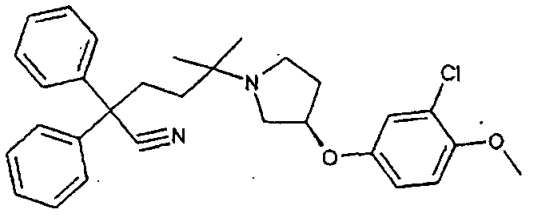


Se añadió hidróxido potásico (23 mg, 0,406 mmol) a una solución del ejemplo 25 (10 mg, 0,0203 mmol) en 3-metil-3-pentanol (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución se enfrió a 25ºC, se añadió hidróxido potásico (23 mg, 0,406 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 24 horas más. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 68%, 7 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,20-1,25 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,34-2,49 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,69-2,74 (m, 1H), 2,84-2,88 (dd, 1H), 4,81-4,85 (m, 1H), 6,94-6,96 (d, 2H), 7,20-7,35 (m, 10H), 7,53-7,55 (d, 2H); EMBR APCI m/z 511 $[M+H]^+$ 510 $[M-1]^-$

Ejemplo 27

5-[(3*R*)-3-(3-Cloro-4-metoxi-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 31 mg, 0,776 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 20 (135 mg, 0,388 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió 2-cloro-4-fluoro-anisol (93 mg, 0,582 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 50°C. La solución se enfrió a 25°C, se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 62 mg, 1,55 mmol) y la solución se agitó durante 16 horas a 80°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se inactivó con agua (3 ml), se concentró al vacío y el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:(acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, 90:10:1), de 3:1 a 1:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó adicionalmente usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 1 M en metanol. Las fracciones básicas se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma amarilla con un rendimiento del 32%, 61 mg.

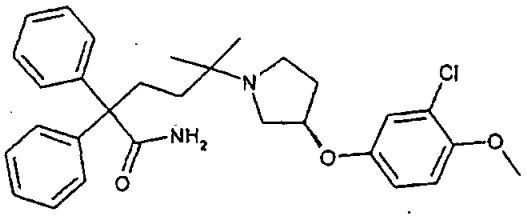
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,28-1,31 (m, 2H), 1,76-1,80 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,49-2,63 (m,

376

2H), 2,67-2,70 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,71-4,75 (m, 1H), 6,74-6,77 (dd, 1H), 6,89-6,95 (dd, 1H), 7,24-7,46 (m, 10H), 8,45-8,59 (m, 1H); EMBR APCI m/z 489 $[M+H]^+$

Ejemplo 28

5-[(3*R*)-3-(3-Cloro-4-metoxi-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



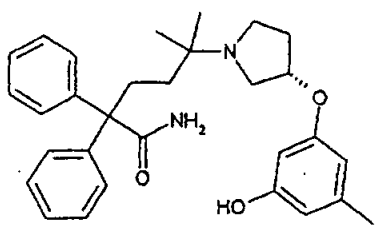
Se añadió hidróxido potásico (140 mg, 2,49 mmol) a una solución del producto del ejemplo 27 (61 mg, 0,125 mmol) en 3-metil-3-pentanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, el residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, 90:10:1. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 33%, 21 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,26-1,30 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 2,82-2,88 (m, 1H), 2,91-2,96 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,72-4,76 (m, 1H), 6,73-6,76 (dd, 1H), 6,88-6,89 (d, 1H), 6,94-6,96 (d, 1H), 7,24-7,36 (m, 10H); EMBR APCI m/z 507 $[M+H]^+$ 505 $[M-1]^-$

327

Ejemplo 29

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-hidroxi-5-metil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

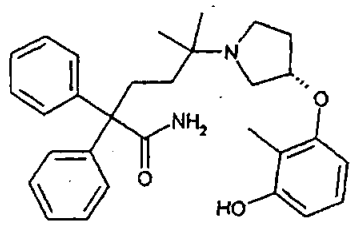


Se añadió en tres porciones diisopropilazodicarboxilato (212 µl, 1,093 mmol) a una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (287 mg, 1,093 mmol), 5-metilresorcinol (678 mg, 5,464 mmol) y el producto de la preparación 17 (200 mg, 0,546 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y la mezcla se agitó de 0ºC a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 1 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 94:6:0,6, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 27%, 70 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,24-1,27 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,39-2,45 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 4,69-4,73 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 10H); EMBR IEN m/z 473 $[M+H]^+$

Ejemplo 30

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-hidroxi-2-metil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

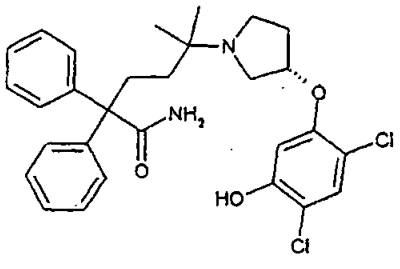


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y 2-metilresorcinol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 29, proporcionando una espuma blanquecina con un rendimiento del 68%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,23-1,28 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,88-2,92 (m, 1H), 4,69-4,72 (m, 1H), 6,26-6,28 (d, 1H), 6,38-6,40 (d, 1H), 6,87-6,91 (t, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,27-7,30 (t, 4H), 7,34-7,36 (m, 4H); EMBR IEN m/z 473 $[M+H]^+$

Ejemplo 31

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2,4-dicloro-5-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y 4,6-diclororresorcinol usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 29, con la adición de más trifenilfosfina (2 equiv.) y diisopropilazodicarboxilato (2 equiv.) después de 18 h y después de 24 h, y

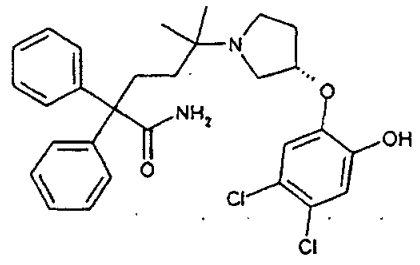
329

agitando posteriormente durante 24 h más, proporcionando una espuma blanquecina con un rendimiento del 21%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,38-2,49 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,89-2,93 (m, 1H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,26-7,31 (t, 4H), 7,34-7,37 (m, 4H); EMBR APCI m/z 527 $[M+H]^+$

Ejemplo 32

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4,5-dicloro-2-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



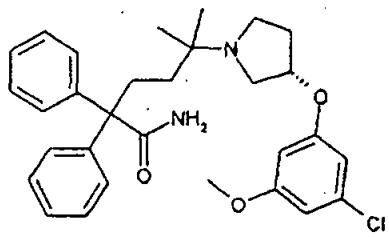
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y 4,5-diclorocatecol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 29, con la adición de más trifenilfosfina (2 equiv.) y diisopropilazodicarboxilato (2 equiv.) después de 18 h y después de 24 h, y agitando posteriormente durante 24 h más, proporcionando una espuma blanquecina con un rendimiento del 18%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,19-1,31 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,34-2,49 (m, 2H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,69-2,73 (m, 1H) 2,76-2,79 (m, 1H), 2,86-2,92 (m, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,21-7,40 (m, 10H); EMBR IEN m/z 527 $[M+H]^+$

Ejemplo 33

330

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-cloro-5-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

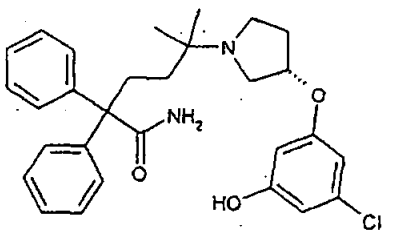


Se añadió en tres porciones diisopropilazodicarboxilato (160 µl, 0,820 mmol) a una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (215 mg, 0,820 mmol), 3-cloro-5-metoxifenol (325 mg, 2,049 mmol) y el producto de la preparación 17 (150 mg , 0,410 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y la mezcla se agitó de 0ºC a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 94:6:0,6, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma verde con un rendimiento del 97%, 200 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,20-1,25 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,70-4,74 (m, 1H), 6,29-6,30 (t, 1H), 6,41-6,42 (t, 1H), 6,51-6,52 (t, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,26-7,30 (t, 4H), 7,33-7,35 (m, 4H); EMBR IEN m/z 507 $[M+H]^+$

Ejemplo 34

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-cloro-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



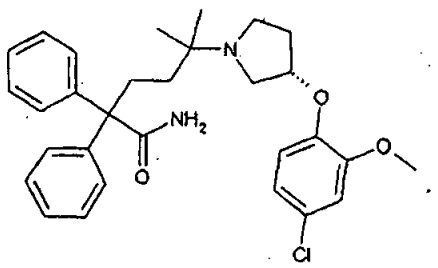
Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,97 ml, 1,976 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del ejemplo 33 (200 mg, 0,395 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó de 0ºC a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con una solución de amoniaco 0,88 y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 45%, 88 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,01 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 1H), 4,70-4,74 (m, 1H), 6,18-6,19 (t, 1H), 6,30-6,31 (t, 1H), 6,38-6,39 (t, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,28-7,31 (t, 4H), 7,33-7,36 (m, 4H); EMBR IEN m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 35

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

332

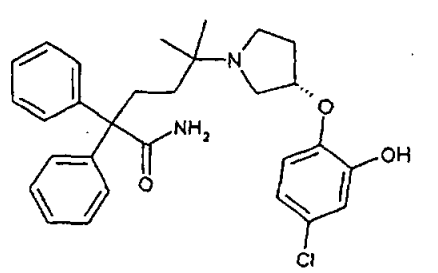


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y 4-cloro-2-metoxifenol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 33, con agitación durante 2 h y purificación con un cartucho Isolute® SCX, proporcionando una goma incolora con un rendimiento del 100%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,96 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,21-1,25 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,62-2,66 (dd, 1H), 2,69-2,80 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,68-4,73 (m, 1H), 6,75-6,77 (d, 1H), 6,82-6,85 (dd, 1H), 6,91-6,92 (d, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,26-7,29 (t, 4H), 7,33-7,37 (m, 4H); EMBR IEN m/z 473 $[M+H]^+$

Ejemplo 36

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-Cloro-2-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



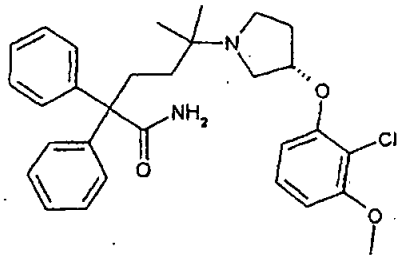
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 35, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 34, con agitación durante 3 horas y purificación por cromatografía en columna sobre gel

de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco, de 98:2:0,2 a 94:6:0,6, proporcionando una espuma blanca con un rendimiento del 72%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,96 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,21-1,25 (m,2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,62-2,66 (dd, 1H), 2,69-2,80 (m, 2H), 4,68-4,73 (m, 1H), 6,75-6,77 (d, 1H), 6,82-6,85 (dd, 1H), 6,91-6,92 (d, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,26-7,29 (t, 4H), 7,33-7,37 (m, 4H); EMBR IEN m/z 473 $[M+H]^+$

Ejemplo 37

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



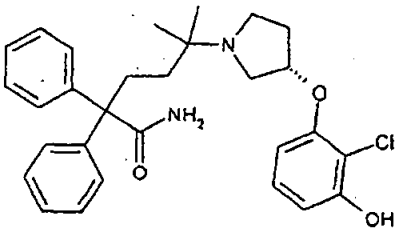
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y el producto de la preparación 21, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 33, con purificación mediante un cartucho Isolute® SCX, proporcionando una espuma blanca con un rendimiento del 100%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,23-1,28 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,79-4,81 (m, 1H), 6,54-6,57 (dd, 1H), 6,67-6,69 (dd, 1H), 7,14-7,18 (t, 1H) 7,20-7,24 (m, 2H), 7,27-7,30 (t, 4H), 7,33-7,37 (m, 4H); EMBR IEN m/z 507 $[M+H]^+$

Ejemplo 38

334

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-cloro-3-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 37, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 34, proporcionando una espuma blanca con un rendimiento del 37%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,08 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,31-1,36 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,44-2,48 (m, 2H), 2,77-2,96 (m, 3H), 3,05-3,10 (c, 1H), 4,82-4,87 (m, 1H), 6,43-6,45 (dd, 1H), 6,54-6,57 (dd, 1H), 7,01-7,05 (t, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,29-7,33 (t, 4H), 7,36-7,39 (m, 4H); EMBR IEN m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 39 y 40

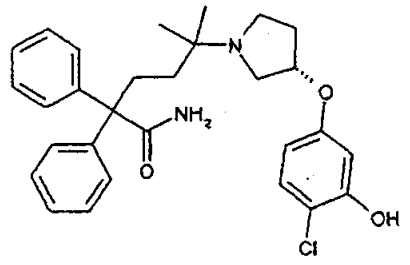
Los siguientes compuestos se prepararon a partir del producto de la preparación 17 y 2-clororresorcinol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 33, con la adición de más trifenilfosfina (2 equiv.) y diisopropilazodicarboxilato (2 equiv.) después de 18 h, y agitando posteriormente durante 3 h más. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 94:6:0,6,, produciendo una mezcla de regioisómeros que se separaron por HPLC sobre una columna ácida Luna C8(2), eluyendo con acetonitrilo:agua:dietilamina, 1:1:0,05, proporcionando los

336

compuestos del título en forma de sólidos blancos con rendimientos del 12% y del 1% respectivamente.

Ejemplo 39

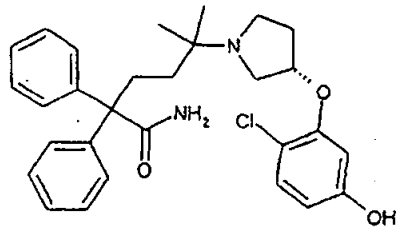
Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-cloro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,23-1,27 (c, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 1H), 2,62-2,66 (dd, 1H), 2,71-2,77 (c, 1H), 2,86-2,90 (c, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H), 6,32-6,36 (m, 2H), 7,07-7,09 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,27-7,30 (t, 4H), 7,35-7,37 (m, 4H); EMBR IEN m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 40

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-cloro-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

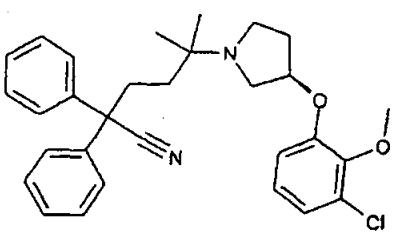


^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,69-2,75 (c, 1H), 2,81-2,86 (c, 1H), 4,66-4,71 (m, 1H), 6,27-6,30 (dd, 1H),

6,39-6,40 (d, 1H), 7,09-7,11 (d, 1H), 7,21-7,36 (m, 10H); EMBR IEN m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 41

5-[(3*R*)-3-(3-Cloro-2-Metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo



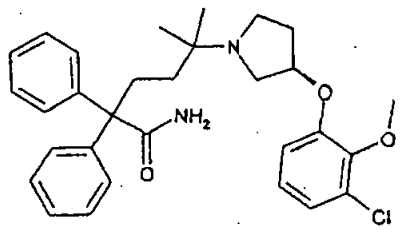
El producto de la preparación 20 (150 mg, 0,431 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 52 mg, 1,293 mmol) en dimetilformamida (1 ml). Después de agitar durante 1 hora, se añadió el producto de la preparación 22 (103 mg, 0,646 mmol) en dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 96 horas. La solución se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se extrajo y se lavó de nuevo con agua (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite pardo con un rendimiento del 74%, 156 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,44-1,49 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 3H), 2,74-2,83 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,81-4,84 (m, 1H), 6,83-6,85 (dd, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,25-7,42 (m, 10H); EMBR IEN m/z 489 $[M+H]^+$

Ejemplo 42

338

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-cloro-2-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

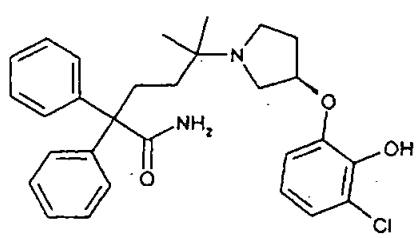


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 41, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionando una espuma blanca, con un rendimiento del 50%,

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,23-1,27 (c, 2H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,64-2,77 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,77-4,82 (m, 1H), 6,80-6,83 (dd, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,27-7,31 (t, 4H), 7,34-7,36 (m, 4H); EMBR IEN m/z 507 $[M+H]^+$

Ejemplo 43

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-cloro-2-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

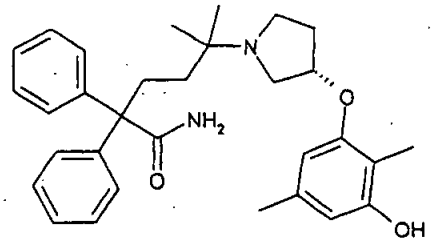


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 42, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 34, proporcionando una espuma blanca con un rendimiento del 65%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,28-1,32 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 2H), 4,84-4,88 (m, 1H), 6,66-6,70 (t, 1H), 6,77-6,79 (d, 1H), 6,88-6,91 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,28-7,32 (t, 4H), 7,35-7,37 (m, 4H); EMBR IEN m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 44

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-hidroxi-2,5-dimetil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

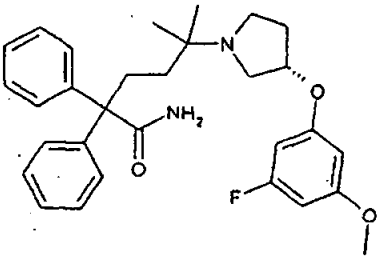


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y 2,5-dimetilresorcinol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 29, con la adición de más trifenilfosfina (2 equiv.) y diisopropilazodicarboxilato (2 equiv.) después 18 h, y agitando posteriormente durante 1 hora, proporcionando una espuma parda pálida con un rendimiento del 58%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,56-2,66 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 4,67-

4,873 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,26-7,30 (t, 4H), 7,33-7,37 (m, 4H); EMBR APCI m/z 487 $[M+H]^+$

Ejemplo 45

Amida del ácido 5-[(3S)-3-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

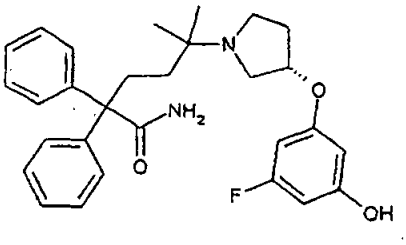


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y el producto de la preparación 23, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 33, proporcionando el producto en forma de una goma incolora con un rendimiento del 100%.

EMBR IEN m/z 491$[M+H]^+$

Ejemplo 46

Amida del ácido 5-[(3S)-3-(3-fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



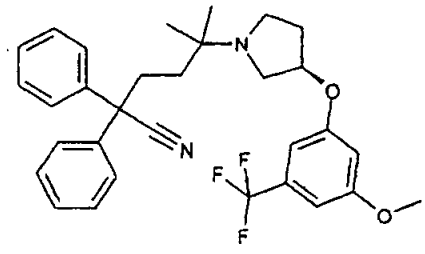
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 45, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 34, con la adición de más tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 4 equiv.) después de

3 horas, y agitando posteriormente durante 2 h. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 94:6:0,6, proporcionando una espuma blanca con un rendimiento del 35%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,39-2,45 (m, 2H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,82-2,87 (c, 1H), 4,66-4,71 (m, 1H), 6,02-6,11 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,27-7,31 (t, 4H), 7,33-7,36 (m, 4H); EMBR APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 47

5-[(3*R*)-3-(3-Metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 20 y el producto de la preparación 24, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 41. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionando una goma parda pálida con un rendimiento del 32%.

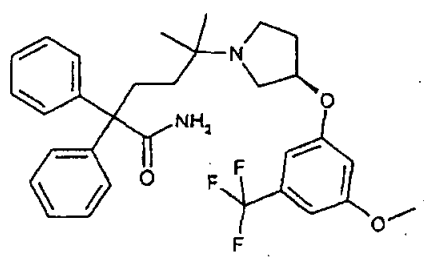
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 2H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,67-2,70 (d, 1H), 2,75-2,81 (c, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,82-

342

4,85 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,24-7,42 (m, 10H); EMBR APCI m/z 523 $[M+H]^+$

Ejemplo 48

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

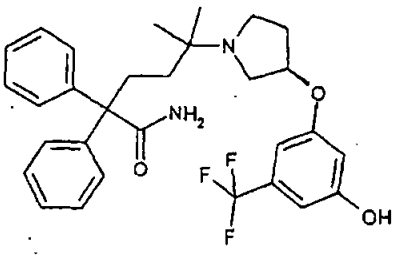


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 47, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2, proporcionando el producto en forma de una goma incolora con un rendimiento del 83%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,20-1,25 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,49-2,59 (m, 2H), 2,66-2,72 (c, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,76-4,81 (m, 1H), 6,58-6,60 (c, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,18-7,36 (m, 10H); EMBR APCI m/z 541 $[M+H]^+$

Ejemplo 49

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

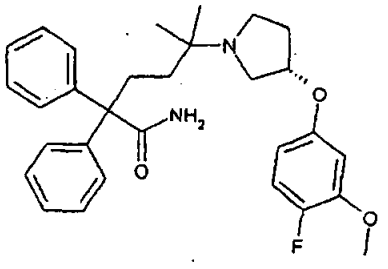


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 48, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 34, proporcionando una goma incolora con un rendimiento del 40%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,22-1,27 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 2H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,69-2,75 (c, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 4,73-4,78 (m, 1H), 6,45-6,47 (t, 1H), 6,52-6,53 (s, 1H), 6,60-6,61 (s, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,27-7,30 (t, 4H), 7,34-7,36 (m, 4H); EMBR APCI m/z 527 $[M+H]^+$

Ejemplo 50

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-fluoro-3-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y el producto de la preparación 25, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 33, con la adición de más trifenilfosfina (2 equiv.) y diisopropilazodicarboxilato (2 equiv.) después de 16 h y después de 17 h, con agitación posterior durante 1 h más y purificación mediante un cartucho

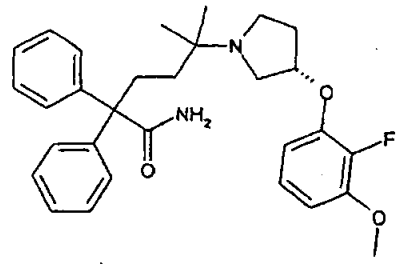
344

Isolute® SCX, proporcionando una espuma parda pálida con un rendimiento del 86%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,37-2,47 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,68-2,74 (c, 1H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,69-4,73 (m, 1H), 6,28-6,32 (m, 1H), 6,52-6,56 (dd, 1H), 6,90-6,95 (dd, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,26-7,30 (t, 4H), 7,33-7,36 (m, 4H); EMBR APCI m/z 491 $[M+H]^+$

Ejemplo 51

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-fluoro-3-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



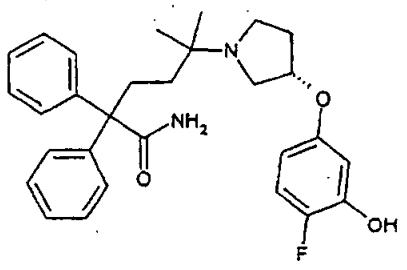
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y el producto de la preparación 26, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 33, con la adición de más trifenilfosfina (2 equiv.) y diisopropilazodicarboxilato (2 equiv.) después de 16 h y después de 17 h, con agitación posterior durante 1 h más y purificación mediante un cartucho Isolute® SCX, proporcionando una espuma amarilla pálida con un rendimiento del 86%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,22-1,26 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,51-2,56 (m, 1H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,68-2,74 (c, 1H), 2,82-2,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,74-

4,78 (m, 1H), 6,53-6,57 (t, 1H), 6,66-6,70 (t, 1H), 6,93-6,98 (td, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,27-7,30 (t, 4H), 7,33-7,36 (m, 4H); EMBR APCI m/z 491 $[M+H]^+$

Ejemplo 52

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(4-fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



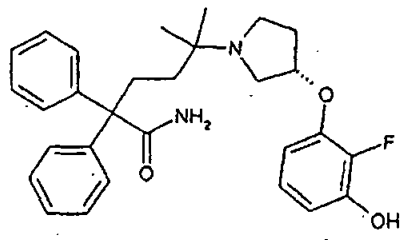
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 50, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 34, con agitación durante 3 horas y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 94:6:0,6, proporcionando una espuma blanca con un rendimiento del 52%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,22-1,27 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,70-2,76 (c, 1H), 2,83-2,87 (m, 1H), 4,6-4,69 (m, 1H), 6,19-6,23 (dt, 1H), 6,38-6,40 (dd, 1H), 6,85-6,90 (dd, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,27-7,31 (t, 4H), 7,33-7,36 (m, 4H); EMBR APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 53

Amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-fluoro-3-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

346

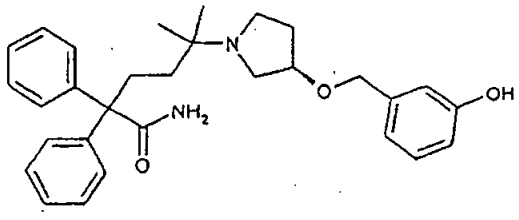


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 51, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 34, con agitación durante 3 horas y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco, de 98:2:0,2 a 94:6:0,6, proporcionando una espuma blanca con un rendimiento del 26%,

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,72-2,78 (c, 1H), 2,86-2,91 (m, 1H), 4,73-4,77 (m, 1H), 6,38-6,42 (t, 1H), 6,48-6,53 (t, 1H), 6,80-6,85 (td, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,27-7,31 (t, 4H), 7,34-7,37 (m, 4H); EMBR IEN m/z 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 54

Amida del ácido 5-[(3*R*)-3-(3-hidroxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



Se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) al producto de la preparación 29 (95 mg, 0,186 mmol) y la solución resultante se agitó a 60ºC durante 20 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y una solución saturada de

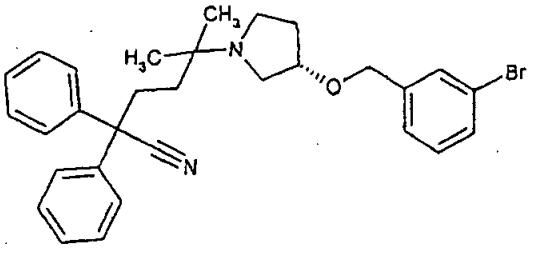
347

carbonato ácido sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, de 97:3:0,2 a 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 51%, 44 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,49-2,58 (m, 2H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,67-6,69 (d, 1H), 6,74-6,76 (m, 2H), 7,09-7,13 (t, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,29-7,32 (t, 4H), 7,35-7,38 (m, 4H); EMBR IEN m/z 473 $[M+H]^+$

Ejemplo 55

5-{(3S)-3-[(3-Bromobencil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo



Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 150 mg, 3,74 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 18 (1,3 g, 3,74 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió bromuro de 3-bromobencilo (935 mg, 3,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas, dejando que la temperatura alcanzara 25°C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se concentró al vacío y el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato

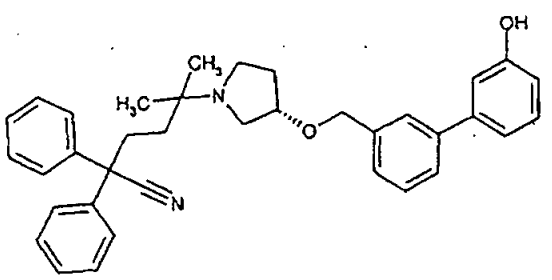
3410

de etilo (4 x 30 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 50:50 a 100:0, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite pardo pálido con un rendimiento del 70%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,41-1,54 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 3H), 2,62-2,76 (m, 3H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 7,18-7,50 (m, 14H); EMBR APCI m/z 518 $[M+H]^+$

Ejemplo 56

5-[(3S)-3-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

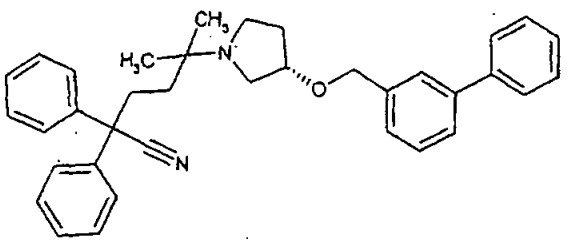


Se añadió cloruro de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (16 mg, 19 μmol) a una solución del producto del ejemplo 55 (205 mg, 0,38 mmol), ácido 3-hidroxifenilbórico (106 mg, 0,77 mmol) y carbonato sódico (81 mg, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol, de 98:2 a 96:4, proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 25%, 51 mg.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,04 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,46-1,52 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 3H), 2,67-2,80 (m, 3H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 12H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (s, 1H); EMBR IEN m/z 529 $[M-H]^-$

Ejemplo 57

5-[(3S)-3-(Bifenil-3-ilmetoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

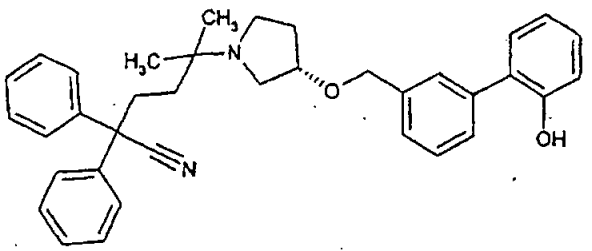


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 55 y ácido bencenobórico, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 56, en forma de una goma verde con un rendimiento del 54%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,82-2,93 (m, 3H), 4,08-4,13 y 4,13-4,18 (2 x m, 1H), 4,45 y 4,54 (2 x m, 2H), 7,26-7,43 (m, 19H); EMBR APCI m/z 516 $[M+H]^+$

Ejemplo 58

5-{(3S)-3-[(2'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

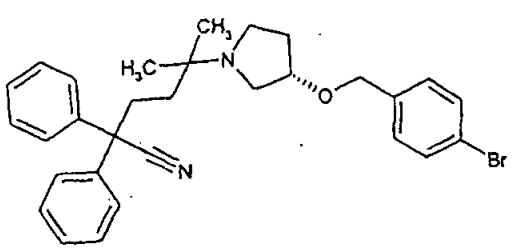


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 55 y ácido 2-hidroxifenilbórico, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 56. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo seguido de diclorometano:metanol, 95:5, proporcionando el producto deseado en forma de una espuma parda pálida con un rendimiento del 61%.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,03 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,47-1,53 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,69-2,83 (m, 3H), 4,09-4,14 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,20-7,46 (m, 14H), 7,51 (s, 1H); EMBR IEN m/z 529 $[M-H]^-$

Ejemplo 59

5-{(3*S*)-3-[(4-Bromobencil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo



Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 35 mg, 0,88 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 18 (205 mg, 0,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió bromuro de 4-bromobencilo (220

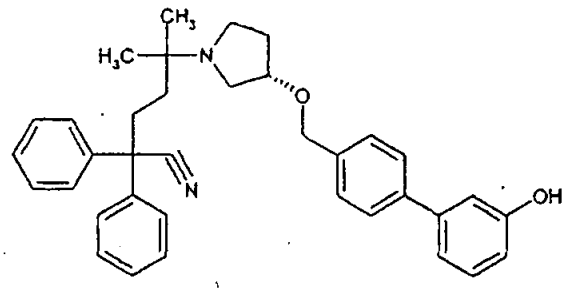
mg, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas, dejando que la temperatura alcanzara 25ºC. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0ºC, se añadió más hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 220 mg, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió de nuevo a 0ºC y se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 293 mg, 1,17 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se añadió más bromuro de 4-bromobencilo (220 mg, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se concentró al vacío y el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 0,5 M en metanol. Las fracciones básicas se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:5, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma naranja pálida.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 3H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,28-7,44 (m, 12H); EMBR APCI m/z 519 $[M+H]^+$

Ejemplo 60

5-{(3S)-3-[(3'-Hidroxibifenil-4-il)-metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

352

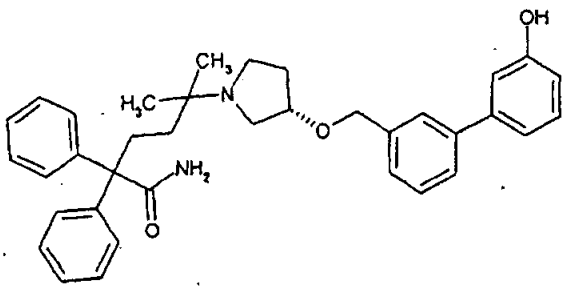


Se añadió cloruro de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (12 mg, 14 μmol) a una solución del producto del ejemplo 59 (150 mg, 0,29 mmol), ácido 3-hidroxifenilbórico (80 mg, 0,58 mmol) y carbonato sódico (62 mg, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (5,5 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Se añadió más cloruro de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (12 mg, 14 μmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma parda pálida con un rendimiento del 47%, 73 mg.

EMBR IEN m/z 531 $[M+H]^+$

Ejemplo 61

5-{(3*S*)-3-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

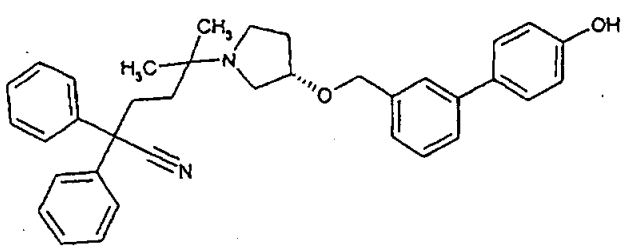


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 56, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2, en forma de una goma incolora con un rendimiento del 17%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,22 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,42-2,47 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 4H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4;56 (m, 2H), 6,76-6,79 (dd, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,23-7,41 (m, 13H), 7,49-7,51 (d, 1H), 7,54 (s, 1H); EMBR IEN m/z 549 $[M+H]^+$

Ejemplo 62

5-{(3*S*)-3-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo



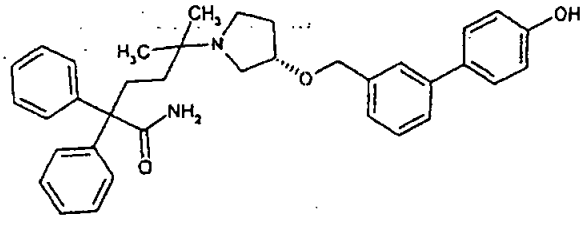
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 55 y ácido 4-hidroxifenilbórico, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 56. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó

adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 95:5:0,5, proporcionando el compuesto deseado en forma de una goma parda pálida con un rendimiento del 78%.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,03 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,46-1,52 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,49-2,60 (m, 3H), 2,66-2,80 (m, 3H), 4,04-4,09 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,26-7,43 (m, 15H), 7,50 (s, 1H); EMBR IEN m/z 529 $[M-H]^-$

Ejemplo 63

5-{(3*S*)-3-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida



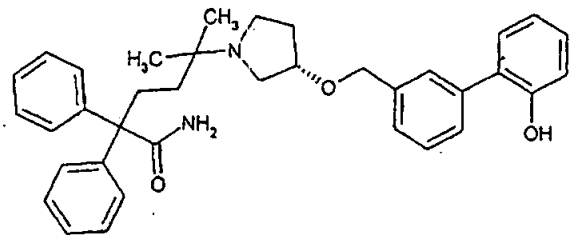
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 62, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2, con un rendimiento del 6%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,72-2,78 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,20-7,38 (m, 12H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,48 (s, 1H); EMBR IEN m/z 549 $[M+H]^+$

Ejemplo 64

358

5-{(3*S*)-3-[(2'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

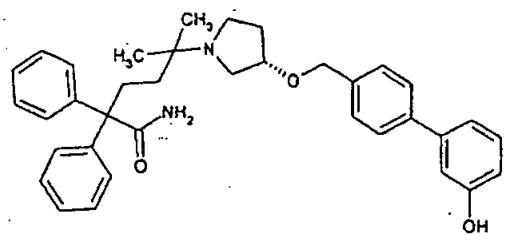


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 58, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 90:10:1 a 80:20:2, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 21%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,47-2,66 (m, 3H), 2,71-2,75 (m, 1H), 4,02-4,08 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,86-6,89 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 13H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (s, 1H); EMBR IEN m/z 549 $[M+H]^+$

Ejemplo 65

5-{(3*S*)-3-[(3'-Hidroxibifenil-4-il)metoxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

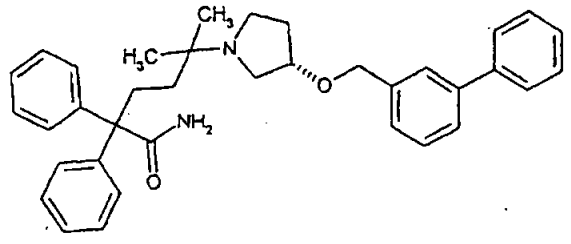


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 60, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 90:10:1, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 28%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,27-1,31 (m, 1H), 1,52-1,56 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,18-7,38 (m, 11H), 7,43 (d, 2H), 7,53 (d, 2H); EMBR IEN m/z 549 $[M+H]^+$

Ejemplo 66

5-[(3*S*)-3-(Bifenil-3-ilmetoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



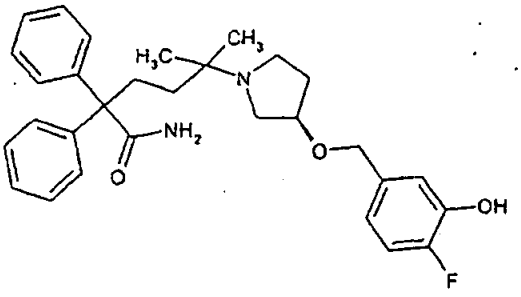
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 57, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 2, en forma de una goma parda con un rendimiento del 23%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,18 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,38-1,44 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 3,03-3,14 (m, 4H), 4,21-4,24 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 7,23-7,44 (m, 16H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H); EMBR APCI m/z 533 $[M+H]^+$

Ejemplo 67

357

5-[(3*R*)-3-(4-Fluoro-3-hidroxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

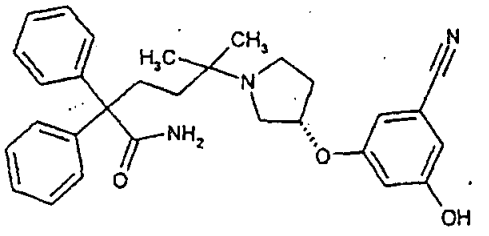


Se añadieron ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 4 ml) y agua (0,5 ml) al producto de la preparación 34 (150 mg, 0,248 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 45 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de carbonato ácido sódico (3 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (de 95:5:0,5 a 93:7:0,7 a 90:10:1), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina con un rendimiento del 44%, 54 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,28-1,33 (m, 2H), 1,81-1,97 (m, 2H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,63-2,86 (m, 4H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,87-6,90 (dd, 1H), 6,94-6,99 (dd, 1H), 7,23-7,38 (m, 10H); EMBR IEN m/z 491 $[M+H]^+$

Ejemplo 68

5-[(3*S*)-3-(3-Ciano-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

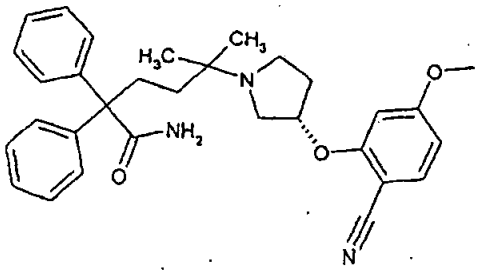


Se añadieron formiato amónico (33 mg, 0,523 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20%/C (3 mg) a una solución del producto de la preparación 36 (30 mg, 0,0523 mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (95:5:0,5), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla con un rendimiento del 87%, 22 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,23-1,28 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,36-2,50 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 2H), 2,71-2,77 (c, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 4,73-4,79 (m, 1H), 6,53-6,54 (d, 1H), 6,60-6,61 (d, 1H), 6,66-6,67 (d, 1H), 7,22-7,36 (m, 10H); EMBR IEN m/z 484 $[M+H]^+$

Ejemplo 69

5-[(3*S*)-3-(2-Ciano-5-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



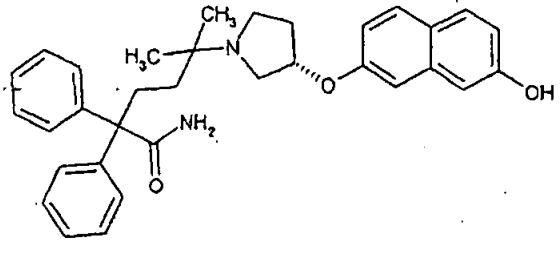
359

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y 2-hidroxi-4-metoxibenzonitrilo usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 36, proporcionando una espuma naranja con un rendimiento del 36%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,35-2,51 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,88-4,91 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,61-6,64 (dd, 1H), 7,20-7,39 (m, 10H), 7,48-7,50 (d, 1H); EMBR IEN m/z 498 $[M+H]^+$

Ejemplo 70

5-{(3*S*)-3-[(7-Hidroxi-2-naftil)oxi]pirrolidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

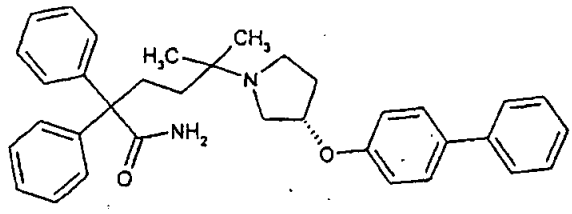


Se añadió fluoruro amónico (53 mg, 1,44 mmol) a una solución del producto de la preparación 37 (90 mg, 0,144 mmol) en metanol (3 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice RediSep® eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (de 100:0:0 a 90:10:1). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente usando un cartucho de gel de sílice RediSep® eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (de 100:0:0 a 93:7:0,7), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 6%, 4,5 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,96 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,19-1,30 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,34-2,52 (m, 2H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,85-2,91 (m, 1H), 4,82-4,89 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 10H), 7,54-7,62 (m, 2H); EMBR APCI m/z 509 $[M+H]^+$

Ejemplo 71

5-[(3*S*)-3-(4-Fenilfenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



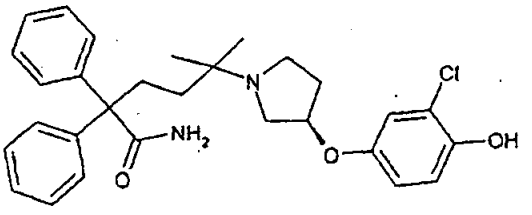
Una solución de trifenilfosfina (143 mg, 0,546 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y di-isopropilazodicarboxilato (0,11 ml, 0,546 mmol) se añadieron a una solución del producto de la preparación 17 (100 mg, 0,273 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 4-fenilfenol (93 mg, 0,546 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron más trifenilfosfina (143 mg, 0,546 mmol) y di-isopropilazodicarboxilato (0,11 ml, 0,546 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (de 100:0 a 95:5), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 28%, 40 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,23-1,26 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,58-2,68 (m,

2H), 2,75-2,89 (m, 2H), 4,80-4,84 (m, 1H), 6,88-6,90 (d, 2H), 7,20-7,41 (m, 13H), 7,49-7,56 (dd, 4H); EMBR APCI m/z 519 $[M+H]^+$

Ejemplo 72

5-[(3*R*)-3-(3-Cloro-4-hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



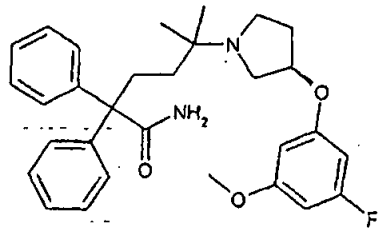
Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,16 ml, 0,158 mmol) a una solución del producto del ejemplo 28 (20 mg, 0,039 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de amoniaco 0,88 (5 ml) y se agitó durante 24 horas. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88 (de 100:0:0 a 95:5:0,5), proporcionando una goma incolora. Ésta se purificó adicionalmente por HPLC usando una fase estacionaria Curosil PFP-Ácido 150 x 21,2, eluyendo con ácido fórmico al 0,1% (ac.):(acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%), de 95:5 a 0:100. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío, el residuo se repartió entre diclorometano (15 ml) y agua (5 ml), y la fase acuosa se separó y se extrajo con más diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de hidróxido sódico (1 M, 5 ml) y salmuera (10 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (90:10:1). Las bandas de producto puro

se lavaron del gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (95:5:0,5), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 16%, 3 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,18 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,28-1,30 (m, 2H), 1,39-1,44 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 2,42-2,47 (m, 2H), 3,04-3,27 (m, 2H), 4,82-4,87 (m, 1H), 6,66-6,70 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 10H); EMBR APCI m/z 493 $[M+H]^+$ 491

Ejemplo 73

5-[(3*R*)-3-(3-Fluoro-5-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió en tres porciones diisopropilazodicarboxilato (160 µl, 0,822 mmol) a una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (215 mg, 0,822 mmol), el producto de la preparación 23 (175 mg, 1,232 mmol) y el producto de la preparación 16 (150 mg, 0,411 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma parda pálida con un rendimiento del 75%, 150 mg.

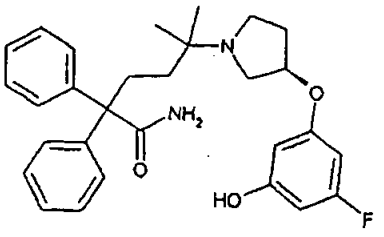
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,67-2,72 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,69-4,74 (m, 1H), 6,14-

363

6,19 (m, 2H), 6,24-6,28 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 10H); EMBR IEN m/z 491 $[M+H]^+$

Ejemplo 74

5-[(3*R*)-3-(3-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanamida



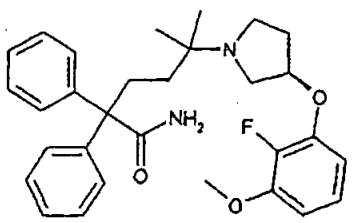
Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,2 ml, 1,224 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del ejemplo 73 (150 mg, 0,306 mmol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con una solución de amoniaco 0,88 y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 8 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 N (ac.) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma parda pálida con un rendimiento del 49%, 71 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,01 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,73-2,79 (c, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 4,68-4,72 (m, 1H), 6,03-6,12 (m, 3H),

7,21-7,26 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,33-7,37 (m, 4H); EMBR IEN m/z 477 $[M+H]^+$,475 $[M-H]^-$

Ejemplo 75

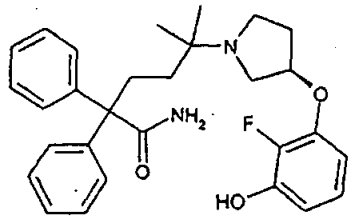
5-[(3*R*)-3-(2-Fluoro-3-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió en tres porciones diisopropilazodicarboxilato (160 µl, 0,822 mmol) a una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (215 mg, 0,822 mmol), el producto de la preparación 26 (160 mg, 1,127 mmol) y el producto de la preparación 16 (150 mg, 0,411 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) y la mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron más trifenilfosfina (215 mg, 0,822 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (160 µl, 0,822 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma parda pálida con un rendimiento del 75%, 145 mg. EMBR IEN m/z 491 $[M+H]^+$

Ejemplo 76

5-[(3*R*)-3-(2-Fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



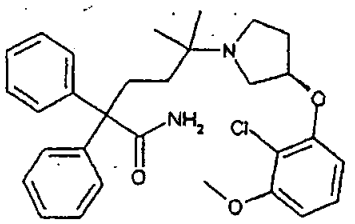
Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,1 ml, 1,224 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del ejemplo 75 (140 mg, 0,286 mmol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución de amoniaco 0,88 y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 8 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 N (ac.) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida con un rendimiento del 15%, 20 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,25-1,28 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,85-2,90 (c, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 6,38-6,42 (t, 1H), 6,49-6,53 (t, 1H), 6,80-6,85 (t, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,35-7,38 (m, 4H); EMBR IEN m/z 477 $[M+H]^+$ 475 $[M-H]^-$

Ejemplo 77

5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-metoxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

366

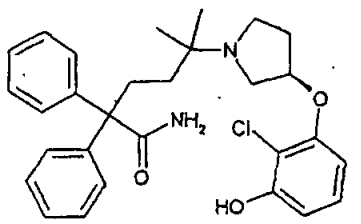


Se añadió en tres porciones diisopropilazodicarboxilato (118 µl, 0,606 mmol) a una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (160 mg, 0,606 mmol), el producto de la preparación 21 (120 mg, 0,757 mmol) y el producto de la preparación 16 (111 mg, 0,411 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) y la mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron más trifenilfosfina (160 mg, 0,606 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (118 µl, 0,606 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma parda pálida con un rendimiento del 82%, 124 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,24-1,29 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,79-4,81 (m, 1H), 6,55-6,57 (d, 1H), 6,67-6,70 (d, 1H), 7,15-7,19 (t, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 4H), 7,34-7,38 (m, 4H); EMBR IEN m/z 507 $[M+H]^+$

Ejemplo 78

5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

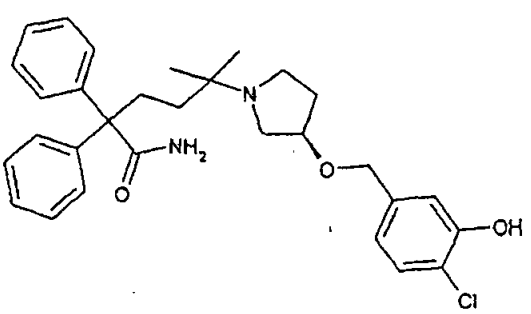


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 77, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 74, proporcionando una espuma naranja pálida con un rendimiento del 36%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,27-1,32 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 2H), 2,65-2,71 (m, 1H), 2,74-2,78 (d, 1H), 2,80-2,86 (c, 1H), 2,96-3,00 (m, 1H), 4,79-4,82 (m, 1H), 6,41-6,43 (dd, 1H), 6,53-6,55 (dd, 1H), 7,00-7,04 (t, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,36-7,39 (m, 4H); EMBR IEN m/z 493 $[M+H]^+$ 491 $[M-H]^-$

Ejemplo 79

5-[(3*R*)-3-(4-Cloro-3-hidroxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



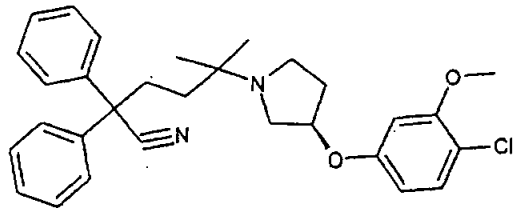
Se añadieron ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 4 ml) y agua (0,5 ml) al producto de la preparación 44 (161 mg, 0,295 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico (20 ml). La fase acuosa se separó,

se extrajo con más acetato de etilo (20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 90:10:1, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma parda pálida con un rendimiento del 19%, 29 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,01 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,63-2,69 (c, 1H), 2,73-2,77 (c, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 6,70-6,73 (dd, 1H), 6,87-6,88 (d, 1H), 7,18-7,21 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 4H), 7,35-7,38 (m, 4H); EMBR APCI m/z 505 $[M-H]^-$

Ejemplo 80

5-[(3*R*)-3-(3-Metoxi-4-cloro-fenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo



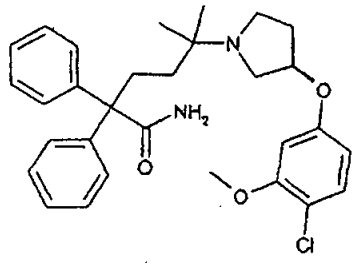
Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 60 mg, 1,466 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 20 (170 mg, 0,489 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 2-cloro-5-fluoro-anisol (73 µl, 0,586 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a 60°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió más hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 60 mg, 1,466 mmol) y el calentamiento se continuó a 60°C durante 18 horas.

La solución se enfrió a 0°C, se añadió más hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 100 mg, 2,443 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió más 2-cloro-5-fluoro-anisol (122 µl, 0,977 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (3 ml), se concentró al vacío y el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88, 99:1:0,1, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 34%, 80 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,44-1,49 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 2H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,68-2,70 (d, 1H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,79-4,81 (m, 1H), 6,39-6,42 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,16-7,20 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 10H); EMBR APCI m/z 489 $[M+H]^+$

Ejemplo 81

5-[(3*R*)-3-(3-Metoxi-4-cloro-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



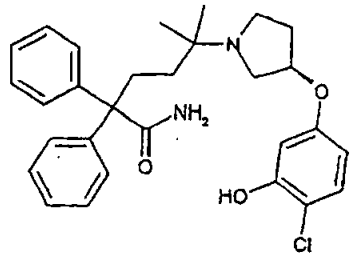
Se añadió hidróxido potásico (185 mg, 3,275 mmol) a una solución del producto del ejemplo 80 (80 mg, 0,163 mmol) en 3-metil-3-pentanol (3 ml) y la

mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadió más hidróxido potásico (93 mg, 1,638 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas más. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó, se extrajo con más acetato de etilo (15 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 97:3:0,3 a 94:6:0,6, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 64%, 53 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,98 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,20-1,26 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,34-2,49 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,74-4,79 (m, 1H), 6,36-6,38 (dd, 1H), 6,51-6,52 (d, 1H), 7,18-7,20 (d, 1H), 7,21-7,35 (m, 10H); EMBR APCI m/z 507 $[M+H]^+$

Ejemplo 82

5-[(3*R*)-3-(3-Hidroxi-4-cloro-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



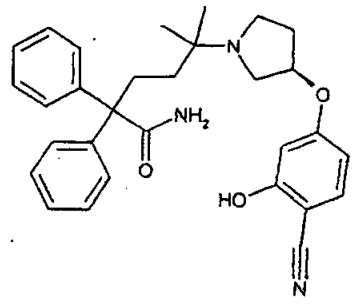
Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,4 ml, 0,4 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del ejemplo 81 (50 mg, 0,099 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió más tribromuro de boro (1 M en diclorometano,

0,2 ml, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más. La reacción se interrumpió con una solución de amoniaco 0,88 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 6 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 N (ac.) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 97:3:0,3 a 94:6:0,6, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 70%, 34 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 4,68-4,73 (m, 1H), 6,28-6,31 (dd, 1H), 6,40-6,41 (d, 1H), 7,10-7,12 (d, 1H), 7,22-7,35 (m, 10H); EMBR IEN m/z 493 $[M+H]^+$491 $[M-H]^-$

Ejemplo 83

5-[(3*R*)-3-(3-Hidroxi-4-ciano-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



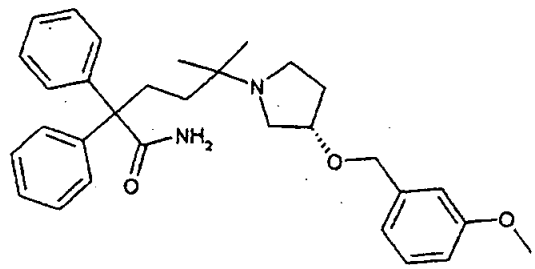
Se añadieron formiato amónico (44 mg, 0,698 mmol) e hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono, 8 mg) a una solución del producto de la preparación 45 (40 mg, 0,070 mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla se agitó a la

temperatura de reflujo durante 20 minutos. La reacción se enfrió, el catalizador se retiró por filtración sobre Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 90:10:1, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 55%, 18 mg,

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 2H), 2,61-2,71 (m, 2H), 2,75-2,82 (c, 1H), 2,91-2,95 (c, 1H), 4,76-4,79 (m, 1H), 6,32-6,35 (m, 2H), 7,21-7,36 (m, 11H); EMBR APCI m/z 484 $[M+H]^+$

Ejemplo 84

5-[(3*S*)-3-(3-Metoxi-benciloxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 26 mg, 0,638 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 18 (185 mg, 0,532 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 60 minutos. Se añadió bromuro de 3-metoxibencilo (128 mg, 0,638 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió más bromuro de 3-metoxibencilo (160 mg, 0,797 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml), se concentró al vacío y el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo

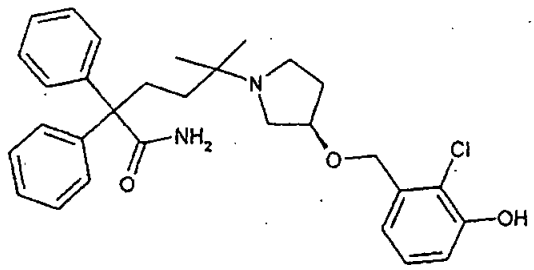
(2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, proporcionando un aceite incoloro, 180 mg.

Se añadió hidróxido potásico (430 mg, 7,692 mmol) a una solución de este aceite incoloro (180 mg, 0,385 mmol) en 3-metil-3-pentanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó, se extrajo con más acetato de etilo (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo inicialmente con pentano y después con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 90:10:1, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 16%, 40 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,01 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,26-1,30 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,53-2,72 (m, 3H), 2,75-2,79 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,80-6,83 (d, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 7,16-7,37 (m, 11H); EMBR IEN m/z 487 $[M+H]^+$

Ejemplo 85

5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-hidroxi-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

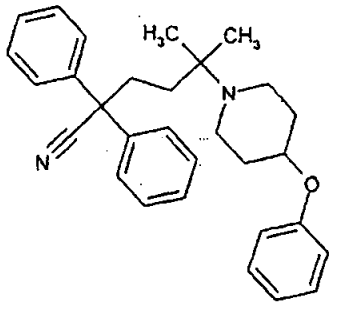


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 49, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 79, proporcionando una espuma blanca con un rendimiento del 34%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,34-1,38 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,83-3,02 (m, 4H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,49-4,57 (m, 2H), 6,84-6,87 (dd, 1H), 6,91-6,93 (d, 1H), 7,06-7,10 (t, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 8H); EMBR APCI m/z 505 $[M-H]^-$

Ejemplo 86

5-Metil-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2,2-difenilhexanonitrilo



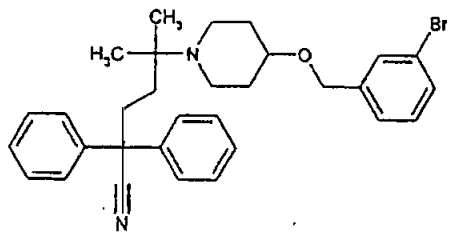
Una solución del producto de la preparación 50 (9,03 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano (270 ml) se enfrió a -20°C. Se añadió tetracloruro de circonio (9,91 g, 43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1 hora. Después, se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano, 63,8 ml, 191 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C. La reacción se interrumpió con etanol (20 ml), se concentró al vacío y el residuo se repartió entre una solución 2 N de hidróxido sódico (200 ml) y acetato de etilo (250 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice,

eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 75:25 a 67:33. Las fracciones apropiadas se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó adicionalmente usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 1 M en metanol, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma amarilla con un rendimiento del 41% (3,83 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,04 (s, 6H), 1,54-1,58 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,35-7,39 (m, 4H), 7,45-7,47 (m, 4H); EMBR APCI m/z 439 $[M+H]^+$

Ejemplo 87

5-{4-[(3-Bromobencil)oxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

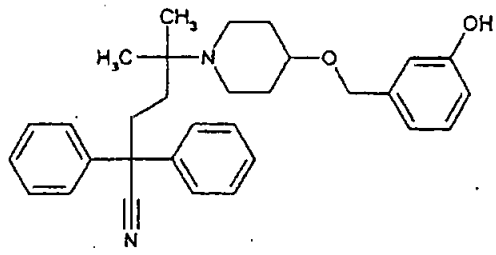


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 53, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 86, en forma de una goma amarilla con un rendimiento del 33%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98 (s, 6H), 1,46-1,60 (m, 4H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H), 2,65-2,68 (m, 2H), 3,28-3,34 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 7,18-7,42 (m, 13H), 7,51 (s, 1H); EMBR IEN m/z 533 $[M+H]^+$

Ejemplo 88

5-{4-[(3-Hidroxibencil)oxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

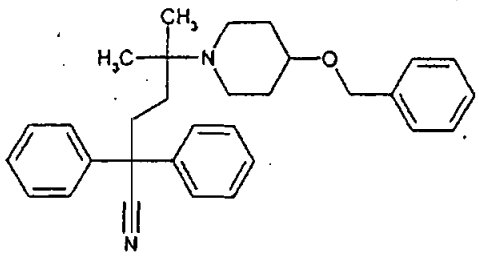


Se añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 0,18 ml, 0,45 mmol) a una solución del producto del ejemplo 87 (200 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), enfriada a -78°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió borato de trimetilo (0,13 ml, 1,13 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió *N*-óxido de 4-metilmorfolina (132 mg, 1,13 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con agua (20 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 90:10:1. Las fracciones apropiadas se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó adicionalmente por tlc preparativa, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 90:10:1, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma con un rendimiento del 3%, 5 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (s, 6H), 1,46-1,58 (m, 4H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 2H), 2,49-2,53 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,67-6,70 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,28-7,43 (m, 10H); EMBR IEN m/z 469 $[M+H]^+$

Ejemplo 89

5-[4-(Benciloxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

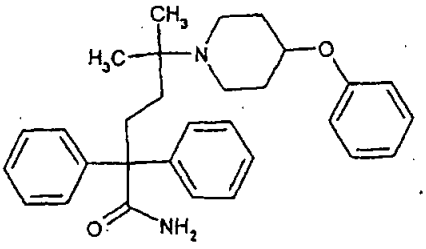


Se añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 0,23 ml, 0,56 mmol) a una solución del producto del ejemplo 87 (200 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), enfriada a -78°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se pasó dióxido de carbono a través de la solución, con agitación a -78°C, durante 3,5 horas, antes de que la mezcla se dejara calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 98:2:0,2, proporcionó el compuesto del título como sub-producto, en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 68%, 116 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (s, 6H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H), 2,69-2,72 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 7,29-7,42 (m, 15H); EMBR IEN m/z 453 $[M+H]^+$

Ejemplo 90

5-Metil-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida

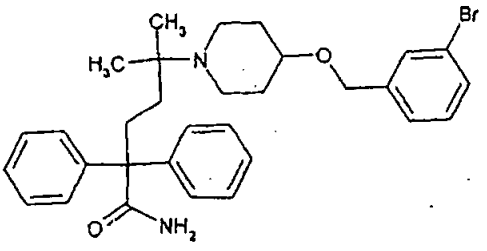


Se añadió hidróxido potásico (512 mg, 9,12 mmol) a una solución del producto del ejemplo 86 (200 mg, 0,46 mmol) en 3-metil-3-pentanol (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0 a 90:10:1, proporcionó el compuesto del título en forma de un vidrio incoloro con un rendimiento del 93%, 193 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,99 (s, 6H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,89-1,93 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,64-2,68 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 3H), 7,20-7,26 (m, 4H), 7,30-7,34 (m, 4H), 7,37-7,40 (m, 4H); EMBR IEN m/z 457 $[M+H]^+$

Ejemplo 91

5-{4-[(3-Bromobencil)oxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

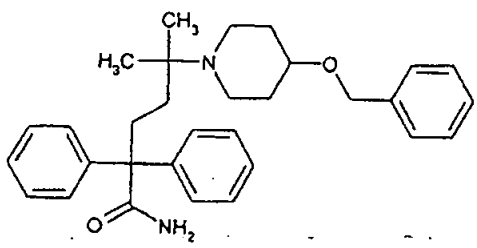


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 87, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 90, en forma de una goma incolora con un rendimiento del 99%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (s, 6H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 2,07-2,12 (m, 2H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,62-2,66 (m, 2H), 3,29-3,37 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,21-7,42 (m, 13H), 7,49 (s, 1H); EMBR IEN m/z 551 $[M+H]^+$

Ejemplo 92

5-[4-(Benciloxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

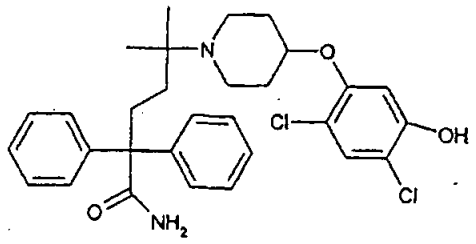


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 89, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 90, en forma de un vidrio incoloro con un rendimiento del 79%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,01 (s, 6H), 1,26-1,30 (m, 2H), 1,57-1,59 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 7,23-7,39 (m, 15H); EMBR APCI m/z 471 $[M+H]^+$

Ejemplo 93

Amida del ácido 5-[4-(2,4-dicloro-5-hidroxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanoico

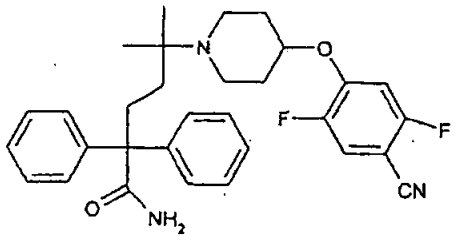


Se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (0,05 ml, 0,26 mmol) a una mezcla de la preparación 54 (50 mg, 0,13 mmol), 4,6-diclorobenceno-1,3-diol (47 mg, 0,26 mmol) y trifenilfosfina (69 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 7 días a temperatura ambiente. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 1 M en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol, de 98:2 a 95:5, proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio incoloro con un rendimiento del 8%, 6 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (s, 6H), 1,28-1,32 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H), 2,36-2,46 (m, 4H), 2,69-2,75 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,21-7,39 (m, 11H); EMBR IEN m/z 541 $[M+H]^+$

Ejemplo 94

Amida del ácido 5-[4-(4-ciano-2,5-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanoico

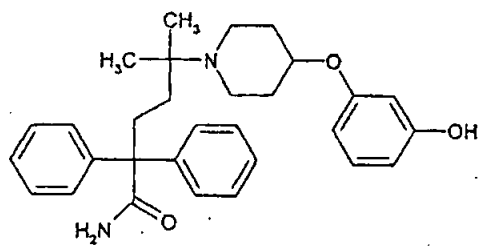


Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 12 mg, 0,29 mmol) a una solución del producto de la preparación 54 (100 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 20 minutos antes de enfriarse a -70°C. La mezcla se añadió a una solución de 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (41 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a -70°C y se agitó durante 3 horas. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas más. La reacción se interrumpió con agua (5 gotas) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml), la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 90:10:1. Las fracciones apropiadas se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio incoloro con un rendimiento del 40%, 54 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (s, 6H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H) 2,25-2,30 (m, 2H) 2,42-2,46 (m, 2H), 4,43-4,49 (m, 1H), 7,13-7,52 (m, 12H); EMBR APCI m/z 518 $[M+H]^+$

Ejemplo 95

5-[4-(3-Hidroxifenoxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

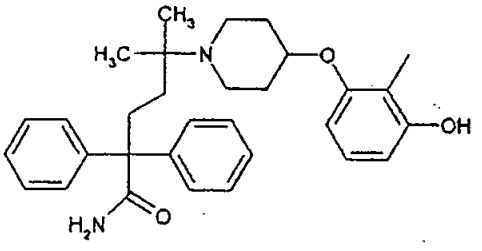


Se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (0,23 ml, 1,20 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 54 (226 mg, 0,594 mmol), resorcinol (196 mg, 1,71 mmol) y trifenilfosfina (312 mg, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol y después con amoniaco 1 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío y se purificaron adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 95:5:0,5. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y la mitad del residuo obtenido (55 mg) se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina usando una placa recubierta de sílice y eluyendo con 80:20:2 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma con un rendimiento del 14%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (s, 6H), 1,30-1,34 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,34-2,47 (m, 4H), 2,70-2,79 (m, 2H), 4,21-4,27 (m, 1H), 6,32-6,38 (m, 3H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,23-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 473 $[M+H]^+$

Ejemplo 96

5-[4-(3-Hidroxi-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

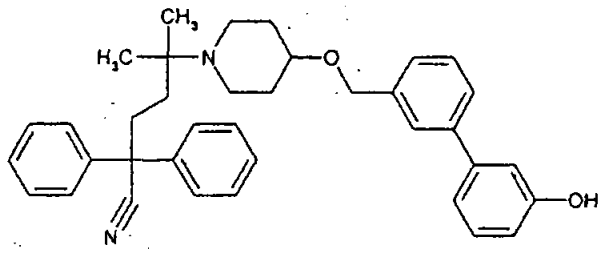


Se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (0,1 ml, 0,53 mmol) a una solución del producto de la preparación 54 (100 mg, 0,263 mmol), 2-metil-resorcinol (130 mg, 1,05 mmol) y trifenilfosfina (139 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y se purificó usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol y después con amoniaco 1 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío y se purificaron adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 95:5:0,5. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente usando una columna Fenomenex Curosil PFP (dimensiones 21,2 x 150 mm) sobre un aparato de HPLC preparativa Agilent 1100. Las dos fases móviles fueron ácido fórmico al 0,1% v/v (ac.) (A) y ácido fórmico al 0,1% v/v en acetonitrilo (B), eluyendo con un gradiente de B al 20-80% durante 18 minutos a un caudal de 18 ml/min. Los picos se detectaron usando un detector UV a 225 nm y las fracciones apropiadas se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma con un rendimiento del 9%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (s, 6H), 1,28-1,34 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,37-2,46 (m, 4H), 2,68-2,77 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 1H), 6,37-6,41 (m, 2H), 6,86-6,90 (m, 1H), 7,23-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 487 $[M+H]^+$

Ejemplo 97

5-{4-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)metoxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

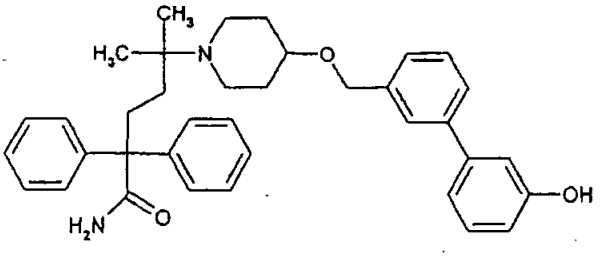


Se añadió 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (II) (8 mg, 0,09 mmol) a una suspensión del producto del ejemplo 87 (100 mg, 0,19 mmol), ácido 3-hidroxifenilbórico (52 mg, 0,038 mmol) y carbonato sódico (40 mg, 0,038 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó a 60ºC durante 12 horas. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad y a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 99:1:0 a 98:2:0,2, dando el compuesto del título en forma de una goma con un rendimiento del 72%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09 (s, 6H), 1,52-1,56 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H), 2,24-2,42 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,75-6,78 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,21-7,43 (m, 13H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,54 (s, 1H); EMBR IEN m/z 545 $[M+H]^+$

Ejemplo 98

5-{4-[(3'-hidroxibifenil-3-il)metoxi]piperidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

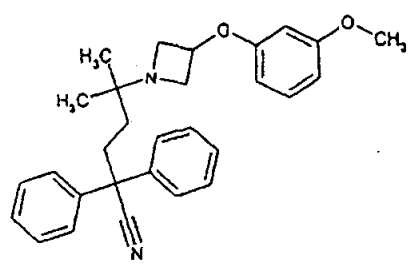


Una suspensión del producto del ejemplo 97 (70 mg, 0,13 mmol) y hidróxido potásico en polvo (144 mg, 2,57 mmol) en 3-metil-4-pentanol (4 ml) se calentó a reflujo durante 36 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 90:10:1. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 98:2:0,2 a 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma con un rendimiento del 21%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (s, 6H), 1,22-1,35 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 4H), 2,78-2,82 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,75-6,78 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,21-7,40 (m, 13H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,54 (s, 1H); EMBR APCI m/z 563 $[M+H]^+$

Ejemplo 99

5-[3-(3-Metoxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo



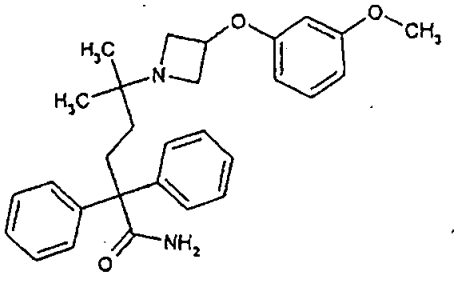
Una mezcla del producto de la preparación 57 (500 mg, 1,21 mmol), carbonato de cesio (1,18 g, 3,64 mmol) y 3-metoxifenol (0,41 ml, 3,64 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 80ºC durante 18 horas. Después, la

mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico (50 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó, se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 90:10 a 75:25, y después con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 95:5:0,5, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 71%, 380 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,90-1,03 (m, 6H), 1,31-1,44 (m, 2H), 2,41-2,56 (m, 2H), 3,07-3,24 (m, 2H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,63-4,74 (m, 1H), 6,28-6,38 (m, 2H), 6,48-6,55 (m, 1H), 7,26-7,49 (m, 11H); EMBR APCI m/z 441 $[M+H]^+$

Ejemplo 100

5-[3-(3-Metoxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



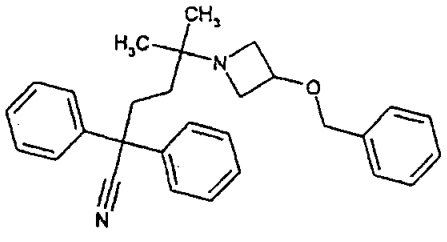
Se añadió hidróxido potásico (215 mg, 3,83 mmol) a una solución del producto del ejemplo 99 (85 mg, 0,19 mmol) en 3-metil-3-pentanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y la solución orgánica combinada se secó

sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 93:7:0,7, proporcionó el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 74%, 65 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,12-1,23 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,62-4,72 (m, 1H), 6,30-6,38 (m, 2H), 6,47-6,54 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,22-7,45 (m, 10H); EMBR IEN m/z 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 101

5-[3-(Benciloxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo



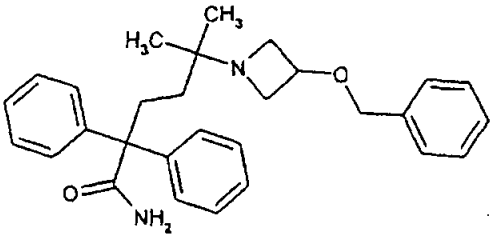
Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 24 mg, 0,60 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 56 (166 mg, 0,50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos dejando que la temperatura alcanzara 25°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C, se añadió bromuro de bencilo (89 µl, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 2 M (2 ml), se basificó hasta pH 8 con una solución saturada de carbonato ácido sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 97:3:0,3, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 65%, 137 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,91 (s, 6H), 0,90-0,97 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,97-3,06 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,26-7,46 (m, 15H); EMBR APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 102

5-[3-(Benciloxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

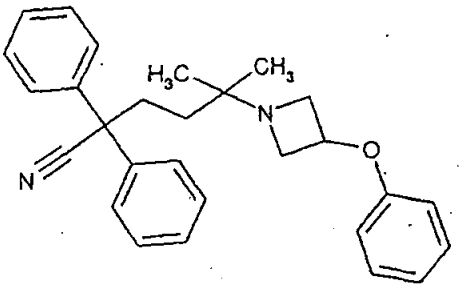


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 101, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de una goma incolora con un rendimiento del 77%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,89 (s, 6H), 1,05-1,13 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 4,02-4,13 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 7,21-7,42 (m, 15H); EMBR APCI m/z 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 103

5-Metil-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-2,2-difenilhexanonitrilo

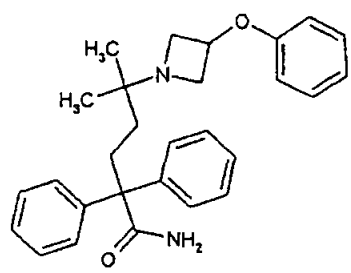


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 65, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la preparación 62, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 38%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,34-1,41 (m, 2H), 2,43-2,54 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 6,90-6,98 (m, 1H), 7,22-7,45 (m, 12H); EMBR APCI m/z 411 $[M+H]^+$

Ejemplo 104

5-Metil-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida

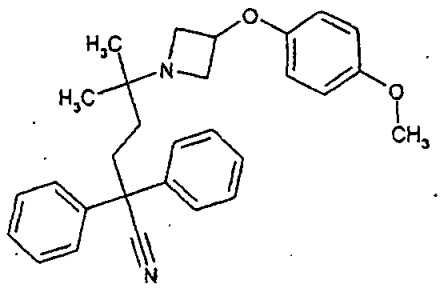


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 103, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 88%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,91 (s, 6H), 1,12-1,20 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 4,62-4,73 (m, 1H), 5,55 (s a, 2H), 6,75-6,78 (m, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,20-7,41 (m, 12H); EMBR APCI m/z 429$[M+H]^+$

Ejemplo 105

5-[3-(4-Metoxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

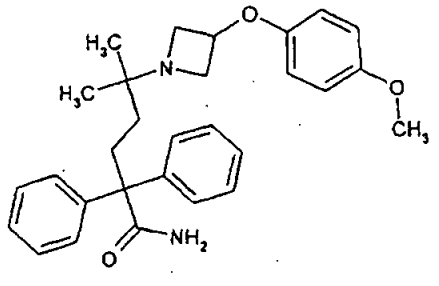


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 57 y 4-metoxifenol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 99, en forma de una goma incolora con un rendimiento del 55%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98 (s, 6H), 1,33-1,45 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,58-4,68 (m, 1H), 6,66-6,74 (m, 2H), 6,76-6,85 (m, 2H), 7,25-7,47 (m, 10H); EMBR APCI m/z 441 $[M+H]^+$

Ejemplo 106

5-[3-(4-Metoxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



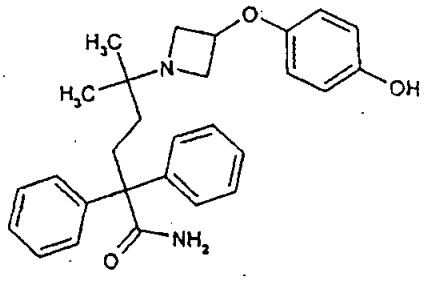
Se añadió hidróxido potásico (135 mg, 2,41 mmol) a una solución del producto del ejemplo 105 (53 mg, 0,12 mmol) en 3-metil-3-pentanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y la solución orgánica combinada se

secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando un aceite incoloro con un rendimiento del 96%, 53 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,12-1,23 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,62-4,72 (m, 1H), 6,30-6,38 (m, 2H), 6,47-6,54 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,22-7,45 (m, 10H); EMBR IEN m/z 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 107

5-[3-(4-Hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



El producto del ejemplo 106 (53 mg, 0,16 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,52 ml, 0,52 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 35 minutos. Se añadió más tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,52 ml, 0,52 mmol) y la agitación se continuó a 0°C durante 30 minutos. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de carbonato ácido sódico (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (25 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando una goma. La goma se re-disolvió en diclorometano (5 ml) y la solución se enfrió a -10°C. Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,52 ml, 0,52 mmol) y la mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de carbonato ácido sódico (20 ml) y la fase orgánica

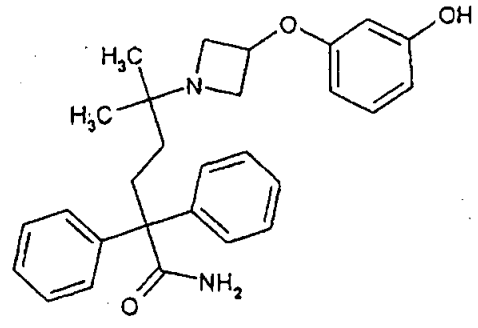
392

se separó y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo/metanol/amoniaco 0,88 (90/10/1), de 75:25 a 50:50, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora con un rendimiento del 27% (14 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,13-1,26 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,08-3,24 (m, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 4,52-4,63 (m, 1H), 5,50-5,68 (s a, 2H), 6,53-6,62 (m, 2H), 6,67-6,78 (m, 2H), 7,21-7,42 (m, 10H); EMBR APCI m/z 445 $[M+H]^+$

Ejemplo 108

5-[3-(3-Hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,75 ml, 1,75 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del ejemplo 100 (200 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió más tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 0,5 ml, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después, la reacción se interrumpió con una solución 1 M de hidróxido sódico (5 ml), se diluyó con diclorometano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La fase acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y la

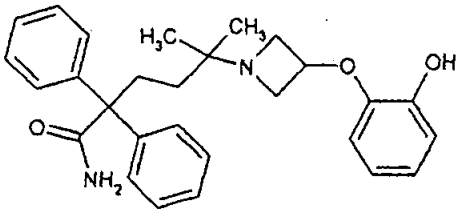
297

solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo/metanol/amoniaco 0,88 (90/10/1), de 75:25 a 50:50, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma incolora con un rendimiento del 91%, 176 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,10 (s, 6H), 1,22-1,34 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 3,28-3,40 (m, 2H), 3,65-3,88 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,55-5,70 (s a, 2H), 6,23-6,36 (m, 2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 7,03-7,12 (m, 1H), 7,19-7,39 (m, 10H); EMBR IEN m/z 445 $[M+H]^+$

Ejemplo 109

5-[3-(2-Hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida



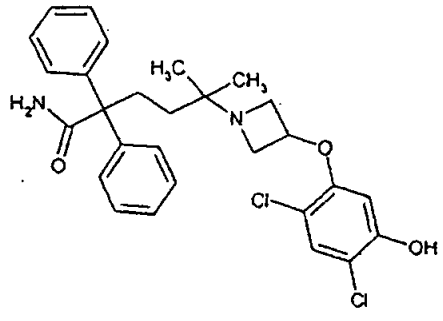
Se añadió formiato amónico (25 mg, 0,4 mmol) a una mezcla del producto de la preparación 63 (35 mg, 65 μmol) y $Pd(OH)_2$ al 20%/C (10 mg) en etanol (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron más formiato amónico (25 mg, 0,4 mmol) y $Pd(OH)_2$ al 20%/C (10 mg) y la mezcla se re-calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®, lavando con metanol, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con una solución saturada de carbonato ácido sódico, se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Después, la purificación del residuo por

cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol, 95:5, proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo, 30 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,02 (s, 6H), 1,22-1,32 (m, 2H), 2,31-2,49 (m, 2H), 2,57-2,72 (m, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,15-4,24 (m, 2H), 5,40-5,70 (m a, 2H), 6,77-6,86 (m, 4H), 7,22-7,38 (m, 10H); EMBR APCI m/z 445 $[M+H]^+$

Ejemplo 110

5-(3-(2,4-Dicloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il)-5-metil-2,2-difenilhexanamida



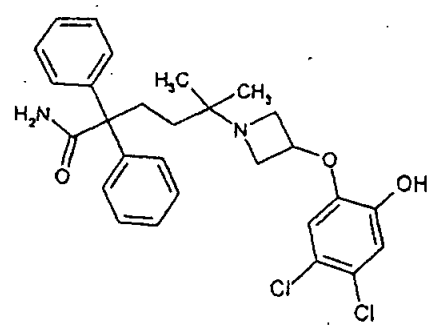
Se añadió hidróxido potásico (523 mg, 9,33 mmol) a una solución del producto de la preparación 68 (250 mg, 0,46 mmol) en 3-metil-3-pentanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El material bruto se trató con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol) y la solución se agitó a 60°C durante 30 minutos. El dioxano se retiró al vacío y el residuo se basificó con amoniaco 0,88. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice, eluyendo con 100:1 a 10:1 de diclorometano:metanol, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 61%, 147 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98 (s, 6H), 1,18-1,25 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,75-3,82 (m, 2H), 4,68-4,75 (m, 1H), 5,65-5,75 (m, 1H), 5,95-6,05 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 7-20-7,40 (m, 11H); EMBR APCI m/z 513 $[M+H]^+$

Ejemplo 111

5-{3-(4,5-Dicloro-2-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida



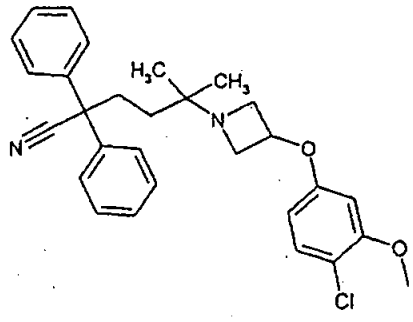
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 70, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 110, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 53%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,02 (s, 6H), 1,22-1,30 (m, 2H), 2,35-2,50 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,10-4,25 (m, 2H), 5,40-5,60 (m, 2H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,20-7,40 (m, 10H); EMBR IEN m/z 513 $[M+H]^+$

Ejemplo 112

5-[3-(4-Cloro-3-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

396

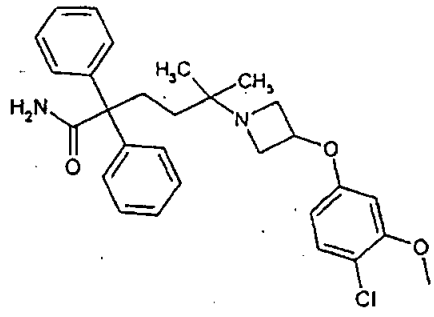


El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-3-metoxifenol (documento EP230379, pág. 52) y el producto de la preparación 57, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 99, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 85%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,35-1,40 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,62-4,70 (m, 1H), 6,20-6,25 (m, 1H), 6,40-6,43 (m, 1H), 7,18-7,45 (m, 11H); EMBR APCI m/z 475 $[M+H]^+$

Ejemplo 113

5-{3-(4-Cloro-3-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida



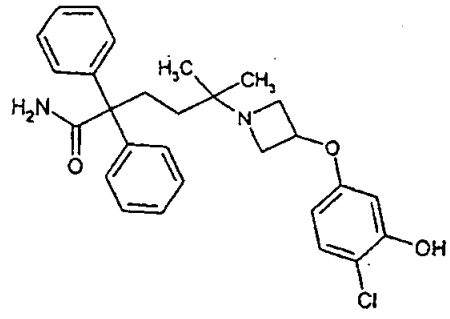
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 112, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 91%.

397

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,85 (s, 6H), 1,08-1,22 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,60-4,72 (m, 1H), 5,30-5,55 (m, 2H), 6,20-6,23 (m, 1H), 6,38-6,41 (m, 1H), 7,18-7,40 (m, 11H); EMBR APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 114

5-{3-(4-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

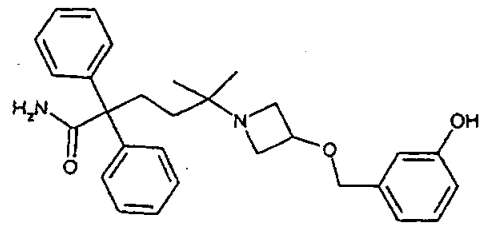


Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,75 ml, 1,75 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del ejemplo 113 (180 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 hora. Después, la reacción se interrumpió con amoniaco 0,88 (30 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano a diclorometano/metanol/amoniaco 0,88 (97:3:0,3), proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma incolora con un rendimiento del 93%, 270 mg

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,85 (s, 6H), 1,08-1,22 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 4,58-4,66 (m, 1H), 5,45-5,55 (m, 1H), 5,75-5,90 (m, 1H), 6,25-6,32 (m, 1H), 6,38-6,40 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 11H); EMBR APCI m/z 479 $[M+H]^+$

Ejemplo 115

Amida del ácido 5-[3-(3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

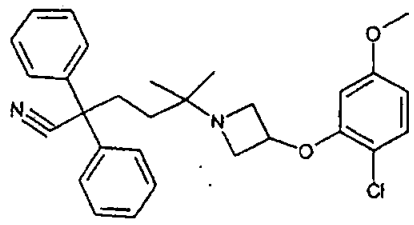


El producto de la preparación 73 (65 mg, 0,131 mmol) se trató con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol), se añadió agua (0,2 ml) y la solución se agitó a 85°C durante 30 minutos. El dioxano se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y una solución saturada de carbonato ácido sódico (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo: metanol: amoniaco 0,88 (90/10/1), de 75:25 a 50:50, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora con un rendimiento del 70%, 42 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,90 (s, 6H), 1,16-1,25 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,28-3,40 (m, 2H), 4,06-4,17 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 5,58-5,74 (s a, 2H), 6,72-6,83 (m, 3H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,21-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 116

5-[3-(2-Cloro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

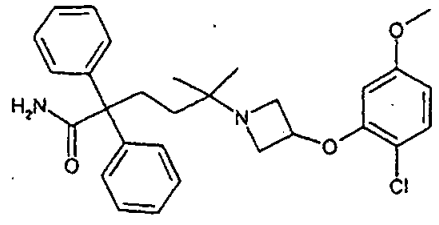


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 57 y 2-cloro-5-metoxifenol, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 99, en forma de una goma parda con un rendimiento del 55%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (s, 6H), 1,31-1,44 (m, 2H), 2,40-2,57 (m, 2H), 3,14-3,35 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,64-4,79 (m, 1H), 6,20-6,25 (m, 1H), 6,39-6,47 (m, 1H), 7,20-7,48 (m, 11H); EMBR APCI m/z 475 $[M+H]^+$

Ejemplo 117

Amida del ácido 5-[3-(2-cloro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

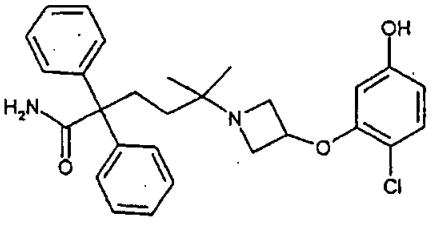


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 116, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de una goma incolora con un rendimiento del 61%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,11-1,20 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,64-4,72 (m, 1H), 5,48-5,75 (m, 2H), 6,20-6,25 (m, 1H), 6,38-6,45 (m, 1H), 7,20-7,41 (m, 11H); EMBR APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 118

Amida del ácido 5-[3-(2-cloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

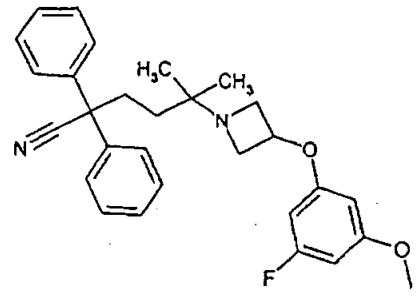


Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,42 ml, 1,42 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del ejemplo 117 (70 mg, 0,142 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora. Después, la reacción se interrumpió con amoniaco 0,88 (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). La solución orgánica combinada se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo: metanol: amoniaco 0,88 (90/10/1), de 85:15 a 50:50. La goma resultante se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 N en éter dietílico (0,5 ml). La solución se evaporó y el sólido se recristalizó en acetato de etilo/metanol, dando la sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido púrpura con un rendimiento del 30%, 22 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,28 (s, 6H), 1,33-1,44 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 4,02-4,30 (m, 2H), 4,33-4,62 (m, 2H), 4,95-5,06 (m, 1H), 6,20-6,28 (m, 1H), 6,44-6,49 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 10H); EMBR APCI m/z 479 $[M+H]^+$

Ejemplo 119

5-[3-(3-Fluoro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

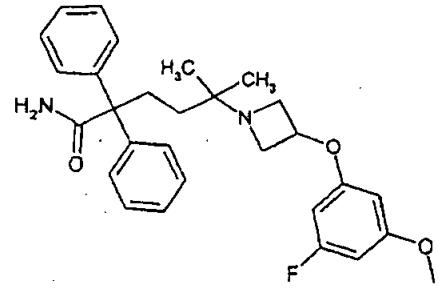


El compuesto del título se preparó a partir de 3-fluoro-5-metoxifenol (documento WO2005037763, pág. 95) y el producto de la preparación 57, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 99, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 90%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,35-1,40 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,05-6,12 (m, 2H), 6,20-6,26 (m, 1H), 7,22-7,45 (m, 10H); EMBR APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 120

5-[3-(3-Fluoro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

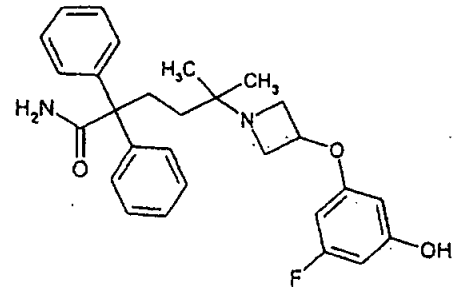


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 119, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 90%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,42-1,55 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,58-4,66 (m, 1H), 5,40-5,55 (m, 2H), 6,03-6,12 (m, 2H), 6,20-6,25 (m, 1H), 7,22-7,45 (m, 10H).

Ejemplo 121

5-{3-(3-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

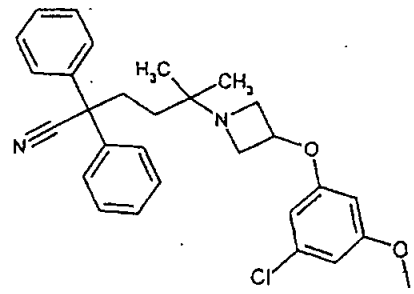


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 120, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 108, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 25%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,20-1,26 (m, 2H), 2,40-2,46 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,60-3,65 (m, 2H), 4,64-4,70 (m, 1H), 5,50-5,60 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,02-6,06 (m, 1H), 6,18-6,23 (m, 1H), 6,25-6,35 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 10H); EMBR APCI m/z 463 $[M+H]^+$

Ejemplo 122

5-[3-(3-Cloro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo



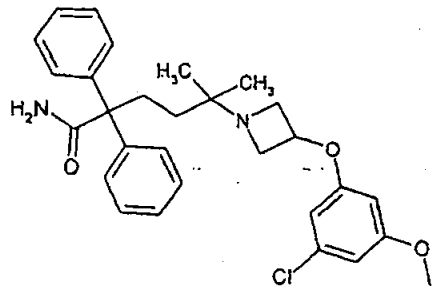
403

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-5-metoxifenol y el producto de la preparación 57, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 99, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 75%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,35-1,40 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,58-4,66 (m, 1H), 6,20 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,22-7,45 (m, 10H); EMBR APCI m/z 475 $[M+H]^+$

Ejemplo 123

5-[3-(3-Cloro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

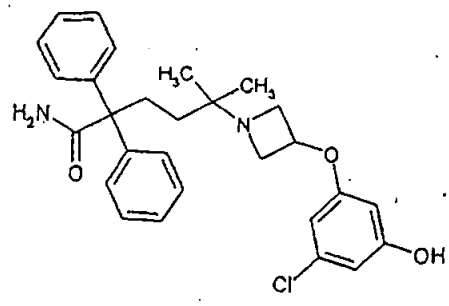


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 122, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 90%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,15-1,20 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,55-4,63 (m, 1H), 5,40-5,65 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,20-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 124

5-{3-(3-Cloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida

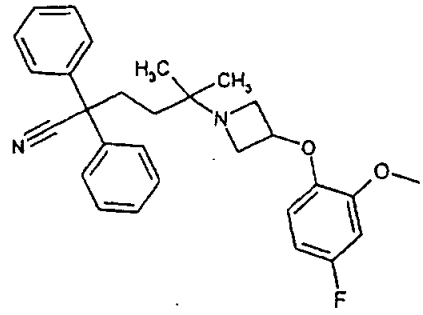


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 123, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 114, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 92%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,90 (s, 6H), 1,08-1,18 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 4,55-4,60 (m, 1H), 5,45 (s a, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,20-7,40 (m, 10H)

Ejemplo 125

5-[3-(4-Fluoro-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

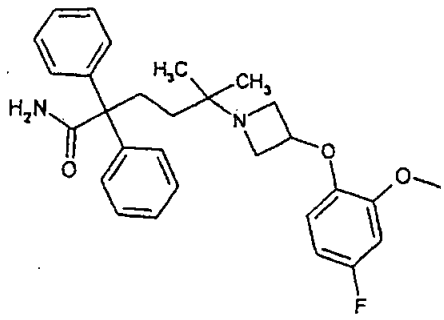


El compuesto del título se preparó a partir de 4-fluoro-2-metoxifenol y el producto de la preparación 57, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 99, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 72%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,35-1,40 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,58-4,66 (m, 1H), 6,53-6,65 (m, 3H), 7,22-7,45 (m, 10H); EMBR APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 126

5-[3-(4-Fluoro-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida

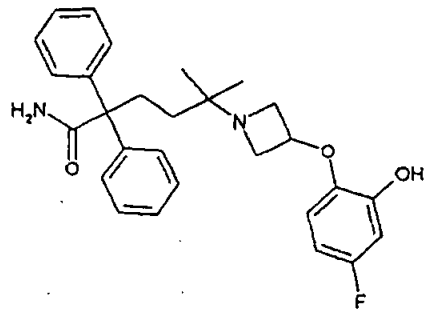


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 125, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 87%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,10-1,18 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,58-4,66 (m, 1H), 5,50-5,75 (m, 2H), 6,48-6,65 (m, 3H), 7,22-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 127

5-{3-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida



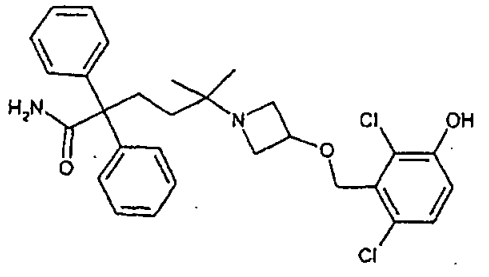
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 126, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 114, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 32%.

406

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98 (s, 6H), 1,20-1,28 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 2H), 3,95-3,42 (m, 1H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 5,40-5,65 (m, 2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 10H); EMBR APCI m/z 463 $[M+H]^+$

Ejemplo 128

Amida del ácido 5-[3-(2,6-dicloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

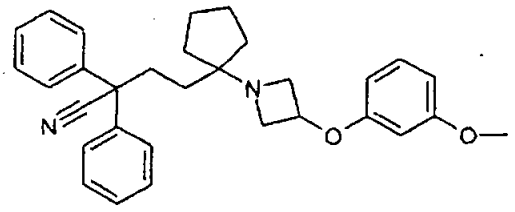


El producto de la preparación 78 (150 mg, 0,265 mmol) se trató con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (5 ml, 20 mmol) y agua (0,5 ml) y la solución se agitó a 70°C durante 25 minutos. El dioxano se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una solución saturada de carbonato ácido sódico (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo/metanol/amoniaco 0,88 (90/10/1), de 5:1 a 1:3, proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 52%, 73 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22 (s, 6H), 1,44-1,53 (m, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,26-4,37 (m, 2H), 4,57-4,64 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 5,48-5,55 (m a, 1H), 5,78-5,84 (m a, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,23-7,38 (m, 10H); EMBR APCI m/z 527 $[M+H]^+$

Ejemplo 129

4-{1-[3-(3-Metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butironitrilo

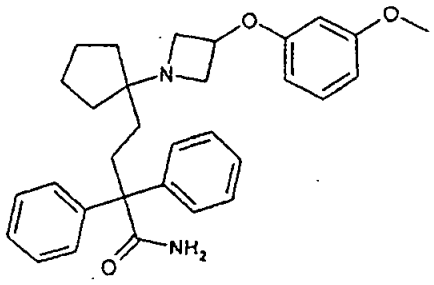


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 84 y 3-metoxifenol, usando un procedimiento similar al que se ha descrito en el ejemplo 99, con un rendimiento del 73%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25-1,38 (m, 2H), 1,40-1,65 (m, 6H), 1,66-1,76 (m, 2H), 2,46-2,57 (m, 2H), 3,06-3,16 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,64-4,72 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,33-6,37 (m, 1H), 6,48-6,53 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,27-7,46 (m, 10H); EMBR APCI m/z 467 $[M+H]^+$

Ejemplo 130

4-{1-[3-(3-Metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida



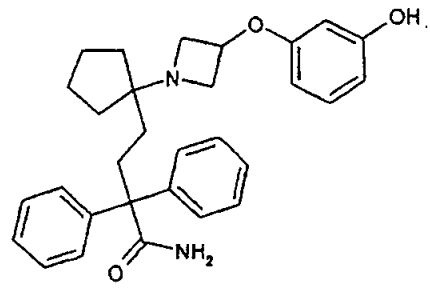
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 129 usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el ejemplo 106, con un rendimiento del 48%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22-1,70 (m, 10H), 2,46-2,53 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,63-4,73 (m, 1H), 5,44-5,60

(m a, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,33-6,36 (m, 1H), 6,48-6,53 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 485 $[M+H]^+$

Ejemplo 131

4-{1-[3-(3-Hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida

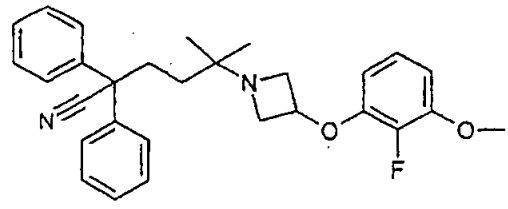


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 130 usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 108, con un rendimiento del 53%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,31-1,47 (m, 6H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 2,45-2,54 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 2H), 4,75-4,83 (m, 1H), 5,40-5,55 (m a, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,36-6,39 (m, 1H), 6,48-6,55 (m, 1H), 6,56-6,67 (m a, 1H), 7,08-7,7,16 (m, 1H), 7,17-7,38 (m, 10H); EMBR APCI m/z 471 $[M+H]^+$

Ejemplo 132

5-[3-(2-Fluoro-3-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 57 y 2-fluoro-3-metoxifenol (J. Comb. Chem. 2002, 4, 329), usando un

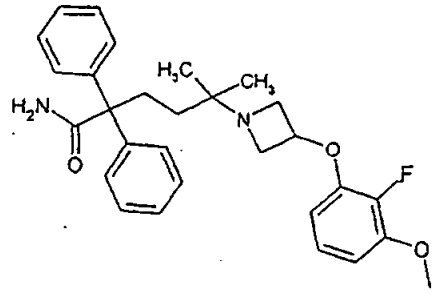
409

procedimiento similar al descrito para el ejemplo 99, con un rendimiento del 73%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,34-1,40 (m, 2H), 2,44-2,53 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,65-4,74 (m, 1H), 6,34-6,39 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 7,25-7,47 (m, 10H); EMBR APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 133

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-3-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

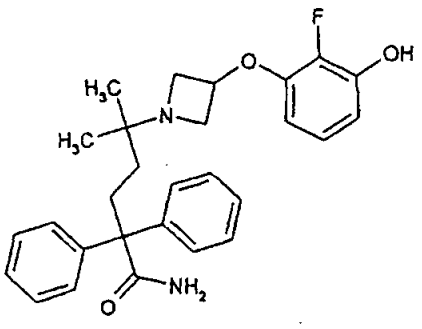


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 132, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 72%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,17-1,25 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,65-4,74 (m, 1H), 5,46-5,75 (m a, 2H), 6,20-6,27 (m, 1H), 6,56-6,63 (m, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 134

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

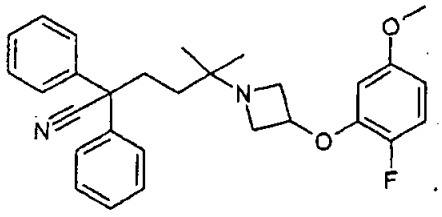


Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,5 ml, 1,5 mmol) a una solución enfriada con hielo del producto del ejemplo 133 (45 mg, 0,094 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 45 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadieron 1,5 ml más de tribromuro de boro. Después de 20 minutos, la reacción se interrumpió con amoniaco 0,88 (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 98:2:0,2, dio el compuesto del título con un rendimiento del 100% (44 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,17-1,26 (m, 2H), 2,43-2,49 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 2H), 4,65-4,74 (m, 1H), 5,49-5,76 (m a, 2H), 6,20-6,27 (m, 1H), 6,57-6,62 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 7,23-7,38 (m, 10H); EMBR APCI m/z 463 $[M+H]^+$

Ejemplo 135

5-[3-(2-Fluoro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

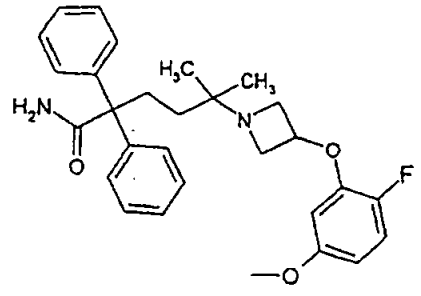


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 57 y 2-fluoro-5-metoxifenol (J. Can. Chem. 1988, 66, 1479), usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 99, con un rendimiento del 68%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,36-1,42 (m, 2H), 2,44-2,53 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,65-4,74 (m, 1H), 6,27-6,34 (m, 1H), 6,38-6,42 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,25-7,47 (m, 10H); EMBR APCI m/z 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 136

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



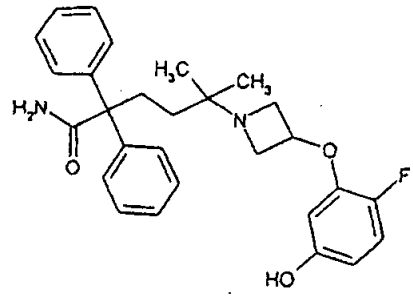
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 135, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 96%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,12-1,20 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,60-4,72 (m, 1H),

5,46-5,60 (m a, 1H), 5,65-5,75 (m a, 1H), 6,25-6,33 (m, 1H), 6,34-6,40 (m, 1H), 6,91-6,99 (m, 1H), 7,22-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 137

Amida del ácido 5-[3-(2-fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

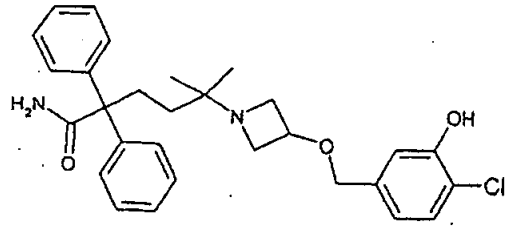


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 136 usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 118, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 51%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,04 (s, 6H), 1,22-1,33 (m, 2H), 2,46-2,57 (m, 2H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,75-4,86 (m, 1H), 5,72-5,82 (m a, 1H), 6,35-6,48 (m, 3H), 6,83-6,92 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 10H); EMBR APCI m/z 463 $[M+H]^+$

Ejemplo 138

Amida del ácido 5-[3-(4-cloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

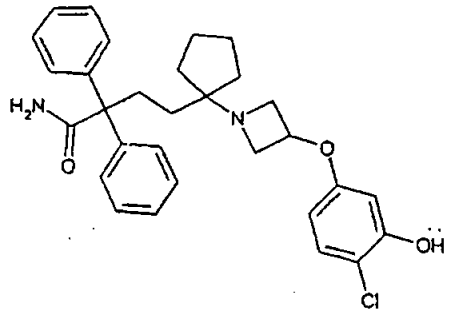


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 86, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 115, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 37%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,88 (s, 6H), 1,15-1,20 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 2H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,26-3,36 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 5,55-5,80 (m a, 2H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,20-7,38 (m, 11H); EMBR APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 139

4-{1-[3-(4-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida

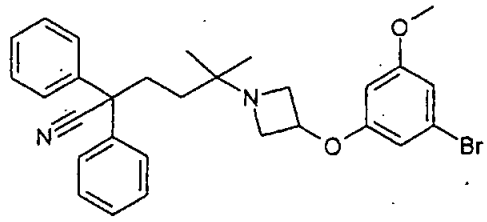


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 88, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 115, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 20%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22-1,60 (m, 8H), 1,60-1,73 (m, 2H), 2,43-2,55 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,62-4,73 (m, 1H), 5,48-5,62 (m a, 1H), 6,11-6,25 (m a, 1H), 6,26-6,35 (m, 1H), 6,36-6,40 (m, 1H), 7,15-7,38 (m, 11H); EMBR APCI m/z 505 $[M+H]^+$

Ejemplo 140

5-[3-(3-Bromo-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo

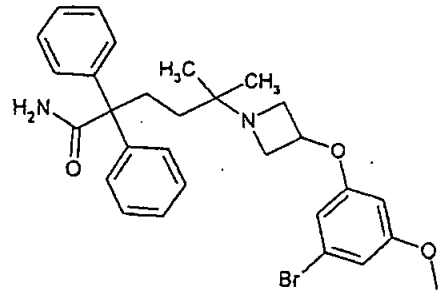


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 57 y el producto de la preparación 89, usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 99, con un rendimiento del 90%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,33-1,40 (m, 2H), 2,42-2,53 (m, 2H), 3,06-3,18 (m, 2H), 3,38-3,50 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,60-4,66 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,24-7,46 (m, 10H); EMBR IEN m/z 519 $[M+H]^+$

Ejemplo 141

Amida del ácido 5-[3-(3-bromo-5-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



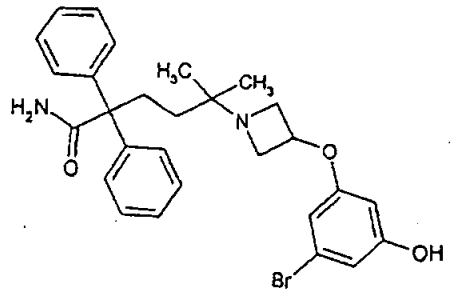
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 140, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 80%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,12-1,18 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,56-4,63 (m, 1H),

5,45-5,58 (m a, 1H), 5,95 -6,08 (m a, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,20-7,40 (m, 10H); EMBR IEN m/z 539 $[M+H]^+$

Ejemplo 142

Amida del ácido 5-[3-(3-bromo-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

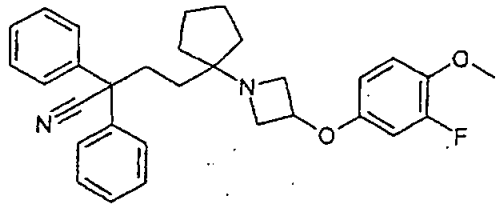


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 141, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 114, en forma de una espuma incolora con un rendimiento del 27%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,18-1,25 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 3,19-3,26 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 4,60-4,66 (m, 1H), 5,45-5,58 (m a, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,20-6,35 (m a, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 10H); EMBR IEN m/z 525 $[M+H]^+$

Ejemplo 143

4-{1-[3-(3-Fluoro-4-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butironitrilo

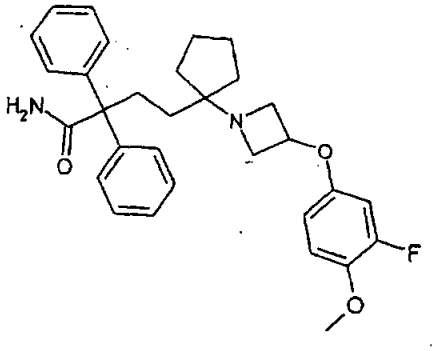


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 84 y 3-fluoro-4-metoxifenol (J. Het. Chem., 1989, 26, 1547) usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el ejemplo 99, con un rendimiento del 75%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25-1,39 (m, 2H), 1,40-1,65 (m, 6H), 1,65-1,77 (m, 2H), 2,47-2,58 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 2H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,66-4,74 (m, 1H), 6,27-6,33 (m, 1H), 6,35-6,43 (m, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 7,24-7,48 (m, 10H); EMBR IEN m/z 485 $[M+H]^+$

Ejemplo 144

4-{1-[3-(3-Fluoro-4-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida

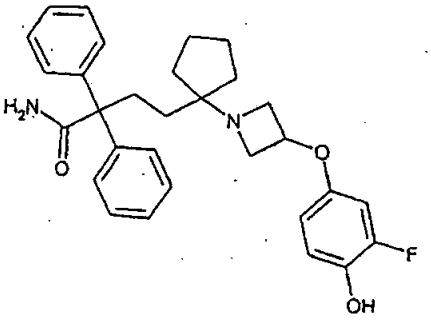


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 143, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 100, en forma de una espuma incolora con un rendimiento del 65%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,20-1,37 (m, 4H), 1,39-1,58 (m, 4H), 1,58-1,67 (m, 2H), 2,40-2,53 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,60-4,71 (m, 1H), 5,50-5,67 (m a, 1H), 6,17-6,38 (m, 3H), 6,88-6,98 (m, 1H), 7,18-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 503 $[M+H]^+$

Ejemplo 145

4-{1-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida

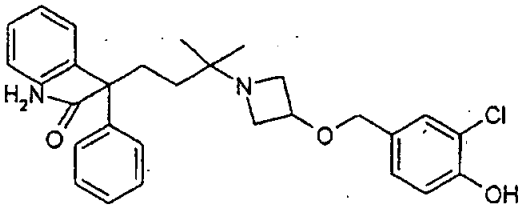


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 144, usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 114, en forma de una espuma incolora con un rendimiento del 25%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,31-1,47 (m, 6H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 2,43-2,54 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 2H), 4,75-4,84 (m, 1H), 5,44-5,56 (m a, 1H), 6,22-6,28 (m, 1H), 6,38-6,44 (m, 1H), 6,84-7,00 (m, 2H), 7,16-7,34 (m, 10H).

Ejemplo 146

Amida del ácido 5-[3-(3-cloro-4-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



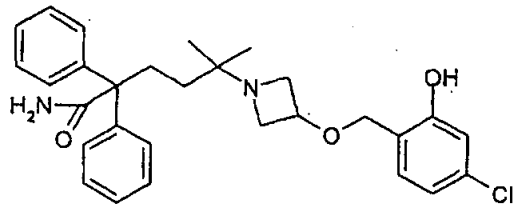
El producto de la preparación 94 (100 mg, 0,19 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadieron borohidruro sódico (47 mg, 1,2 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (22 mg, 0,02 mmol). Después de agitar a 45°C durante 30 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con unas gotas de ácido acético glacial. La reacción se basificó con una solución saturada de carbonato ácido sódico. Los extractos orgánicos se

extrajeron con acetato de etilo (20 ml) la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 95:5:0,5, proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 38%, 35 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,90 (s, 6H), 1,12-1,20 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 2H), 2,98-3,07 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 5,53-5,65 (m a, 2H), 6,88-6,95 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 11H); EMBR APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 147

Amida del ácido 5-[3-(4-cloro-2-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



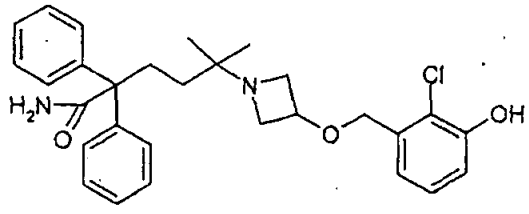
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 98 usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 146, con un rendimiento del 19%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (s, 6H), 1,12-1,20 (m, 2H), 2,40-2,46 (m, 2H), 3,04-3,15 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,56-5,74 (m a, 2H), 6,75-6,80 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,23-7,38 (m, 10H); EMBR IEN m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 148

419

Amida del ácido 5-[3-(2-cloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

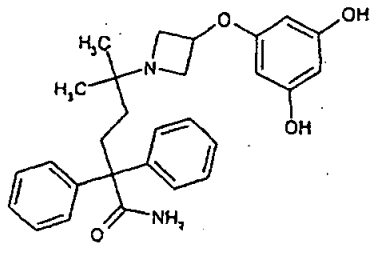


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 103 usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 128, con un rendimiento del 25%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,12-1,24 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 5,37-5,60 (m a, 2H), 6,94-6,99 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 10H); EMBR APCI m/z 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 149

Amida del ácido 5-[3-(3,5-dihidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



Se puso 1,3,5-trihidroxibenceno dihidrato (10 g, 79 mmol) en un matraz de fondo redondo equipado con un purgador Dean Stark y se deshidrató usando 23 ml de tolueno. Después de la retirada del agua y de la concentración al vacío, el fenol seco se aisló en forma de un sólido blanco. Una mezcla de carbonato de cesio (107 mg, 0,33 mmol) y 1,3,5-trihidroxibenceno anhidro (125

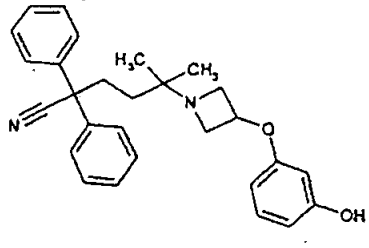
420

mg, 0,99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 80°C durante 10 minutos. Se añadió el producto de la preparación 104 (142 mg, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 10 minutos. El material bruto se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (30 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano: (90:10:1 de acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88), de 100:1 a 30:70, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 5%, 7 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,20-1,28 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 4,48-4,58 (m, 1H), 5,62-5,65 (s a, 1H), 5,78 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,35-6,40 (s a, 1H), 7,15-7,28 (m, 10H); EMBR APCI m/z 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 150

5-[3-(3-Hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanonitrilo



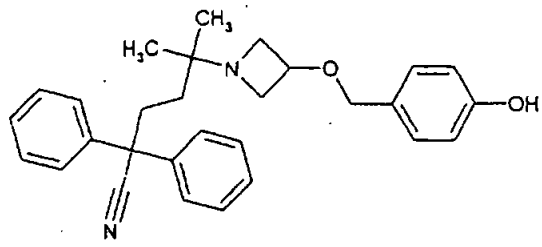
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 105, usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 109, en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 73%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98 (s, 6H), 1,35-1,40 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 2H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,45-3,57 (m, 2H), 4,64-4,72 (m, 1H), 6,25 (s, 1H),

6,30-6,35 (m, 1H), 6,42-6,48 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,25-7,42 (m, 10H); EMBR APCI m/z 427 $[M+H]^+$

Ejemplo 151

5-{3-[(4-Hidroxibencil)oxi]azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanonitrilo

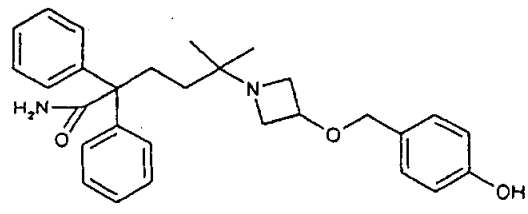


El compuesto del título se preparó a partir de los productos de las preparaciones 56 y 66, usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 101, con un rendimiento del 15%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (s, 6H), 1,32-1,40 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 2H), 3,26-3,35 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 6,72-6,76 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,18-7,46 (m, 10H).

Ejemplo 152

Amida del ácido 5-[3-(4-Hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 108 usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 146, con un rendimiento del 53%.

422

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 0,95 (s, 6H), 1,23-1,28 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 4,01-4,18 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,55-5,65 (s a, 2H), 6,70-6,75 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 10H); EMBR IEN m/z 459 $[M+H]^+$

Ensayo de potencia

Se determinó la potencia de M_3 en células CHO-K1 transfectadas con el gen NFAT-Betalactamasa. Se transfectaron células CHO (ovario de hámster chino) que expresaban recombinantemente el receptor M_3 muscarínico humano con el plásmido NFAT_β-Lac_Zeo. Las células se cultivaron en DMEM con Glutamax-1, suplementado con HEPES 25 mM (Life Technologies 32430-027), que contenía FCS al 10% (suero de ternero fetal; Sigma F-7524), piruvato sódico 1 nM (Sigma S-8636), NEAA (aminoácidos no esenciales; Invitrogen 11140-035) y 200 μg/ml de Zeocina (Invitrogen R250-01).

Protocolo de ensayo de hM_3 β-Lac

Se recogieron células para el ensayo cuando alcanzaron una confluencia del 80-90% usando la solución de disociación de células sin enzimas (Life technologies 13151-014) incubada con las células durante 5 minutos a 37ºC en una atmósfera que contenía CO_2 al 5%. Las células separadas se recogieron en medio de cultivo calentado y se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 minutos, se lavaron en PBS (solución salina tamponada con fosfato; Life Technologies 14190-094) y se volvieron a centrifugar como se acaba de describir. Las células se resuspendieron a 2 x 10^5 células/ml en medio de cultivo (composición como se ha descrito anteriormente). Se añadieron 20 μl de esta suspensión celular a cada pocillo de una placa de fondo transparente

negra de 384 pocillos (Greiner Bio One 781091-PFI). El tampón de ensayo usado fue PBS suplementado con Pluronic F-127 al 0,05% (Sigma 9003-11-6) y DMSO al 2,5%. La señalización del receptor M_3 muscarínico se estimuló usando carbamil colina 80 nM (Aldrich N240-9) incubada con las células durante 4 horas a 37°C/CO_2 al 5% y se controló al final del período de incubación usando un lector de placas Tecan SpectraFluor+ (λ - excitación 405 nm, emisión 450 nm y 503 nm). Los antagonistas del receptor M_3 sometidos a ensayo se añadieron al ensayo al comienzo del período de incubación de 4 horas y la actividad del compuesto se midió como la inhibición dependiente de la concentración de la señal inducida por carbamil colina. Se representaron gráficamente curvas de inhibición y se generaron valores de CI_{50} usando un ajuste sigmoide de 4 parámetros y se convirtieron en valores de Ki usando una corrección de Cheng-Prusoff y el valor de K_D para la carbamil colina en el ensayo.

De esta forma, se ha descubierto que los derivados de carboxamida de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención que se han ensayado en el ensayo anterior muestran actividad antagonista del receptor M_3 como se indica en la siguiente tabla:

Número de Ejemplo	**Ki de M_3 β-lactamasa basada en células (nM)**
1	8,34
2	0,251
4	1,55
6	1,02
7	0,212

9	1,87
11	3,27
12	0,300
13	0,512
14	1,32
15	4,25
16	1,85
17	5,11
18	6,96
19	5,56
20	108
21	0,155
23	0,762
24	20,7
26	1,67
28	47,4
29	2,26
30	0,333
31	45,1
32	36,4
34	6,57
35	7,28
36	17,6
37	5,01

38	0,996
39	1,97
40	6,09
42	22,1
43	5,35
44	32,2
46	1,74
49	48,5
50	3,18
51	0,623
52	2,16
53	0,334
54	3,62
58	1580
61	9,85
62	57,4
63	28,7
64	65,6
65	62,7
66	45,4
67	10,7
68	9,88
69	111
70	19,1

426

71	113
72	1,23
73	0,852
74	<0,560
76	0,582
77	4,96
78	0,917
79	16,2
81	35,4
82	7,96
83	30,0
84	6,97
85	3,19
86	1,26
88	71,9
89	159
90	0,268
91	22,6
92	2,13
93	26,8
94	12,4
95	2,25
96	6,51
98	139

99	65,7
100	0,430
102	0,0636
104	0,0488
105	1,94
107	0,132
108	0,201
109	10,8
110	7,33
111	76,9
113	7,22
114	1,94
115	0,176
118	40,7
121	0,604
124	0,223
127	110
128	8,19
131	0,728
134	0,258
137	0,713
138	0,468
139	5,39
142	8,05

145	10,8
146	0,247
147	33,4
148	0,353
149	0,714
150	1,05
151	0,191
152	0,229

Ensayo de Tráquea de Cobaya

Se mataron selectivamente cobayas Dunkin-Hartley macho con un peso de 350-450 g en una concentración creciente de CO_2, seguido de desangramientos de la vena cava. Se diseccionaron las tráqueas desde la laringe hasta el punto de entrada en la cavidad torácica y después se colocaron en solución tampón de Krebs reciente, oxigenada y modificada (Krebs que contiene propranolol 10 μM, guanetidina 10 μM e indometacina 3 μM) a temperatura ambiente. Las tráqueas se abren cortando a través del cartílago opuesto al músculo traqueal. Se cortan tiras con una anchura de aproximadamente 3-5 anillos de cartílago. Se une un hilo de algodón al cartílago en un extremo de la tira para la unión al transductor de fuerza y se hace una lazada con el hilo de algodón en el otro extremo para sujetar el tejido en el baño de órgano. Las tiras se montan en baños de órganos de 5 ml rellenadas con Krebs modificado aireado caliente (37ºC). El caudal de la bomba se establece a 1,0 ml/min y los tejidos se lavan continuamente. Los tejidos se someten a una tensión inicial de 1000 mg. Los tejidos se vuelven a

tensionar después de 15 y 30 minutos, después se dejan equilibrar durante 30-45 minutos más.

Los tejidos se someten a estimulación por campo eléctrico (EFS) de los siguientes parámetros: series de 10 s cada 2 minutos, una amplitud de pulso de 0,1 ms, 10 Hz y 10-30 V. El voltaje se aumenta 5 V cada 10 minutos dentro del intervalo indicado hasta que se observe una respuesta contráctil máxima para cada tejido. Después, este voltaje máximo para cada tejido se usa a lo largo del resto del experimento. Tras la equilibración a EFS durante 20 minutos, la bomba se detiene y después de 15 minutos se toman lecturas de control durante un período de 8-10 minutos (4-5 respuestas). Después, el compuesto se añade a cada tejido en forma de una dosis en embolada a 30xKi (determinado en el receptor M_3 humano expresado en células CHO en un ensayo de unión de filtración), y se deja incubar durante 2 horas. Después, el compuesto se lava a partir de los tejidos usando un lavado rápido con Krebs modificado durante un minuto y se restaura el flujo a 1 ml/min para el resto del experimento. Al final del experimento, los tejidos se exponen con histamina (1 μM) para determinar la viabilidad. Las lecturas tomadas durante el experimento se recogen automáticamente usando el software Notocord®. Los datos iniciales se convierten en porcentaje de respuesta teniendo en cuenta las mediciones de inhibición de la respuesta a EFS. Después de la eliminación por lavado inicial, se registran los tiempos tomados requeridos para el tejido para recuperarse en un 25% de la inhibición inducida y se usan como una medida de la duración de la acción del compuesto. La viabilidad del tejido limita la duración del experimento a 16 horas despés de la eliminación por lavado del compuesto.

Los compuestos se ensayan típicamente a n=2 a 5 para estimar la duración de la acción.

También puede usarse de forma alternativa el siguiente ensayo de tráquea de cobaya:

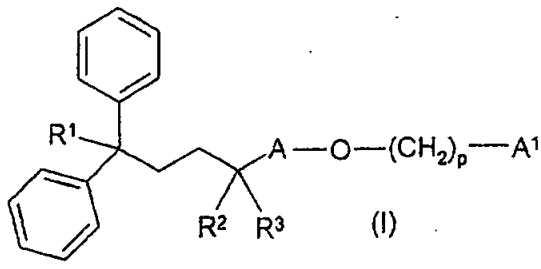
Se retiraron las tráqueas de cobayas Dunkin-Hartley macho (con un peso de 350-450 g) y después de la retirada del tejido conectivo adherente, se realizó una incisión a través del cartílago opuesto al músculo traqueal y se prepararon tiras de tráquea con una anchura de 3-5 anillos de cartílago. Las tiras de las tráqueas se suspendieron entre una galga de extesión isométrica y un gancho de tejido fijado con el músculo en el plano horizontal en baños de tejidos de 5 ml bajo una tensión inicial de 1 g y se bañaron en solución de Krebs aireada (O_2 al 95%/CO_2 al 5%) calentada (37ºC) que contenía indometacina 3 μM y guanetidina 10 μM. Los tejidos se colocaron entre electrodos de alambre de platino paralelos (una separación de ~1 cm). Se mantuvo un flujo constante de 1 ml/min de la solución reciente de Krebs (de la composición anterior) a través de los baños de tejidos usando bombas peristálticas. Los tejidos se dejaron equilibrar durante una hora volviéndose a tensionar a 1 g 15 minutos y 30 minutos desde el inicio del período de equilibración. Al final de la equilibración, los tejidos se estimularon por campo eléctrico (EFS) usando los siguientes parámetros: 10 V, 10 Hz, amplitud de pulso de 0,1 ms con series de 10 seg. cada 2 minutos. En cada tejido, se construyó una curva de respuesta al voltaje sobre el intervalo 10 V - 30 V (manteniendo constante todos los demás parámetros de estimulación) para determinar una estimulación máxima. Usando estos parámetros de estimulación, las respuestas a EFS fueron en un 100% mediadas por nervios y

un 100% colinérgicas confirmado por el bloqueo por tetrodotoxina 1 μM o atropina 1 μM. Después, los tejidos se estimularon repetidamente a intervalos de 2 min hasta que se pudieron reproducir las respuestas. La bomba peristáltica se detuvo 20 min antes de la adición del compuesto de estudio y la contracción media durante los últimos 10 min se registró como la respuesta de control. Se añadió el compuesto de ensayo a los baños de tejidos, recibiendo cada tejido una concentración única del compuesto y se dejó equilibrar durante 2 horas. 2 horas después de la adición se registró la inhibición de la respuesta a EFS y las curvas de CI_{50} se generaron usando un intervalo de concentraciones del compuesto sobre las tiras de la tráquea del mismo animal. Después, los tejidos se lavaron rápidamente y se re-estableció la perfusión de 1 ml/min con solución de Krebs. Los tejidos se estimularon durante 16 horas más y se registró la recuperación de la respuesta a EFS. Al final de las 16 horas, se añadió histamina 10 μM a los baños para confirmar la viabilidad del tejido. La concentración máxima (concentración ensayada que dio una respuesta > 70% de la inhibición pero menor del 100%) del antagonista se identificó a partir de la curva de CI_{50} y se calculó el tiempo para la recuperación al 25% de la inhibición inducida (T_{25}) en tejidos que recibieron esta concentración. Los compuestos se ensayan típicamente a n=2 a 5 para estimar la duración de la acción.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

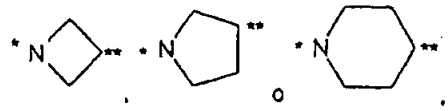
1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

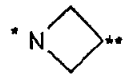
en la que,

- R^1 es CN o $CONH_2$;
- A se selecciona entre



en la que * y ** representan los puntos de unión, estando ** unido al oxígeno,

- R^2 y R^3 son metilo o cuando A es un grupo de fórmula



R^2 y R^3 también pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopentano;

- p es 0 ó 1;
- A^1 se selecciona entre

a) fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3, OR^4, SR^4, OCF_3, alquilo (C_1-C_4) y fenilo opcionalmente sustituido con OH;

b) naftilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, OR^4, SR^4, OCF_3 y alquilo (C_1-C_4);

c) un grupo heterocíclico aromático bicíclico de 9 ó 10 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S o N, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OR^4, alquilo (C_1-C_4) y halo;

-R^4 es H o alquilo (C_1-C_4);

o, si es apropiado, las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 es $CONH_2$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que p es 0.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que p es 1.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que A^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos, seleccionados independientemente entre F, Cl, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3 y CH_3.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que A^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3 y CH_3.

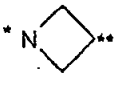
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que A^1 es naftilo opcionalmente sustituido con OH.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que A^1 se selecciona entre indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, quinazolilo, quinoxalilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, bencisoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y bencisotiadiazolilo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que A^1 es benzoxazolilo.

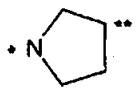
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R^2 y R^3 son metilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que A es un grupo de fórmula

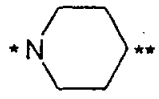


436

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que A es un grupo de fórmula



13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que A es un grupo de fórmula



14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, estando dicho compuesto seleccionado entre:

5-Metil-5-[(3*S*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida;

5-Metil-5-[(3*R*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*S*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-Fluoro-5-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-Fluoro-3-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

5-[(3*R*)-3-(2-Fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

436

5-Metil-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida;

5-[4-(3-hidroxifenoxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-Metil-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida;

5-[3-(3-Hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(4-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(3-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

5-{3-(3-Cloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;

4-{1-[3-(3-Hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida;

amida del ácido 5-[3-(2-Fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

amida del ácido 5-[3-(2-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;

y,

amida del ácido 5-[3-(4-Cloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico

o, si es apropiado, las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de formula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Un compuesto de fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso como medicamento.

17. El uso de un compuesto de formula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad antagonista del receptor M3.

18. El uso de un compuesto de formula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados entre el grupo constituido por

- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias inferiores y enfisema,

- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se caracteriza por una obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como

consecuencia de otra terapia con fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con hipertensión pulmonar,

- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por trastornos patofisiológicos, asma extrínseca provocada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alergenos, asma inducida por el aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de respiración silbante en niños y bronquiolitis,

- lesión pulmonar aguda,

- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

19. Combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 con otro(s) agente(s) terapéutico(s) seleccionado(s) entre:

(a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteínas que activan 5-lipoxigenasa (FLAP),

(b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4,

(c) antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3,

(d) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores con propiedades agonistas de los adrenoceptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$ para uso descongestivo,

(e) agonistas β_2 de corta o larga actuación,

(f) inhibidores de PDE, por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,

(g) teofilina,

(h) cromoglicato sódico,

(i) inhibidores de COX, inhibidores de COX-1 o COX-2 tanto selectivos como no selectivos (AINE),

(j) glucocorticoesteroides orales e inhalados,

(k) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,

(l) agentes anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF-α),

(m) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,

(n) antagonistas del receptor de quinina-B_1 y B_2,

940

(o) agentes inmunosupresores,

(p) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),

(q) antagonistas del receptor de taquiquinina NK_1, NK_2 y NK_3,

(r) inhibidores de elastasa,

(s) agonistas del receptor de adenosina A2a,

(t) inhibidores de uroquinasa,

(u) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo, agonistas de D2,

(v) moduladores de la ruta NFκB, por ejemplo inhibidores de IKK,

(w) moduladores de las rutas de señalización de citoquina, tales como MAP quinasa p38 o quinasa syk,

(x) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos,

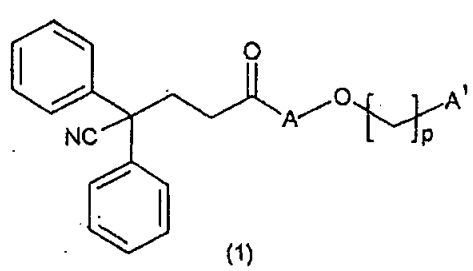
(y) antibióticos,

(z) inhibidores de HDAC,

(aa) inhibidores de la quinasa PI3, y,

(bb) antagonistas de CXCR2.

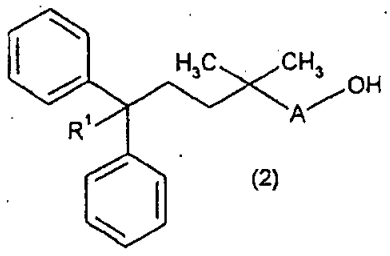
20. Un intermedio de fórmula



(1)

en la que A, p y A^1 son como se han definido en la reivindicación 1.

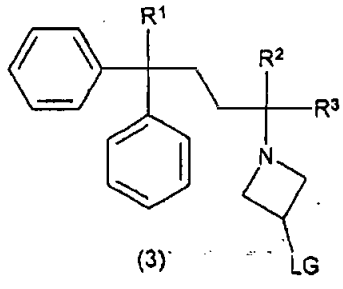
21. Un intermedio de fórmula



(2)

en la que A y R^1 son como se han definido en la reivindicación 1.

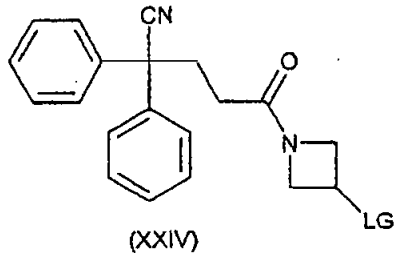
22. Un intermedio de fórmula



(3)

en la que R^1, R^2 y R^3 son como se han definido en la reivindicación 1 y LG es un grupo saliente adecuado.

23. Un intermedio de fórmula



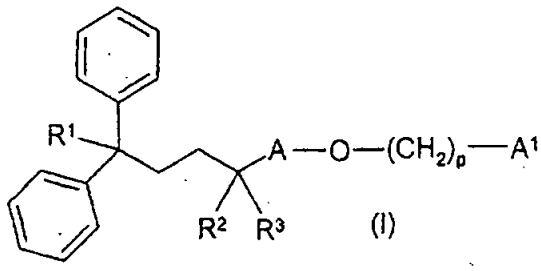
(XXIV)

en la que LG es un grupo saliente adecuado.

24. Un intermedio de fórmula

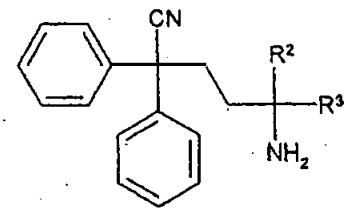
RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula



(I)

a procedimientos e intermedios para su preparación, a su uso como antagonistas muscarínicos y a la composición farmacéutica que los contiene.



(XVII)

en la que R^2 y R^3 son como se han definido en la reivindicación 1.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2006/002727	01.09.2006	21.09.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D207/12 C07D413/12 C07D211/46 C07D205/04 A61K31/397 A61K31/40 A61K31/4409 A61P37/00

Applicant
PFIZER LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

DOCKETED
Due Date 27.4.07
BY: LDH Site: Sandwich

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Hartinger, Stefan Telephone No. +49 89 2399-8289

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2006/002727

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/IB2006/002727

2/40

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-24
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-24
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-24
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

re Section V:

1. The application relates to muscarinic receptor antagonists of the general formula (I), their medical uses and pharmaceutical compositions, and also some key-intermediates.

The relevant prior art has been cited in the search report.

D1: JP 11 100366 A (KYORIN SEIYAKU KK) 13 April 1999 (1999-04-13)
D2: EP-A1-0 365 093 (PFIZER [US]) 25 April 1990 (1990-04-25)
D3: EP-A1-0 948 964 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 13 October 1999 (1999-10-13) cited in the application
D4: DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN CROSSFIRE INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN; BRN 1520424 1976, XP002419977
D5: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RegNo 23101-99-7 1968, MAKOSZA, MIECZYSLAW ET AL: "Reactions of organic anions. XXIII. Reaction of arylacetic nitriles with 1-bromo-3-nitro-3-methylbutane" XP002419978 retrieved from STN Database accession no. 1969:421831

The claimed matter appears to have met all requirements of Art. 33 PCT.

Documents D1-D3 disclose muscarinic receptor antagonists which share with the present compounds the terminal diphenyl methane moiety. None of these documents does however disclose compounds having in combination the present features of the linking element "-CR2R3-A-O-". Since a plurality of structural modifications are necessary in order to arrive at the presently proposed class of compounds, the novel linking element not only is novel, but also appears to have involved an inventive step. Staring from example 11 of D1 as the closest prior art, a methylene group would have to be replaced by a carbon fragment related to present "CR2R3". No such replacement is suggested in D1 or D3, which both refer to unsubstituted alkylene groups as part of the linking element. While 1,1-dimethyl or cyclopentyl fragments occur in the compounds of D2, the muscarinic receptor antagonists of this prior art do neither have cyclic imines nor heterocyclyl-oxy groups as part of the linker. As such, D2 does not hint to the presently proposed structural

modification and also does not allow to draw conclusions as to the effect of any such modifications. In the light of the test data reported on pages 150-152 of the present description, the present compounds appear to be a not obvious solution to the problem of providing further muscarinic receptor antagonists.

D4 and D5 disclose the synthesis of chemical products which are similar to the claimed intermediates. However, these prior art chemicals do not have the present amino functionalities in the form of a primary amino group or a para substituted piperidine. The claimed intermediates are therefore novel. The also involve an inventive step as these intermediates bring the inventive features of the mentioned linking element to the final products.

re Section VIII:

1. Document D1, which is regarded essential for the understanding of the invention, has not been mentioned in the description (Rule 5.1(ii) PCT).

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

BNSDOCID: <XS____2006100103CF_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/002727

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/12 C07D413/12 C07D211/46 C07D205/04 A61K31/397
A61K31/40 A61K31/4409 A61P37/00

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 A61P A61K

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, 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.
A	JP 11 100366 A (KYORIN SEIYAKU KK) 13 April 1999 (1999-04-13) formula (2) claims; example 11	1-24
A	EP 0 365 093 A1 (PFIZER [US]) 25 April 1990 (1990-04-25) page 5, line 10 - line 20; examples 1,3	1-24
A	EP 0 948 964 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 13 October 1999 (1999-10-13) cited in the application claims	1-24
A	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN CROSSFIRE INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN; BRN 1520424 1976, XP002419977 abstract	1-24

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
14 February 2007	27/02/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Härtinger, Stefan

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

503

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-024646- -00000-0000

Fecha: 2008-03-07 17:31:33 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 502

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de 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 [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 360 62 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 504

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 24646
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/02727
	Fecha inicio fase nacional	21/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5933
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 13 MAYO 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11